

REVISIÓN SISTEMÁTICA

Multiresistant tuberculosis: when should multi-resistant tuberculosis be suspected in children and adolescents?

Tuberculosis multirresistente: ¿cuándo se debe sospechar una Tuberculosis multirresistente en niños y adolescentes?

Mariano Guillermo Bonanno¹ ✉

¹Universidad Abierta Interamericana, Facultad de medicina y Ciencias de la Salud Carrera de Medicina. Buenos Aires, Argentina.

Citar como: Bonanno MG. Multiresistant tuberculosis: when should multi-resistant tuberculosis be suspected in children and adolescents?. South Health and Policy. 2025; 4:210. <https://doi.org/10.56294/shp2025210>

Enviado: 22-05-2024

Revisado: 03-10-2024

Aceptado: 19-03-2025

Publicado: 20-03-2025

Editor: Dr. Telmo Raúl Aveiro-Róbaló 

Autor para la correspondencia: Mariano Guillermo Bonanno ✉

ABSTRACT

Introduction: multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) caused by *Mycobacterium tuberculosis* mainly affects the respiratory system but can spread to other organs. Its resistance arises from inappropriate use of antibiotics, complicating treatment. Its control depends on rapid diagnoses and solid health programs, especially in young people, where conditions such as HIV worsen the prognosis.

Method: a systematic review of bibliography published in scientific journals was carried out with the aim of compiling all the evidence available to date in order to answer the question posed. When to suspect MR TB in children and adolescents?

Results: multidrug-resistant tuberculosis in children presents significant diagnostic and clinical challenges. The studies reviewed highlight risk factors such as history of treatment and contact with resistant TB. Tools such as GeneXpert and MTBDRplus facilitate rapid diagnosis, and preventive therapy with isoniazid could reduce progression to active TB in close contacts.

Conclusion: taken together, the findings underscore the importance of combining advanced diagnostic methods, a comprehensive assessment of the epidemiological context, and additional support strategies to address the challenges of MDR-TB in children and adolescents. This combination of approaches can guide clinical decision making and strengthen capacity to effectively identify and treat youth at risk for MDR-TB.

Keywords: Tuberculosis; Multidrug-Resistant; Adolescent; Child; Antitubercular Agents; Tuberculosis/diagnosis.

RESUMEN

Introducción: la tuberculosis multirresistente (MDR-TB) causada por *Mycobacterium tuberculosis* afecta principalmente el sistema respiratorio, pero puede diseminarse a otros órganos. Su resistencia surge por un uso inadecuado de antibióticos, complicando el tratamiento. Su control depende de diagnósticos rápidos y programas de salud sólidos, especialmente en jóvenes, donde condiciones como el VIH agravan el pronóstico.

Método: se realizó una revisión sistemática de bibliografía publicadas en revistas científicas con el objetivo de recopilar toda la evidencia disponible hasta el momento para poder responder a la pregunta planteada. ¿Cuándo sospechar de TBC MR en niños y adolescentes?

Resultados: la tuberculosis multirresistente en niños presenta desafíos diagnósticos y clínicos significativos. Los estudios revisados destacan factores de riesgo como antecedentes de tratamiento y contacto con TB resistente. Herramientas como GeneXpert y MTBDRplus facilitan el diagnóstico rápido, y la terapia preventiva con isoniazida podría reducir la progresión a TB activa en contactos cercanos.

Conclusión: en conjunto, los hallazgos subrayan la importancia de combinar métodos diagnósticos avanzados, una evaluación integral del contexto epidemiológico y estrategias de soporte adicionales para enfrentar los desafíos de la MDR-TB en niños y adolescentes. Esta combinación de enfoques puede guiar en la toma de decisiones clínicas y fortalecer la capacidad para identificar y tratar eficazmente a los jóvenes con riesgo de MDR-TB.).

