



Facultad de Medicina Ciencias de la Salud

Buenos Aires - Argentina 2022

Sede Centro

Trabajo Final de Carrera

Terapéutica de TBC Multirresistente en Población Pediátrica.

Alumno:

Apellido y Nombre: Feitosa, Priscila

Legajo: B00011793-M1

e-mail: Priscila.feitosafranca@alumnosuai.edu.ar

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Apellido y Nombre: Dr. Gerardo Laube

Medico Infectologo y Pediatra
Professor Titular de Infectologia; Semiologia;
Medicina Interna I, II; Enfermedad Prevalentes;
Toma de Decisiones

E-mail: gerardolaube@gmail.com

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

Terapéutica de TBC Multirresistente en Población Pediátrica.

Autores: Franca Priscila, Laube Gerardo

Resumen

Introducción: La Tuberculosis (TBC) es la segunda principal causa de muerte por enfermedad infecciosa en todo el mundo, pero lamentablemente, la TBC pediátrica ha sido una epidemia negligida por los científicos debido a su dificultad en el diagnóstico y por su menor incidencia comparada a los adultos. Execrable es la situación cuando se menciona la TBC multirresistente en la población pediátrica, ya que los datos son imprecisos y el diagnóstico aún más difícil con requerimiento de personal entrenado y el abordaje terapéutico es complicado por el hecho de que muchos fármacos potencialmente útiles no están autorizados para el uso pediátrico; no existen formulaciones adecuadas para niños en los primeros años de vida y sus efectos adversos significativos deben ser tenidos en cuenta sobre todo por su terapéutica prolongada. **Materiales y Métodos:** Se realizó una revisión sistemática de bases bibliográficas virtuales utilizando algunas bases de datos científicas como: PubMed, Scielo, Google Scholar, Elsevier y Ministerio de Salud. El protocolo fue realizado en el ámbito académico en el periodo de febrero a mayo del año 2022. **Resultados:** Describir el actual tratamiento de TBC- multirresistente en población pediátrica. **Conclusión:** La resistencia a medicamentos anti-TB es una de las amenazas al éxito de la lucha contra la TB en todo el mundo. En la segunda década de este siglo ha surgido evidencia en favor de esquemas totalmente orales para el tratamiento de la TB-DR, y además se vislumbra una importante reducción de la duración del tratamiento, a expensas del uso de drogas nuevas y re propuestas.

Abstract

Introduction: Tuberculosis (TB) is the second leading cause of death from infectious diseases worldwide. Unfortunately, pediatric TB has been an epidemic neglected by scientists due to its difficulty in diagnosis and lower incidence compared to grown-ups. Execrable is the situation when multidrug-resistant TB is mentioned in the pediatric population, since the data are imprecise and the diagnosis is even more difficult, requiring trained personal, and the therapeutic approach is complicated by the fact that many potentially useful drugs are not authorized for treatment. pediatric use; There are no suitable formulations for children in the first years of life and its significant adverse effects must be taken into account, especially due to its prolonged therapy. **Materials and Methods:** A systematic review of virtual bibliographic databases was carried out using some scientific databases such as PubMed, Scielo, Google Scholar, Elsevier, and the Ministry of Health. The protocol was carried out in the academic field in the period from February to May 2022. **Results:** To describe the current treatment of multidrug-resistant TB in the pediatric population. **Conclusion:** Resistance to anti-TB drugs is one of the threats to the success of the fight against TB throughout the world. In the second decade of this century, evidence has emerged in favor of totally oral regimens for the treatment of DR-TB, and in addition, a significant reduction in the duration of treatment is glimpsed, at the expense of the use of new and re-proposed drugs.

