
Tuberculosis multirresistente en la infancia

Fernando de Juan Martín

Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor; 2009; 39: 49-56]

RESUMEN

El *Mycobacterium tuberculosis* se ha visto involucrado en la aparición de resistencias a diferentes fármacos, lo que ha creado un importante problema sanitario que ha afectado a los programas desarrollados para la lucha de esta enfermedad en todo el mundo. La resistencia del *M. tuberculosis* es causada por una mutación genética que hace inefectivo un determinado fármaco contra el bacilo mutado. En la aparición de resistencias se han involucrado dos factores: uno dependiente de la aplicación de pautas terapéuticas erróneas y el otro debido al mal cumplimiento de los tratamientos por parte de los pacientes.

Existen actualmente tres sistemas de diagnóstico rápido: 1) Test genotípicos, detectan la presencia de genes responsables de resistencia a fármacos antituberculosos, especialmente INH y RMP; 2) Test de susceptibilidad a fármacos por observación microscópica (MODS); y 3) Utilización de bacteriófagos.

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

PALABRAS CLAVE

Tratamiento antituberculoso infancia, multirresistencia a drogas antituberculosas.

Multidrug resistant tuberculosis

SUMMARY

Mycobacterium tuberculosis has been involved in the development of resistance to various drugs, which has created a major health problem that has affected the programs developed to combat this disease around the world. The resistance of *M. TB* is caused by a genetic mutation that makes a particular drug ineffective against the mutant bacilli. The emergence of resistance has involved two factors: one dependent on the application of wrong treatment regimens and the other due to poor treatment compliance by patients.

There are three rapid diagnostic systems: 1) genotypic test, detects the presence of genes responsible for resistance to anti-tuberculosis drugs, particularly INH and RMP, 2) drug susceptibility testing for microscopic observation (MODS), and 3) Use of bacteriophage.

Have been established, therefore, various forms of TB as resistance of *M. tuberculosis*.

KEY WORDS

Multidrug resistant tuberculosis, antituberculosis treatment in children.

Correspondencia: Fernando de Juan Martín

Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Recibido: junio de 2009. Aceptado: junio de 2009

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) se incluye entre las enfermedades infecciosas más comunes y entre las causas más frecuentes de muerte en todo el mundo. Aproximadamente 2 billones de personas, un tercio de la población mundial, está infectada por el *Mycobacterium tuberculosis* (tuberculosis latente), cerca de 9 millones desarrollarán la enfermedad y alrededor de 2 millones morirán anualmente. De los 9 millones de casos que ocurren anualmente en el mundo, cerca de 1 millón (11%, 3-25%) suceden en menores de 15 años de edad. El 20% son tuberculosis multirresistentes⁽¹⁾.

Según estimaciones de la OMS, España tenía una incidencia de 25 casos por 100.000 habitantes en el año 2004, cifra muy superior a la del resto de países de Europa Occidental, sólo superada por Portugal. Sin embargo, según datos del Instituto Nacional de Epidemiología, la incidencia ese año era de 16,42 casos por 100.000. Existe una infradeclaración de TB en España que se estima alrededor del 33%. La incidencia de la TB ha ido disminuyendo en España en los últimos años hasta alcanzar una tasa de 12,60 casos por 100.000 en el año 2008⁽²⁾ (tabla I).

Según datos publicados por el Boletín Epidemiológico, en el año 2006 los casos de TB correspondieron el 4% a los niños menores de 4 años y el 3% a los de 5-14 años de edad, lo que demuestra que la TB no está controlada todavía en nuestro país⁽³⁾.

Aragón y La Rioja han presentado la mayor incidencia de TB pulmonar durante el año 2008, después de Ceuta y Melilla, con tasas de 20,51 casos por 100.000 y 19,49 casos por 100.000 respectivamente. La media nacional durante este año fue de 12,60 casos por 100.000 habitantes⁽²⁾.