Palabras clave: Tuberculosis; Multirresistente; Adolescente; Niño; Agentes Antituberculosos; Tuberculosis/ Diagnóstico.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una patología de causa infecciosa causada por el agente etiológico *Mycobacterium tuberculosis*, este compromete principalmente la vía respiratoria, pero puede invadir otros órganos y tejidos. En la actualidad es una de las enfermedades con mayor morbilidad y mortalidad en el mundo.⁽¹⁾

La tuberculosis actualmente es tratable, el problema radica en el tratamiento antibiótico con su mal uso o su incumpliendo, esto conlleva a la resistencia del agente al tratamiento lo cual ha dado lugar a una nueva problemática que es la tuberculosis multirresistente, considerada hoy en día como un problema de salud pública global.⁽¹⁾

Para poder erradicar a la tuberculosis es imprescindible fortalecer el programa de control de tuberculosis tanto en la detección como en el seguimiento y control de los casos para poder interrumpir la cadena epidemiológica.⁽²⁾

En la adolescencia y la niñez representa un gran riesgo para desarrollar tuberculosis, las formas clínicas son similares a la presente en adultos, presentan enfermedad cavitaria en vértices y pleuresía. En la niñez y la adolescencia se presentan con grandes cambios biológicos, en la adolescencia además existe un incremento de riesgo por la actividad sexual temprana, la presencia de presentar embarazos no deseados o el mayor riesgo de contraer infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV).⁽²⁾

La infección por HIV u otras enfermedades que generan inmunodeficiencias aumentan la probabilidad de que pacientes infectados desarrollen la enfermedad de tuberculosis y que presenten un mayor riesgo de muerte.⁽³⁾

Los jóvenes de 10 a 24 años podrían constituir un grupo importante pero descuidado dentro del control global de la tuberculosis. Mientras que los lactantes y los niños pequeños suelen estar expuestos a la tuberculosis en el hogar por parte de los cuidadores, los adolescentes pasan más tiempo fuera del hogar, donde pueden enfrentarse a un mayor riesgo de exposición a una infección por *M. Tuberculosis*. A diferencia de los niños pequeños, los adolescentes corren el riesgo de contagio por los compañeros de la misma edad.⁽⁴⁾

Los adolescentes pueden llegar a ser identificados por tuberculosis, en primer lugar, tras la exposición a *M. Tuberculosis* como parte de una investigación de detección de contacto. En segundo lugar, pueden llegar a presentar signos o síntomas que podrían coincidir con el diagnóstico de tuberculosis. En tercer lugar, podrían ser remitidos a raíz de los resultados de una investigación que requiere una evaluación integral de la Tuberculosis.⁽⁵⁾

El primer paso del personal de salud es la evaluación para detectar la tuberculosis mediante una combinación de anamnesis y una correcta exploración física, junto con pruebas de imágenes y microbiológicas (Baciloscopia, el cultivo de micobacterias y/o pruebas de reacción en cadena de la polimerasa PCR, entre otros).⁽⁵⁾

En la mayoría de los adolescentes la tuberculosis se presenta de forma intratorácica, definida como enfermedad pulmonar parenquimatosa (infiltrados, cavitaciones, enfermedad miliar), derrames pleurales o linfadenopatía intratorácica (hiliar mediastínica). Los síntomas más comunes son: Tos, Fiebre y pérdida de peso. Los hallazgos en las radiografías de tórax reflejan los cambios en la patogénesis que se producen con la edad del paciente; Los adolescentes presentan con más frecuencia cavitaciones y derrames pleurales y en menor frecuencia linfadenopatía intratorácica o enfermedad miliar, como se puede observar en los niños.⁽⁵⁾

La farmacorresistencia es aquella condición en la cual *in vitro* se confirma la presencia de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a antibióticos de primera y/o segunda línea lo cual representa un grave problema en la salud del paciente, su entorno y la sociedad en general.⁽⁶⁾

La Organización mundial de la salud define la farmacorresistencia en 5 grupos:

- Tuberculosis monorresistente : Es la enfermedad causada por la *M. Tuberculosis* la cual es resistente a 1 solo fármaco, generalmente a Isoniazida o la Rifampicina.
- Tuberculosis Polirresistente: La resistencia se expresa en más de un fármaco antituberculoso, pero sin comprender simultáneamente a Isoniazida y Rifampicina.
- Tuberculosis Multidrogorresistente (TB-MDR): Es en la cual se presenta resistencia al menos a Isoniazida y Rifampicina con o sin el agregado de resistencia a otros fármacos.
- Tuberculosis pre- extensamente resistente (TB pre-XDR): Presenta resistencia como mínimo a Isoniazida y Rifampicina junto con resistencia a uno de las dos fluoroquinolonas anti-TB que son

Levofloxacin y moxifloxacin.