Introducción

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa granulomatosa crónica, que se desarrolla en un determinado contexto de riesgo social, ambiental, sanitario e individual. Es ocasionada por una bacteria llamada Mycobacterium Tuberculosis o bacilo de Koch, se trata de un bacilo aerobio estricto, ácido resistente sin movilidad, de crecimiento lento, que se inactiva con rayos ultravioletas y temperaturas mayores a 60 grados.(1)

La transmisión es fundamentalmente aérea en 95% de los casos, a través de secreciones expulsadas por la tos de pacientes bacilíferos, la infección requiere la presencia sostenida de paciente infeccioso y durante de 5 a 8 semanas el Tuberculosis crece lentamente y sin impedimentos en el interior de los macrófagos aun inactivos. Por lo general hay un foco único localizado en los sectores medios o inferiores del pulmón y puede eventualmente diseminarse a los vértices y otras partes del organismo. Es el periodo de incubación biológica que transcurre desde el contagio hasta que sobreviene la reacción inmunológica específica.(1)

Una vez alcanzada la carga bacilar suficiente aparece la reacción inflamatoria y se desencadena la inmunidad celular que en la mayoría de los casos esta primoinfección es controlada por la misma inmunidad celular, pero cuando la respuesta del huésped resulta inadecuada surge la enfermedad puesta de manifiesto por la presencia y síntomas y signos clínicos.

La TBC en niños se da por la transmisión reciente a partir de un adulto infectado siendo su prevalencia un predictor de control de la enfermedad en una determinada población. En otras palabras, la tuberculosis pediátrica es un indicador centinela de la eficacia de los programas de control de la TBC.(2-4)

Cuando se menciona la TBC multirresistente, es necesario tener en cuenta algunas definiciones:(5)

- **TB Monorresistente:** TB por cepa resistente a un solo fármaco de 1ra línea.
- **TB Polirresistente:** TB por cepa resistente a más de un fármaco diferente a la asociación de Isoniacida y Rifampicina
- **TB-MDR:** TB por cepa resistente al menos a H y R.
- **TB pre-XDR:** TB-MDR con resistencia adicional a fluoroquinolonas o fármacos inyectables de 2da línea no a ambos.
- **TB extremadamente resistente (TB-XDR):** TB-MDR resistente además a Fluoroquinolonas y fármacos inyectables de 2da línea.
- **TB-R a R(TB-RR):** cepa con cualquier tipo de resistencia a R incluyendo Monorresistencia, Polirresistencia, TB-MDR y TB-XDR.(5)

La tuberculosis resistente engloba la TBC multirresistente (TB-MDR) y la TBC extensivamente resistente (TB-XR). A TB-MR es causada por estirpes de M. Tuberculosis resistentes por lo menos a isoniazida y rifampicina los dos fármacos de primera línea más eficaces.

La resistencia del M. Tuberculosis a los anti bacilares se desarrolló debido a mutaciones cromosómicas espontaneas que pueden ser clasificadas como primaria o adquirida. En la resistencia primaria el enfermo es infectado por una estirpe resistente, pudiendo transmitir a otras personas. Por otro lado, la resistencia adquirida resulta del tratamiento inadecuado, de la adición gradual de fármacos, la mala adhesión terapéutica o discontinuación de la misma(6)En niños, la resistencia primaria es más común que la resistencia adquirida.

La resistencia es un problema grave a nivel mundial, que tuvo su incremento en las últimas décadas, a esto le podemos sumar la pandemia, ya que muchos pacientes no cumplieron la terapéutica y otros ni siquiera fueron diagnosticados.(7)

En Argentina, en 2019 se registró un total de 325 casos de TB-DR (2.8% del total de los casos

notificados). El 73.5% de dichos casos fueron nuevos, mientras el 26.5% fueron antes tratados. De los 325 casos con alguna resistencia, 140 (43.1%) fueron multirresistentes (TB-MDR), y de ellos 105 eran incidentes. Además, se notificaron 7 extensamente resistentes (XDR), de los cuales 5 fueron casos nuevos. El 85.7% de los casos se concentraron en Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires y Santa Fe(6). No hay registros de TB-MDR en población pediátrica

La sindemia TB-SIDA también implicó el aumento del número de casos de TB y la diseminación de cepas multirresistentes.(8)