Las personas afectadas de TB latente son tratadas con isoniazida durante 9 meses para que no desarrollen la enfermedad. Si no reciben tratamiento entre el 5%-10% evolucionarán a lo largo de su vida hacia el padecimiento de una enfermedad tuberculosa⁽⁴⁾. Recientemente

se ha incorporado el test de QuantiFERON para el diagnóstico de casos de tuberculosis latente. Esta técnica emplea diferentes antígenos micobacterianos para la estimulación de las células T y poder detectar «in vitro» la liberación de IFN- γ . Tiene de ventajas sobre la prueba de tuberculina que es más sensible, tiene mayor especificidad, no existe booster y la lectura es más objetiva⁽⁵⁾.

El Documento de Consenso sobre el tratamiento de la enfermedad tuberculosa en niños elaborado por el Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica aconseja como pauta de elección de cualquier forma de TB pulmonar, producida por bacilos no resistentes y en niños no pertenecientes a grupos de riesgo de TB resistente, la administración diaria de fármacos de primera línea durante 2 meses de Isoniazida (INH) + Rifampicina (RMP) + Pirazinamida (PZA) seguido de 4 meses de INH + RMP a las dosis adecuadas. Se añadirá un cuarto fármaco cuando el niño sea originario o conviva con un inmigrante procedente de países con porcentaje de resistencia a INH superior al 4% y si el caso índice es fármaco resistente o sospechoso de serlo (VIH, ADVP, alcohólico, preso, historia de tratamiento antituberculoso previo, sospechoso de mal cumplimiento terapéutico, persistencia de baciloscopias o cultivo positivo tras 2 meses de tratamiento)^(6,7) (tabla II).

En Aragón se ha observado en los últimos años un aumento de la incidencia de resistencia global a INH que fue del 4,6% en el año 2008, según muestras analizadas en el Hospital Clínico Universitario y en el Hospital Universitario «Miguel Servet». Según los últimos criterios consensuados a nivel nacional, sería aconsejable el inicio del tratamiento con 4 fármacos cuando la resistencia global a la INH es superior al 4%⁽⁸⁾. Otras Comunidades Autónomas tienen resultados parecidos.

Tabla I. Incidencia de TB pulmonar en España (2000-2008).

| Año | N.º casos | Tasas/100.000 |
|------|-----------|---------------|
| 2000 | 7.753 | 19,64 |
| 2001 | 7.441 | 18,83 |
| 2002 | 7.153 | 18,08 |
| 2003 | 6.743 | 17,02 |
| 2004 | 6.511 | 16,42 |
| 2005 | 5.765 | 14,52 |
| 2006 | 5.851 | 14,74 |
| 2007 | 6.677 | 15,10 |
| 2008 | 5.629 | 12,60 |

Instituto Nacional de Estadística. www.isciii.es

Tabla II. Fármacos de primera línea. Dosis recomendadas.

| Fármacos | Dosis recomendadas | | | |
|----------------|------------------------|-------------|------------------------|--------------------|
| | Diariamente | | Tres veces a la semana | |
| | Dosis y margen (mg/kg) | Máximo (mg) | Dosis y margen (mg/kg) | Máximo diario (mg) |
| Isoniazida | 5 (4-6) | 300 | 10 (8-12) | – |
| Rifampicina | 10 (8-12) | 600 | 10 (8-12) | 600 |
| Pirazinamida | 25 (20-30) | – | 35 (30-40) | – |
| Ethambutol | Niños 20 (15-25) | – | 30 (25-35) | – |
| | Adultos 15 (15-20) | – | | |
| Estreptomicina | 15 (12-18) | – | 15 (12-18) | – |

Implementing the stop TB strategy. WHO/HTM/TB/ 2008. 401.