- Tuberculosis extensamente resistente (TB-XDR): Es la TB PRE-XDR en la cual se le agrega resistencia como mínimo a Bedaquilina y/o Linezolid, que forman junto con las fluoroquinolonas el grupo A del tratamiento de TB-MDR según la OMS. Esta presentación de tuberculosis es la que presenta mayor gravedad clínica y epidemiológica por las dificultades tanto en su diagnóstico como en el tratamiento.
- Tuberculosis totalmente resistente (TB-TR) o Panresistente: hace referencia a la tuberculosis en la cual presenta resistencia a todos los fármacos de primera y segunda línea (Fluoroquinolonas, inyectables, tioamidas, cicloserina y PAS).^(6,8)

El diagnóstico confirmado de la TBC resistente a Rifampicina y a la isoniazida está sujeta a la confirmación microbiológica a partir de muestras clínicas o de cultivos aislados, utilizando pruebas de sensibilidad a fármacos genotípicos o fenotípicos, lo que puede resultar difícil en niños y adolescentes.

En ausencia de pruebas moleculares rápidas la sensibilidad a los fármacos o en el caso de los pacientes con tuberculosis de cultivo negativo, se pueden realizar un diagnóstico de TBC multidrogorresistente o extremadamente resistente confirmada bacteriológicamente, o en ausencia de mejora clínica (es decir resolución de los síntomas y aumento de peso) luego de los dos meses de tratamiento de primera línea con adherencia (siempre y cuando que el riesgo de diagnóstico erróneo de otra enfermedad pulmonar crónica sea bajo).⁽⁵⁾

El desiderátum del diagnóstico de la TB recomendado por los organismos internacionales es contar, para todos los pacientes bacilíferos, con la identificación del agente causal y un perfil mínimo de sensibilidad a drogas, fundamentalmente a isoniazida y rifampicina.⁽⁸⁾

Todo esto es muy difícil de cumplir en los países en vías de desarrollo, aunque se avanza progresivamente hacia ese objetivo, fundamentalmente a través de los métodos moleculares rápidos. Por lo tanto y a la espera de la amplia difusión de métodos rápidos de tamizaje de tuberculosis multidrogorresistente, se sigue utilizando marcadores subrogantes de la misma, tales como el fracaso terapéutico, pérdida de seguimiento, recaídas, contacto estrecho con tuberculosis multidrogorresistente diagnosticada bacteriológicamente, inmunodepresión, tuberculosis en personal de la salud y poblaciones vulnerables.⁽⁸⁾

La resistencia a las drogas anti-Mtb se informa a nivel programático en dos categorías: pacientes sin y con tratamiento previo. En el primer caso se asume la infección a partir de un contacto con TB-DR y en el segundo la resistencia es adquirida debido principalmente a la monoterapia real o encubierta que selecciona las mutantes naturalmente resistentes del bacilo.⁽⁸⁾

La resistencia en pacientes sin tratamiento previo supone una situación epidemiológica comprometida, dado que implica que en la comunidad se está produciendo la transmisión de tuberculosis farmacorresistente.

Habitualmente se detecta después del fracaso terapéutico (persistencia de cultivo positivo al cuarto mes del tratamiento estándar), alarga el periodo de transmisión y puede amplificar las resistencias iniciales.

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

La resistencia que se genera a fármacos antituberculosos está determinada por las mutaciones que se producen del genoma de *Micobacterium tuberculosis*, que aparecen de manera espontánea o inducida por precisión selectiva de los fármacos.⁽¹⁰⁾

Pacientes que realizan esquemas terapéuticos inadecuados pueden generar, en presencia de concentraciones subterapéuticas de los fármacos, proliferación de las cepas que presentan estas mutaciones fenéticas de resistencia, las cuales se pueden transmitir por vía aérea a otras personas, quienes desarrollan tuberculosis resistente a los fármacos sin previamente haber recibido ningún régimen terapéutico.⁽¹⁰⁾

Hasta el momento se conoce que las mutaciones presentes en el GEN codificante de la subunidad beta de la ARN Polimerasa (Gen *rpoB*) Confiere resistencia a la Rifampicina y que las mutaciones presentes en el GEN Catalasa - Peroxidasa (Gen *katG*) y en la región promotora del GEN *Enoil-ACP* reductasa (Gen *inhA*) están asociados con la resistencia a la Isoniazida.⁽¹⁰⁾

Además, existen mutaciones en otros genes responsables de las resistencias a otros fármacos antituberculosos como a la Pirazidamida (Gen *pncA*), Aminoglicosídicos (*rrs*) y Fluoroquinolonas (*gyrA*).⁽¹⁰⁾