La presentación clínica de la TR-MR es semejante a la TBC causada por estirpes sensibles a los adultos. Los niños con menos de 3 años presentan generalmente enfermedad diseminada, mientras que los adolescentes tienen mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad pulmonar del tipo adulto (síndrome de impregnación bacilar).(9) En la fase inicial, la mayoría de los niños con TBC son asintomáticos, o la sintomatología es poco específica y con inicio insidioso. Los síntomas más comunes de la tuberculosis pulmonar en este grupo son: pérdida de peso, o mala progresión ponderal, fiebre prolongada, diaforesis nocturna, anorexia, fatiga, disminución del ánimo, tos persistente por más de 2 semanas de duración y otros síntomas respiratorios como disnea y sibilancias a la auscultación(1)La especificidad de los síntomas es más específica en niños mayores a 3 años.(10)

En la TBC extrapulmonar, los niños tienen una tasa más elevada que los adultos, o sea cerca del 25% de los niños menores a 3 años de edad; eso se debe a la incapacidad de “contener la infección adentro del pulmón”(2)La manifestación extrapulmonar más común es la linfadenitis, seguida por la meningitis tuberculosa que surge en cerca de 4% de los casos. (4)

Como ya se mencionó anteriormente el diagnóstico de TBC y TB-MDR en la edad pediátrica es muy difícil, no solo debido a la inespecificidad de los síntomas, si no que su sintomatología se asemeja a muchas otras enfermedades comunes en la infancia como:

la neumonía, infecciones bacterianas y virales, HIV y desnutrición. Pero el principal impedimento al diagnóstico de la TBC es la naturaleza paucibacilar de la enfermedad en niños sumado a la dificultad en obtener muestras de expectoración de buena calidad. Debemos tener en cuenta la posibilidad de resistencia a los anti bacilares en cualquier niño con TBC diagnosticada, hacia alguna de estas situaciones:

- Niños con diagnóstico de TBC que tuvo contacto con un adulto que haya sido diagnosticado con TB-MR.
- Niños que presenten mejoría inicial tratado con fármacos de 1ra línea y posteriormente sufran un decaimiento general.
- Niños provenientes de zonas endémicas.
- Adulto conocido como fuente de contagio que no responde a la terapéutica.

El método de diagnóstico Gold Standart sigue siendo el aislamiento del M. Tuberculosis en cultivo. Los medios de cultivo tradicionales requieren de 4 a 6 semanas para obtener un resultado positivo y otras 2 a 4 semanas para la realización del TSA (Tryptic Soy Agar)(10)con la implementación de los medios líquidos cerca del 80% de los resultados positivos son obtenidos con menos de 20 días.(10,11). El cultivo es más sensible que la microscopia con coloración de Ziehl Nielsen y se necesita cerca de 10 a 100 bacilos/ml de muestra, pero sus principales limitaciones son la sensibilidad subóptima, los tiempos tardíos de respuesta, el costo excesivo de los medios líquidos y el bajo rendimiento bacteriológico en niños con enfermedad activa.(12,13)

Por lo tanto, la confirmación bacteriológica en este grupo etario representa la excepción y no la regla, visto que apenas 10-15% de las muestras de expectoración revelan el BAAR y los cultivos permanecen negativos en aproximadamente un 70% de los casos con diagnóstico probable. En ausencia de confirmación bacteriológica, el diagnóstico de TBC infantil se debe basar en la historia clínica del paciente abordando principalmente si el paciente tuvo contacto con enfermo bacilíferos, las manifestaciones clínicas sugestivas, imágenes como la radiografía de

tórax o tomografía computadorizada de tórax ya que la misma ofrece una mejor visualización anatómica, siendo más sensible que la radiografía de tórax y la prueba de tuberculina(4,14).

El tratamiento de la TBC enfrenta algunos obstáculos como su larga duración, potencial toxicidad de los fármacos, interacciones medicamentosas, sobre todo con los retrovirales en la coinfección por el HIV, con la creciente resistencia a los antibióticos.