Tabla III. Regímenes TB recomendados en el niño según categoría diagnóstica (OMS).

| Categoría | Tipo TB | Pautas tratamiento | |
|-----------|---|---|-------------------|
| | | Fase inicial | Fase continuación |
| III | -TB pulmonar nueva baciloscopia (-) (Distintas a la Categoría I) -Formas menos severas de TB extrapulmonar | 2 HRZ | 4 HR o 6 HE |
| I | -TB pulmonar nueva baciloscopia (+) -TB pulmonar nueva baciloscopia (-) con afectación extensa del parénquima -Formas severas de TB extrapulmonar (distintas meningitis) -TB con VIH severo | 2 HRZE | 4 HR o 6 HE |
| I | -Meningitis TB | 2 HRZS | 4 HR |
| II | -TB pulmonar previamente tratada baciloscopia (+): *Recaídas *Interrupción *Fallos tratamiento | 2 HRZES/1 HRZE | 5 HRE |
| IV | -TB crónica y multirresistente | Regímenes estandarizados o individualizados | |

H: isoniazida. R: rifampicina. Z: pirazinamida. E: ethambutol. S: estreptomina.
Guidance for Nacional Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children, Geneva, WHO, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.371; WHO/FCH/CAH/2006.7).

La Academia Americana de Pediatría recomienda en las formas de TB extrapulmonar, distintas a meningitis, debidas a *M. tuberculosis* sensibles: INH + RMP + PZA durante 2 meses seguido de INH + RMP durante 4 meses. En meningitis se administrará INH + RMP + PZA + aminoglucósido o ethionamida durante 2 meses continuando con INH + RMP durante 7-10 meses⁽⁹⁾.

La OMS recomienda diferentes pautas terapéuticas en función de la categoría diagnóstica en la que clasifique la enfermedad (tabla III). La mayoría de los niños suelen tener formas de TB pulmonar no complicada con baciloscopia negativa o formas no severas de TB extrapulmonar (Categoría III). Estos pacientes pueden ser curados con fármacos de primera línea a las dosis adecuadas: INH + RMP + PZA durante 2 meses, seguido de INH + RMP durante 4 meses. Sin embargo, una minoría de niños tienen TB pulmonar con baciloscopia positiva, afectación extensa pulmonar o formas graves de TB extrapulmonar (Categoría I) y deben recibir INH + RMP + PZA + Etambutol (EMB) durante 2 meses seguidos de INH + RMP durante 4 meses⁽¹⁰⁻¹³⁾. Excepcionalmente hay que utilizar fármacos de segunda línea (tabla IV).

Con estos tratamientos se consigue la curación del 95%-97% de los enfermos de TB debida a *M. tuberculosis* sensible a los fármacos utilizados. Sin embargo, a pesar de los buenos resultados conseguidos con estos tratamientos, la TB es todavía una enfermedad que ocasiona un importante problema de salud en todo el mundo, especialmente en áreas en vías de desarrollo⁽¹⁾.

TB multirresistente (MDR-TB)

El *M. tuberculosis* se ha visto involucrado en la aparición de resistencias a diferentes fármacos, lo que ha creado un importante problema sanitario que ha afectado a los programas desarrollados para la lucha de esta enfermedad en todo el mundo. La resistencia del *M. tuberculosis* es conocida desde el inicio del tratamiento con estreptomina (EM) y fue el primer fármaco utilizado en la década de 1940. Este fenómeno fue el que originó la necesidad de que se utilizara rápidamente una combinación de fármacos⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

A partir de 1985 comienzan a aparecer en algunos países, incluso desarrollados, pacientes que no responden de forma adecuada al tratamiento convencional de la TB y aparecen brotes epidémicos en Nueva York, Miami y Buenos Aires en los primeros años de la década de 1990. Se descubre que estos pacientes presentan formas de la enfermedad debidas a *M. tuberculosis* multirresistentes (MDR-TB), definiendo como tal aquellos que son resistentes al menos a INH + RMP y requieren regímenes terapéuticos de duración más prolongada, hasta 18-24 meses, con fármacos antituberculosos de segunda línea que son menos eficaces y con efectos adversos más graves. La curación de la MDR-TB sólo se consigue en el 50%-60% de los casos.