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

En el año 2008 la OMS validó el uso de ensayo Genotype MTBDRplus (GTPlus) Para la detección rápida y simultanea del complejo *M. Tuberculosis* y la resistencia a la Rifampicina e Isoniazida a partir de cultivos o muestras clínicas pulmonares con baciloscopia positiva. La prueba se basa en una reacción en cadena de polimerasa (PCR múltiple), la cual genera diversos productos de amplificación (SONDAS) que reconocen

las mutaciones genéticas más frecuentes asociadas con la resistencia a Isoniazida y Rifampicina mediante hidratación inversa: estos resultados se obtienen en 8 hrs aproximadamente.⁽¹⁾

A principios del 2001 la OMS aprobó una prueba de diagnóstico molecular rápida y automatizada, el ensayo Xpert MTB/RIF que puede detectar simultáneamente la tuberculosis y la resistencia a la Rifampicina.⁽⁶⁾

Éste es un método molecular automatizado que integra la extracción de ADN, la amplificación genómica por PCR en tiempo real, la detección semicuantitativa y la detección de la resistencia a la rifampicina en el gen rpoB.⁽¹⁾

Ésta prueba proporciona resultados en 2 horas, por lo que los pacientes pueden comenzar con el tratamiento adecuado incluso el mismo día.⁽¹¹⁾

Según los lineamientos de la OMS para el 2015, las pruebas de diagnóstico molecular deben utilizarse en donde haya alta incidencia de tuberculosis, en pacientes con infección de HIV y cuando exista gran sospecha de tuberculosis multirresistente. Estas pruebas tienen la ventaja de brindar resultados rápidos, comparadas con los métodos tradicionales de cultivo, con lo cuales se requieren, en promedio, 4 semanas para obtener un resultado. Sin embargo, se recomienda que se realice la prueba fenotípica para confirmar el resultado de la prueba molecular.⁽¹⁾

MÉTODO

Se realizó una revisión sistemática de bibliografía publicadas en revistas científicas con el objetivo de recopilar toda la evidencia disponible hasta el momento para poder responder a la pregunta planteada.

Para ello se realizó una exhaustiva búsqueda bibliográfica en buscadores como Pubmed, Epistemonikos, Google académico, Open Athens, Tripdatabase, Cochane y Scielo.

Se realizó una búsqueda con palabras claves como: multidrug-resistant tuberculosis, extensively drug-resistant tuberculosis, Adolescent, children, diagnostic, antituberculosis drugs.

Una vez obtenida la bibliografía se respondió la pregunta planteada ¿Cuándo sospechar de TBC MR en niños y adolescentes?

El objetivo fue: obtener la información necesaria para el diagnóstico temprano de la TBC MR en niños y adolescentes, poder identificar pruebas moleculares que permitan el diagnóstico rápidamente, dejar en evidencia la terapéutica actual.

La población de estudio fueron pacientes Adolescentes y Niños con diagnóstico de Tuberculosis Multirresistente. Se obtuvo literatura donde se realizó un análisis sobre el diagnóstico y tratamiento y los fármacos disponibles actualmente para el tratamiento de TBC MR en niños y adolescentes.

Criterios de Inclusión

- Literatura exclusivamente enfocada sobre Tuberculosis en adolescentes y niños.
- Literatura con información sobre métodos diagnóstico de detección rápida para TBC MR.
- Literatura en diagnóstico de la TBC MR en población pediátrica.

Criterios de Exclusión

- Exclusión sobre literatura de pacientes adultos con TBC MR
- Literatura que no abordó la TBC MR en adolescentes y niños
- Literatura sobre pacientes que hayan experimentado efectos adversos relacionados con el tratamiento antituberculosos previos.
- Literatura sobre adolescentes con HIV diagnosticados con TBCEL ámbito de estudio fue en un contexto universitario, realizado en la Universidad abierta Interamericana, con la obtención de datos obtenidos de literatura científica publicadas en base de datos biomédicos virtuales de renombre científico.

Plan de Análisis de los Datos

Con respecto al plan de análisis de los datos, se obtuvo en base a una búsqueda sistemática de los artículos para la investigación donde se hizo una selección por títulos seguido del Abstrac, una vez seleccionado los mismos se procedió a generar una búsqueda detallada utilizando filtros con criterios de inclusión y exclusión, de esta forma aportando artículos con la temática de enfermedad Tuberculosis MR en niños y adolescentes.