Por lo general el tratamiento de la TBC es constituido por 2 fases: una intensiva con combinación de fármacos bactericidas y una fase de continuación con menos fármacos para erradicar los bacilos persistentes de crecimiento lento y prevenir la recidiva. La fase intensiva tiene una duración de 2 meses con 4 fármacos; **Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol**, seguida de una fase de continuación de 4 meses con 2 fármacos; **Isoniacida y Rifampicina**. La terapéutica utilizada en adultos es la misma que se debe utilizar en niños con diferencia en la dosis. Cabe aclarar que los niños con TBC no complicada, provenientes de zonas cuya la resistencia a la Isoniacida es baja, pueden ser tratadas con 3 fármacos (isoniacida, rifampicina y pirazinamida) durante la fase intensiva.

Desde el descubrimiento de la rifampicina en la década de 1970 solo se han desarrollado dos clases nuevas de drogas anti-TB: diarilquinolinas y nitroimidazopiranos. Por otra parte, varios fármacos no investigados originalmente para TB demostraron su eficacia en esta enfermedad y son utilizados especialmente en TB-DR; se los denomina drogas re-propuestas como las **Fluoroquinolonas** y nuevas drogas como la **Bedaquilina, Delamanid y Protomanid**.(6)

Algunos aspectos de interés práctico de las nuevas drogas anti-TB:

▪ **Bedaquilina (BDQ)**

Es un inhibidor de la ATP sintetasa de M. TB que tiene la característica de poseer una vida media terminal promedio de eliminación de 5.5 meses, lo que resulta en niveles antibacilares casi por el doble del tiempo estándar recomendado de tratamiento. Por este

motivo, hay que considerar que todo régimen que incluya (entre otros fármacos) BDQ por el tiempo estándar de tratamiento (6 meses) implica el riesgo, en caso de resistencia a las otras drogas empleadas, de seleccionar mutantes resistentes. El mismo riesgo se corre cuando ocurre un abandono del tratamiento (pérdida del seguimiento). De hecho, los primeros 6 meses con administración de BDQ podrían ser considerados como una fase inicial del tratamiento de la TB-MDR/XDR. Está contraindicada su administración conjunta con determinados antirretrovirales, así como con R; las interacciones farmacológicas están generalmente mediadas por distintas isoenzimas del citocromo P450.(6)

Hasta que se completen los estudios en niños menores, se indicaba a partir de los 6 años. A pesar de las preocupaciones iniciales sobre la posible toxicidad cardíaca (prolongación del intervalo QTc en el ECG), los datos recientes muestran que dicha toxicidad es limitada en gravedad y frecuencia, y generalmente reversible(6). OMS recomendó recientemente el uso de BDQ en niños de todas las edades.

▪ **Delamanid (DLM)**

El DLM es un nitroimidazopiranos que altera la síntesis de la pared y la respiración celular micobacteriana; fue recomendado como droga anti-TB en base a estudios de actividad bactericida precoz y conversión bacteriológica a los 2 meses de tratamiento. El DLM fue bien tolerado, con un alto perfil de seguridad y no presentó interacciones significativas con los antirretrovirales. Pese a estos resultados poco alentadores, continúan publicándose estudios con la inclusión de DLM, con diferentes grados de eficacia de esta droga. La OMS recomendó recientemente el uso de DLM en niños de todas las edades(6)

▪ **Pretomanid**

También derivado del nitroimidazopiranos, actualmente (septiembre 2021), solamente ha sido aprobado en EE. UU. y en Europa para uso en el régimen BPAL (BDQ, Pretomanid, LZD)36 en pacientes mayores de 14 años, bajo condiciones de investigación operativa.(6)

- **Fluoroquinolonas (Levofloxacin y Moxifloxacin)**

Las preocupaciones históricas sobre la seguridad del uso de FQ en niños se han extrapolado en gran medida de la artropatía observada en estudios sobre animales. Sin embargo, nuevas y abundantes evidencias han demostrado que estas drogas son seguras para los niños, incluso en el uso prolongado.(6)