Se ponen en marcha medidas de control de esta enfermedad por parte de diversos organismos nacionales e internacionales. La OMS declara en 1993 la TB como una emergencia de salud pública mundial para frenar la exten-

Tabla IV. Fármacos de segunda línea para tratamiento de niños con MDR-TB. OMS.

| Fármaco | Acción | Efectos adversos | Dosis recomendadas | |
|--------------------------------|-----------------|---|--------------------|-------------|
| | | | Rango (mg/kg peso) | Máximo (mg) |
| Ethionamida o prothionamida | Bactericida | Vómitos, trastornos gastrointestinales | 15-20 | 1.000 |
| Fluoroquinolonas | | Artropatía, artritis | | |
| –Ofloxacino | Bactericida | | 15-20 | 800 |
| –Levofloxacino | Bactericida | | 7,5-10 | – |
| –Moxifloxacino | Bactericida | | 7,5-10 | – |
| –Gatifloxacino | Bactericida | | 7,5-10 | – |
| –Ciprofloxacino | Bactericida | | 20-30 | 1.500 |
| Aminoglucósidos | | Ototoxicidad, hepatotoxicidad | | |
| –Kanamicina | Bactericida | | 15-30 | 1.000 |
| –Amikacina | Bactericida | | 15-22,5 | 1.000 |
| –Capreomicina | Bactericida | | 15-30 | 1.000 |
| Cicloserina Terizidona | Bacteriostático | Alteraciones psiquiátricas y neurológicas | 10-20 | 1.000 |
| PAS | Bacteriostático | Vómitos, trastornos gastrointestinales | 150 | 12.000 |

Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children, Geneva, WHO, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.371; WHO/FCH/CAH/2006.7).

sión de la MDR-TB. La incidencia de TB disminuye en todo el mundo desde el año 2003; sin embargo, han aparecido formas de tuberculosis altamente resistentes⁽¹⁴⁻¹⁷⁾.

En el año 2006, el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades del Pulmón (IUATLD) publican los resultados obtenidos por 25 laboratorios de referencia distribuidos por todo el mundo que indican que el 20% de *M. tuberculosis* aislados eran MDR y que el 2% eran también resistentes a fármacos de segunda línea: estas formas se denominarán TB de resistencia expandida o extremadamente resistentes (XDR-TB)⁽¹⁸⁾.

Se plantea la posibilidad de aparición de epidemias de XDR-TB de difícil tratamiento que ocasionarían una elevada mortalidad y nos retrotraería a una situación similar a la de la época en la que no existían fármacos antituberculosos. Recientemente han surgido en Irán unas supercepas de XDR-TB totalmente resistentes (TDR-TB). La mayor parte eran procedentes de inmigrantes. Estos datos crean una situación alarmante por la posibilidad de diseminación a otros países⁽¹⁹⁾.

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

- TB monorresistente, si la resistencia es a uno de los antituberculosos de primera línea INH, RMP, PZA, EMB o SM.
- TB multirresistente (MDR-TB), cuando la resistencia es al menos a INH + RMP.
- TB de resistencia expandida o extremadamente resistente (XDR-TB), si además de resistencia a INH

+ RMP tiene a fluoroquinolonas (FQ) y al menos a un fármaco inyectable de segunda línea (capreomicina, amikacina o kanamicina). Esta entidad está considerada como un subgrupo de la MDR-TB y se asocia a una peor respuesta al tratamiento y a mayor probabilidad de muerte.

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

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

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

Epidemiología MDR-TB

La incidencia del MDR-TB en el mundo no se conoce exactamente. Se considera que hay 490.000 casos nue-

vos anuales de MDR-TB en el mundo y se estima que cerca de 70.000 corresponden a Europa, de los cuales el 95% a países del Este⁽²⁰⁾.