RESULTADOS

La tuberculosis multirresistente (MDR-TB) en la población infantil y adolescente presenta importantes retos en el diagnóstico y el tratamiento clínico. Esta revisión recoge los hallazgos de ocho estudios relevantes, centrándose en los métodos diagnósticos, los factores de riesgo y la presentación clínica de la MDR-TB en la población pediátrica. A continuación, se presentan las comparaciones de los diagnósticos junto a una recopilación de las individualidades de cada investigación.

Hallazgos radiológicos como marcadores de MDR-TB

En Indonesia, un estudio comparativo de los niños con tuberculosis sensible (DS-TB) con aquellos afectados de MDR-TB pone de relieve que la MDR-TB se presenta frecuentemente con consolidaciones (68 %) y cavitación pulmonar (29 %) y además con fibrosis (42 %).⁽¹⁴⁾ Estos hallazgos radiográficos contrastan con patrones menos severos vistos en DS-TB, sugiriendo que las características severas en las radiografías pueden ser un marcador de MDR-TB en niños.

Factores de riesgo epidemiológicos

El contacto cercano con pacientes con TB resistente y los antecedentes de tratamiento con antituberculosos constituyen factores de riesgo destacados. Un estudio en Sudáfrica pone de manifiesto que el 45,2 % de los niños con MDR-TB habían sido tratados con anterioridad por TB, y el 76,4 % había tenido contacto estrecho con un caso de TB conocido.⁽¹⁵⁾ Un mismo estudio realizado en Etiopía también pone de manifiesto que tener antecedentes de tratamiento previo ha demostrado ser un factor de riesgo significativo; en su estudio, la prevalencia de resistencia fue del 13,9 % en niños que habían sido previamente tratados y del 2,3 % en aquellos que no habían sido tratados.⁽¹⁶⁾

Métodos diagnósticos rápidos

La llegada de tests rápidos como GeneXpert MTB/RIF y la prueba de sonda lineal MTBDRplus han propiciado la obtención rápida y precisa de la MDR-TB. En un estudio realizado sobre GeneXpert en Nepal la sensibilidad fue del 98,6 % y la especificidad del 100 %, con resultados disponibles en menos de dos horas, a diferencia de los 75 días que requerían los tests convencionales.⁽¹⁷⁾ Por su parte, el MTBDRplus mostró una sensibilidad del 99,3 % para rifampicina y del 88,5 % para isoniazida, destacando su utilidad en contextos de alta carga de MDR-TB.⁽¹⁸⁾

Impacto de VIH y Malnutrición en los Resultados del Tratamiento

La coinfección por VIH y la malnutrición fueron factores asociados con peores resultados en niños con MDR-TB. Un metaanálisis reveló que, entre los niños coinfectados, aquellos que no recibieron tratamiento antirretroviral (ART) durante el tratamiento de TB tenían una tasa de éxito del 56 %, frente al 82 % de los niños que sí lo recibieron.⁽¹⁹⁾ La malnutrición también se asoció con resultados de tratamiento desfavorables, lo que subraya la necesidad de un manejo integral que incluya el estado nutricional.

Prevención mediante terapia con Isoniazida

En cuanto a la prevención, un estudio en Perú evidenció que los contactos pediátricos de casos MDR-TB que recibieron isoniazida (INH) mostraron una menor incidencia de progresión a TB activa, incluso cuando el caso índice era MDR-TB. Este hallazgo sugiere que la INH podría tener un papel en la prevención de la progresión de la infección latente, especialmente en contextos de alta exposición.⁽²⁰⁾

DISCUSIÓN

Los resultados derivados de esta revisión ponen de manifiesto la necesidad de un abordaje multidimensional en la sospecha y el diagnóstico temprano de la TB-MDR en la población infantojuvenil. Los resultados muestran que ciertas características clínicas y determinantes epidemiológicos han de ser considerados como mensajes de alarma para los sanitarios que han de manejar el diagnóstico de la TB-MDR, particularmente en las zonas de alta carga.

Radiología y factores de riesgo: Los patrones de la radiología del tórax (consolidación, fibrosis y cavitación) ofrecen indicios sobre la sospecha de TB-MDR. Este indicio de sospecha, relacionado con un conjunto de factores de riesgo (contacto previo con casos de TB resistente, tratamientos previos antituberculosos, etcétera) pueden ayudar a aumentar la sospecha clínica. Aun así, falta señalar que, si la radiología por sí misma puede constituir un indicio de sospecha, no ha de ser determinante; desde un punto de vista clínico la historia clínica y epidemiológica de los casos debe considerarse de forma independiente.^(14,15)

Avances en las pruebas diagnósticas: La aparición de pruebas diagnósticas rápidas orientadas en el diagnóstico de la TB-MDR como GeneXpert y MTBDRplus han supuesto un cambio espectacular en el diagnóstico de esta enfermedad en la población infantojuvenil. La posibilidad de dar una respuesta con resultados en pocas horas permite, además, poder trabajar el inicio de un tratamiento adecuado de forma rápida, cuestión que será clave en el control del progreso de la enfermedad y en la reducción de la transmisión. Estas tecnologías deben ser introducidas con la misma asiduidad en regiones de alta prevalencia de TB-MDR, así como en grupos de elevado riesgo, que comprende a los niños que están en contacto directo con casos conocidos de resistencia.^(18,17)

Coinfección y estado nutricional: La coinfección por VIH y la desnutrición han sido identificadas como determinantes importantes en la calidad de la respuesta al tratamiento en la población infantil con TB-MDR. Esto pone de manifiesto que una atención clínica adecuada no sólo debe ser la administración de fármacos antituberculosos, sino también y cuando sea necesario las estrategias de soporte nutricional y el inicio y/o el

posible refuerzo del ART en los pacientes coinfectados. Unir estos factores en la atención puede ser una manera de mejorar la adherencia y de reducir la morbilidad.⁽¹⁹⁾

Rol de la Prevención con Isoniazida: Finalmente, la terapia preventiva con INH para contactos de casos MDR-TB parece tener potencial para limitar la progresión a TB activa; a pesar de ser resultados aún preliminares, podrían (fundamentar) futuras políticas de salud pública que incluyan la administración de INH a las (poblaciones) pediátricas de alto riesgo, (poblaciones) que viven en áreas con alta prevalencia de MDR-TB y limitados recursos para la implementación de otras formas de prevención.^(20,21)

CONCLUSIÓN

En conjunto, los resultados que se han obtenido y discutido sugieren tanto la conveniencia de implementar combinaciones de pruebas diagnósticas más avanzadas y completas, la descripción del contexto epidemiológico así como de estrategias de soporte complementarias para abordar los problemas que plantea la (MDR-TB) en niños y jóvenes, pero también la necesidad de combinar todo ello para no sólo proveer a los clínicos de herramientas adecuadas para abordar la toma de decisiones, sino también para fortalecer la capacidad de detección y tratamiento de los jóvenes que tengan riesgo de MDR-TB).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alvis-Zakzuk NJ, Carrasquilla MD los Á, Gómez VJ, Robledo J, Alvis-Guzmán NR, Hernández JM. Diagnostic accuracy of three technologies for the diagnosis of multi-drug resistant tuberculosis. *Biomédica*. 1 de septiembre de 2017;37(3):397.
2. González DRC, Suárez DGA, Roberto D, Peña M, Vargas R. Comportamiento de la tuberculosis en adolescentes de 15 a 18 años. *Rev Cuba Pediatría*. :9.
3. Zabaleta A, Llerena C. Serie de casos: tuberculosis extremadamente resistente a drogas en Colombia, 2006-2016. *Biomédica*. 1 de diciembre de 2019;39(4):707-14.
4. Snow KJ, Nelson LJ, Sismanidis C, Sawyer SM, Graham SM. Incidence and prevalence of bacteriologically confirmed pulmonary tuberculosis among adolescents and young adults: a systematic review. *Epidemiol Infect*. junio de 2018;146(8):946-53.
5. Snow KJ, Cruz AT, Seddon JA, Ferrand RA, Chiang SS, Hughes JA, et al. Adolescent tuberculosis. *Lancet Child Adolesc Health*. enero de 2020;4(1):68-79.
6. Beltrame LS. enfermedades infecciosas | tuberculosis. :70.
7. Feng Y, Liu S, Wang Q, Wang L, Tang S, Wang J, et al. Rapid Diagnosis of Drug Resistance to Fluoroquinolones, Amikacin, Capreomycin, Kanamycin and Ethambutol Using Genotype MTBDRsl Assay: A Meta-Analysis. *Mokrousov I, editor. PLoS ONE*. 1 de febrero de 2013;8(2):e55292.
8. Palmero DJ, Lagrutta L, Inwentarz SJ, Vescovo M, Aidar OJ, Montaner PJG. TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS DROGORRESISTENTE EN ADULTOS Y NIÑOS. REVISIÓN NARRATIVA. 2022;13.
9. Palmero DJ, Laniado Laborín R, Caminero Luna JA. Guías latinoamericanas de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. *Arch Bronconeumol*. octubre de 2008;44(10):578.
10. Vigo A, Solari L, Santos D, Puyén ZM. Mutaciones que confieren resistencia a fármacos antituberculosis de primera línea en Perú: una revisión sistemática de la literatura. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 6 de diciembre de 2019;36(4):636-45.
11. Kaur R, Kachroo K, Sharma J, Vatturi S, Dang A. Diagnostic accuracy of xpert test in tuberculosis detection: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Infect Dis*. 2016;8(1):32.
12. Liu Q, Abba K, Alejandria M, Balanag V, Berba R, Lansang M. Reminder systems and late patient tracers in the diagnosis and management of tuberculosis. En: *The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007 <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006594>
13. Pillay S, Davies GR, Chaplin M, De Vos M, Schumacher SG, Warren R, et al. Xpert MTB/XDR for detection