La OMS ha publicado en el año 2008 el cuarto informe sobre el Proyecto Global de Vigilancia de Resistencia a los Fármacos Antituberculosos⁽¹⁸⁾. Los tres informes anteriores fueron emitidos en 1997, 2000 y 2004 e incluían datos de 35, 48 y 77 países respectivamente. El cuarto informe contiene los resultados de susceptibilidad a fármacos de 91.577 pacientes en 93 áreas geográficas de 81 países y 2 regiones administrativas de China. Este informe analiza la magnitud del problema basándose en los datos recogidos entre 2002-2007.

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

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

En Aragón se han encontrado 5 casos (2,8%) de MDR-TB en el año 2006, 5 casos (2,3%) en 2007 y 3 casos (1,4%) en 2008⁽⁸⁾.

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

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

MDR-TB y VIH

Debido al bajo número de casos de VIH diagnosticados de MDR-TB o con resistencia a cualquier tipo de fármaco, no se ha podido establecer una asociación entre VIH y resistencia a TB en la mayoría de los sitios de control por la OMS. Solamente en Letonia y Ucrania se ha detectado un número elevado de casos para poder establecer una asociación entre las dos epidemias. En ambos lugares la infección por VIH estuvo asociada significativamente a MDR-TB y a resistencia a cualquier tipo de fármaco antituberculoso^(16, 18).

Diagnóstico MDR-TB⁽²¹⁻²³⁾

Existen tres etapas diagnósticas en el control de la TB: 1) Detección de infección tuberculosa latente; 2) De-

tección de tuberculosis activa; y 3) Identificación de resistencia a los fármacos antituberculosos.

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

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

Los test de susceptibilidad del *M. tuberculosis* a fármacos de primera línea que utilizan métodos convencionales no están habitualmente disponibles y aun menos los de segunda línea. Además, todos tienen el inconveniente de tardar semanas o meses en conocerse los resultados. Actualmente, sólo el 5% de los casos de multirresistencia son diagnosticados.

La tardanza en los resultados de estos test de sensibilidad tiene como consecuencia el fallo del tratamiento empírico y la posibilidad del contagio por parte del enfermo de bacilos altamente resistentes. La OMS ha recomendado la expansión de los test de susceptibilidad, denominados rápidos, para realizar el diagnóstico de resistencias a INH y RMP con la mayor rapidez posible.

Existen actualmente tres sistemas de diagnóstico rápido: 1) Test genotípicos, detectan la presencia de genes responsables de resistencia a fármacos antituberculosos, especialmente INH y RMP; 2) Test de susceptibilidad a fármacos por observación microscópica (MODS); y 3) Utilización de bacteriófagos.

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

El método MODS consiste en el cultivo directo de una muestra de esputo y la visualización directa de las

colonias de *M. tuberculosis* en un medio de cultivo exento en drogas antituberculosas y en otro que contiene INH y RMP. Este método se ha mostrado muy seguro.

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

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

Tratamiento de la TB resistente

Los objetivos a alcanzar con el tratamiento antituberculoso son:

1. Curar al paciente eliminando rápidamente la mayoría de los bacilos.
2. Prevenir la muerte o las complicaciones tardías.
3. Prevenir las recaídas eliminando los bacilos de multiplicación lenta e intermitente.
4. Prevenir el desarrollo de resistencia utilizando combinación de fármacos.
5. Disminuir la transmisión del *M. tuberculosis* a otras personas.

Tratamiento de TB monorresistente

En caso de monorresistencia a INH se administrará una pauta de EMB + RMP + PZA durante 6 meses⁽⁷⁾. Si existe monorresistencia a RMP, debe ser tratado con INH + EMB y FQ al menos 12-18 meses y la adición de PZA al menos los 2 primeros meses⁽¹³⁾.

En las formas de tuberculosis latente resistente a INH se administrará RMP durante 6 meses, una vez al día⁽⁹⁾.