of pulmonary tuberculosis and resistance to isoniazid, fluoroquinolones, ethionamide, and amikacin. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]

14. Zuhriyyah SA, Nugraha HG, Setiabudi D, Santoso P, Nataprawira HM. Chest X-Ray Comparison Between Drug-Resistant and Drug-Sensitive Pulmonary Tuberculosis in Children. *Clin Respir J*. 2024 Sep;18(9):e70010. doi: 10.1111/crj.70010.

15. Moore BK, Anyalechi E, van der Walt M, Smith S, Erasmus L, Lancaster J, Morris S, Ndjeka N, Ershova J, Ismail N, Burton D, Menzies H. Epidemiology of drug-resistant tuberculosis among children and adolescents in South Africa, 2005-2010. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015 Jun;19(6):663-9. doi: 10.5588/ijtld.14.0879. PMID: 25946356; PMCID: PMC4886335.

16. Mekonnen F, Tessema B, Moges F, Gelaw A, Eshetie S, Kumera G. Multidrug resistant tuberculosis: prevalence and risk factors in districts of metema and west armachiho, Northwest Ethiopia. *BMC Infect Dis*. 2015 Oct 26;15:461. doi: 10.1186/s12879-015-1202-7.

17. Pandey P, Pant ND, Rijal KR, Shrestha B, Kattel S, Banjara MR, Maharjan B, Kc R. Diagnostic Accuracy of GeneXpert MTB/RIF Assay in Comparison to Conventional Drug Susceptibility Testing Method for the Diagnosis of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *PLoS One*. 2017 Jan 12;12(1):e0169798. doi: 10.1371/journal.pone.0169798.

18. Brandao AP, Pinhata JMW, Oliveira RS, Galesi VMN, Caiaffa-Filho HH, Ferrazoli L. Speeding up the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis in a high-burden region with the use of a commercial line probe assay. *J Bras Pneumol*. 2019 Apr 18;45(2):e20180128. doi: 10.1590/1806-3713/e20180128.

19. Haraus EP, Garcia-Prats AJ, Law S, Schaaf HS, Kredt T, Seddon JA, Menzies D, Turkova A, Achar J, Amanullah F, et al. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med*. 2018 Jul 11;15(7):e1002591. doi: 10.1371/journal.pmed.1002591.

20. Huang CC, Becerra MC, Calderon R, Contreras C, Galea J, Grandjean L, et al. Isoniazid Preventive Therapy in Contacts of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Oct 15;202(8):1159-68. doi: 10.1164/rccm.201908-1576OC

21. Catanzaro A, Rodwell TC, Catanzaro DG, Garfein RS, Jackson RL, Seifert M, et al. Performance Comparison of Three Rapid Tests for the Diagnosis of Drug-Resistant Tuberculosis. *PLoS One*. 2015 Aug 31;10(8): e0136861. doi: 10.1371/journal.pone.0136861.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Mariano Guillermo Bonanno.

Redacción - borrador original: Mariano Guillermo Bonanno.

Redacción - revisión y edición: Mariano Guillermo Bonanno.