Tratamiento de MDR-TB

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

La OMS ha aconsejado cumplir unos principios básicos en el tratamiento⁽¹³⁾:

- No añadir una droga a un régimen que ha fracasado.
- Tratar al niño de acuerdo a los patrones de susceptibilidad de los fármacos.

-Utilizar al menos 4 drogas.

-Usar exclusivamente tratamiento diario; es importante que sea bajo observación directa.

-Prestar apoyo a los cuidadores del niño en cada visita, advertirle de los efectos adversos y de la importancia de cumplir el tratamiento.

-Seguimiento clínico, radiológico y bacteriológico. Cultivo de Micobacterias a todos los niños en los que se confirmó bacteriológicamente la enfermedad al diagnóstico.

-Duración del tratamiento superior a 12 meses. Al menos 12 meses después del último cultivo positivo.

-Establecer una dosificación adecuada por los efectos adversos de las drogas de segunda línea. En la infancia dosis correctas suelen ser bien toleradas.

En ocasiones es necesario iniciar un tratamiento empírico una vez conocida la existencia de MDR-TB, a la espera de los resultados de sensibilidad a los fármacos de segunda línea que suelen tardar varias semanas en sus resultados. Puede ser un tratamiento estandarizado basado en la sensibilidad encontrada en el entorno o individualizado en función de la historia previa de fármacos recibidos por el enfermo o el contacto. Es conveniente el inicio de un tratamiento empírico para evitar el deterioro clínico del enfermo y para prevenir su transmisión^(24,25).

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

Existe poca experiencia en el uso de drogas de segunda línea en la infancia por lo que hay que valorar cuidadosamente las reacciones adversas y los beneficios. Es aconsejable plantear a los padres los beneficios que se pretenden obtener de su administración debido a que la MDR-TB tiene riesgo de muerte y que ningún fármaco antituberculoso en principio está absolutamente contraindicado en la infancia.

La OMS ha realizado una nueva clasificación de los fármacos antituberculosos y que es especialmente útil para su aplicación a la MDR-TB (tabla V)⁽²⁶⁾.

Grupo I. Son los fármacos más potentes y mejor tolerados. Deben ser utilizados solamente si existe evidencia de laboratorio o historia clínica de eficacia.

El EMB fue excluido de la medicación antituberculosa en los lactantes durante mucho tiempo por la dificultad en controlar su toxicidad (neuritis óptica); sin embargo, se ha demostrado que este fármaco es seguro en los niños a la dosis de 20 mg/kg/día, con una variación entre 15-25 mg/kg/día. Las dosis recomendadas en la infancia son más altas que en el adulto (15 mg/kg/día), debido a que el pico sérico que se alcanza es menor en el niño.

Tabla V. Método alternativo de clasificación de los fármacos antituberculosos. OMS.

| Grupos | Fármacos |
|--|--|
| Grupo 1. Agentes antituberculosos de primera línea | Isoniazida, Rifampicina, Ethambutol, Pirazinamida. |
| Grupo 2. Agentes antituberculosos inyectables | Estreptomincina, Kanamicina, Amikacina, Capreomicina, Viomicina. |
| Grupo 3. Fluoroquinolonas | Ciprofloxacino, Ofloxacino, Levofloxacino, Moxifloxacino, Gatifloxacino. |
| Grupo 4. Agentes antituberculosos orales bacteriostáticos de segunda línea | Ethionamida, Protionamida, Cicloserina, Terizidona, PAS, Thioacetazona. |
| Grupo 5. Agentes antituberculosos de eficacia inaclorada (no recomendados por la OMS para uso de rutina en pacientes MDR-TB) | Clofazimine, Amoxicilina/Clavulánico, Claritromicina, Linezolid. |

Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO/HTM/TB/2006.361).

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

Grupo 3. Las FQ están contraindicadas en la infancia por alterar el cartílago de crecimiento; sin embargo, es uno de los pilares esenciales en el tratamiento de la MDR-TB, por lo que se considera que los beneficios de este fármaco están muy por encima del peligro que suponen sus efectos adversos.

Grupo 4. Cuando es necesaria una cuarta droga antituberculosa el fármaco de escogida es la ethionamida porque es de probada eficacia y bajo coste. Si son necesarios dos fármacos de este grupo puede asociarse PAS a ethionamida.

Grupo 5. Estos fármacos son agentes antituberculosos de eficacia no demostrada, no son recomendados por la OMS de forma rutinaria y sólo en casos de XDR-TB pueden utilizarse.

Los niños con MDR-TB deben ser tratados con cuatro fármacos y si es posible con antituberculosos de primera línea a los que el *M. tuberculosis* es susceptible, entre los que se incluyen PZA, EMB y SM. Todos los fármacos deben ser dosificados en relación al peso y si es posible a la dosis más alta dentro del margen recomendado (tablas II y IV).

Todos los niños deben ser controlados mensualmente con el fin de asegurarse del cumplimiento terapéutico; detectar signos de toxicidad medicamentosa; ajustar dosis en relación a su peso; y monitorizar su ganancia de peso.

El fracaso del tratamiento es difícil de valorar en niños con baciloscopia negativa inicialmente. La ausencia de ganancia de peso adecuada es el dato más importante del

fallo del tratamiento. La persistencia de anomalías radiográficas no siempre es testimonio de fracaso terapéutico.

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

En casos de MDR-TB extrapulmonar debe seguirse la misma pauta terapéutica. Si se trata de una meningitis MDR-TB deben seleccionarse los fármacos con capacidad de penetración al sistema nervioso central. PZA, protionamida/ethionamida y cicloserina tienen buena penetración; sin embargo, kanamicina, amikacina y capreomicina penetran solamente cuando las meninges están inflamadas.

Los corticoides están indicados cuando existe insuficiencia respiratoria severa o afectación meníngea.

Tratamiento XDR-TB⁽²⁷⁻²⁹⁾

La existencia de *M. tuberculosis* resistente a INH + RMP + FQ y al menos a un fármaco inyectable de segunda línea (capreomicina, amikacina o kanamicina), complica todavía más el tratamiento. La XDR-TB requiere la frecuente utilización de fármacos de tercera línea. Las drogas utilizadas deberán ser escogidas en función de los patrones de susceptibilidad in-vitro y de la tolerancia del fármaco. En la actualidad, ante la aparición de estos casos se han puesto en marcha programas de investigación sobre nuevas moléculas con efecto antituberculoso, como derivados de las diarilquinolonas, nitroimidazoles, pirroles. El linezolid se ha utilizado en algún caso con buenos resultados; sin embargo, no está demostrado que tenga una total eficacia y no está recomendado para el tratamiento de rutina de esta entidad.

La falta de alternativas terapéuticas hace que nos volvamos a situar en la época de tratamiento en la que no existían fármacos antituberculosos. Por esta razón, el pro-

nóstico es malo y se puede llegar en algunos casos al fallecimiento del enfermo.

El tratamiento quirúrgico ha sido considerado en algunos casos concretos, en especial cuando existe resistencia a más de 5 fármacos y se presente como forma clínica localizada.

Recientemente están surgiendo alternativas para la elaboración de una vacuna que mejore la eficacia que

presta la BCG. En este sentido hay que destacar el estudio promovido por el Centro de Investigación Biomédica de la RED de Enfermedades Respiratorias (CIBERES) de la Facultad de Medicina de Zaragoza. La vacuna candidata SO2 derivaría de una cepa clínica atenuada desprovista del gen regulador *phoP*, muestra eficacia significativa en la mejora de varios parámetros en la enfermedad tuberculosa en primates⁽³⁰⁻³¹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Chapter 1: Introduction and diagnosis of tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 109-117.
2. Instituto Nacional de Epidemiología. www.isciii.es
3. Rodríguez E, Díaz D, Hernández G, Tello O. Casos de tuberculosis declarados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. *Bol Epidemiol Sem* 2007; 15: 205-216.
4. Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la exposición a tuberculosis y de la infección tuberculosa latente en niños. *An Pediatr* 2006; 64: 59-65.
5. Ruiz-Manzano J, Blanquer R, Calpa JL, et al. *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 551-566.
6. Baquero-Artiago F. Tratamiento de la tuberculosis pulmonar. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66 (Supl 2): 52-56.
7. Sociedad Española de Infectología. Grupo de trabajo de tuberculosis. Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66: 597-602.
8. Boletín Epidemiológico de Aragón Semana 11/2009 (15-21 de Marzo).
9. American Academy of Pediatrics. En: Pickering LK- ed. *Red Book: 2008 Informe del Comité de Enfermedades Infecciosas*. 27ª ed. Panamericana: Buenos Aires, 2008: 736-757.
10. WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Chapter 3: Management of tuberculosis in the HIV-infected child. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1331-1336.
11. WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Chapter 2: Antituberculosis treatment in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1205-1211.
12. WHO. Implementing the STOP TB Strategy. A handbook for national tuberculosis control programmes. WHO/HTM/TB/2008.401.
13. WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. WHO/HTM/TB/2006.371.
14. CDC. Emergence of Mycobacterium tuberculosis with extensive resistance to second-line drugs-world, 2000-2004. *MMWR* 2006; 55: 301-305.
15. Iseman MD. Extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis. Charles Darwin would understand. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1415-1416.
16. Pillay M, Sturm AW. Evolution of the extensively drug-resistant F15/LAMY/K2N strain of Mycobacterium tuberculosis in KwaLulu-Natal, South Africa. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1409-1414.
17. WHO. Green Light Committee (GLC) of the Working Group on MDR-TB. Annual Report 2007. WHO/HTM/TB/2008.409.
18. WHO. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. The WHO/IRATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. Fourth global report. WHO/HTM/TB/2008.394.
19. Velayati AA, Masjedi MR, Farnia P, et al. Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli. *Chest* 2009 (Apryl 6). Doi: 10.1378/chest.08-2427.
20. WHO Europe. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. EUR/TB/FS03.
21. Alcaide F, Santón M. Tuberculosis multirresistente. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26 Supl 13: 54-60.
22. Grandjean L, More D. Tuberculosis in the developing world: recent advances in diagnosis with especial considerations of extensively drug-resistant tuberculosis. *Current Opin Infect Dis* 2008; 21: 454-461.
23. Chan E, Iseman M. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a review. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 587-595.
24. Drobac PC, Makherjee JS, Joseph JK, et al. Community-based therapy for children with multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatrics* 2006; 117: 2022-2029.
25. CDC. Plan to combat extensively drug-resistant tuberculosis. Recommendations of the Federal Tuberculosis Task Force. *MMWR* 2009; 58 (RR-3): 1-43.
26. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2006.361.
27. Yong Soe Kwon, Yee Hyung Kim, Gee Young Suh, et al. Treatment outcomes for HIV-infected patients with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 496-502.
28. HyeRyeum Kim, Seung Sik Hwang, Hyum Jikim, et al. Impact of extensive drug-resistant on treatment outcomes in non-HIV-infected patients with multidrug resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 129-135.
29. Bamerjee R, Allen J, Westenhause J, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis in California. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 50-57.
30. Werret F, Vervenne R, Kondova I, et al. MVA.85A Boosting and an attenuated, *phoP* deficient M. tuberculosis vaccine both show protective efficacy against tuberculosis in Rhesus Macaques. *PLoS ONE* 2009; 4(4): e5264. doi: 10.1371/journal.pone.005264.
31. Boletín Epidemiológico de Aragón. Semana 14/2009 (5-11 Abril).