Actualmente el tratamiento del TB- MDR está basado en 2 nuevos regímenes Uno es el denominado régimen de Bangladesh (2010), que abrió el camino para el tratamiento acortado de la TB-MDR (9 meses). El otro es un análisis IPD (datos de pacientes individuales) de una extensa base de datos (12 030 pacientes) que proporcionó evidencia sobre la escasa eficacia de los inyectables de segunda línea, especialmente Capreomicina y kanamicina, al mismo tiempo que se observó éxito terapéutico de fármacos como FQ, LZD, carbapenemes/clavulanato, BDQ y CFZ. Más aún, FQ, LZD y BDQ se asociaron significativamente con menor mortalidad.(6)

A partir de 2018, la OMS propuso una nueva clasificación de fármacos para el tratamiento de la TB-MDR y RR que los agrupa en 3 categorías. Los de mayor eficacia (grupo A) son, justamente, aquellos que se asociaron con la disminución de la mortalidad (Levofloxacin/Moxifloxacin, Bedaquilina y Linezolid); en el grupo B se ubican la Clofazimina, Clidoxerina y Terizidona; el grupo C reúne aquellos fármacos para agregar en caso de no poder utilizar uno o más de las primeras categorías por resistencia o reacciones adversas graves; este grupo incluye: etambutol, Delamanid, pirazinamida, carbapenemes, clavulanato, amikacina, Etionamida y ácido P-aminico salicilato.(6)

La inclusión de una Fluoroquinolona, Linezolid y Bedaquilina como parte del esquema de tratamiento de TB-MDR es considerada una recomendación fuerte. La OMS recomendó hace tres años el uso de dos tipos de regímenes de tratamiento para la TB-MDR (Fig. 1), uno acortado y estandarizado, que sigue la modalidad del denominado régimen

Bangladesh, pero sin inyectable (no se aconseja para formas graves de TB-MDR ni para pacientes que hayan recibido previamente fármacos de segunda línea por más de un mes) y uno alargado que combina 3 fármacos del grupo A más 1 o 2 del grupo B (según la gravedad de la TB), con una duración total del tratamiento estimada de 18 a 20 meses, o 15 a 17 meses luego de la conversión bacteriológica, y añade drogas del grupo C cuando no es posible utilizar drogas de los grupos A y B (por resistencias o reacciones adversas).(6)

Los niños con TB-MDR deben ser tratados de acuerdo con los mismos principios que guían el tratamiento de adultos, teniendo en cuenta ciertos factores como la experiencia pediátrica para ciertas drogas y la dosificación por kg de peso. Además, dado que estos pacientes suelen ser paucibacilares, las formas no graves pueden requerir una menor duración total del tratamiento, de 12 a 15 meses.(6)

El tratamiento de la TB-DR debe ser estrictamente supervisado para garantizar un máximo de oportunidades de curación y un mínimo de selección de resistencias adicionales. Las indicaciones de internación en TB-DR son las mismas que para TB (insuficiencia respiratoria, hemoptisis, comorbilidades descompensadas, problemas sociales graves). La administración del tratamiento de la monorresistente a H (TB-RH), resistente a R (RR) y MDR puede ser ambulatoria, considerando que no se usan inyectables EV.(6)

Al presente 40% de los niños con TB-MDR están igualmente infectados con HIV(15). El tratamiento de TBC en niños con HIV sigue lo mismo parámetro que en niños HIV negativo, pero el principal problema es la interacción farmacológica de los anti-TBC y anti-HIV sobre todo por la exposición de toxicidades.

Los anti-TBC deben ser iniciados de manera precoz luego de ser diagnosticada la enfermedad. En niños HIV ya medicados con los antirretrovirales, el esquema debe ser revisado de manera de que se pueda minimizar una potencial toxicidad y las interacciones entre fármacos.

En los niños HIV diagnosticados con TBC que todavía no están medicados con los antirretrovirales se debe planear su inicio entre 2 a 8 semanas tras el inicio del tratamiento para la TBC independientemente del TCD4 de modo que se pueda prevenir el Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmunológica, este síndrome ocurre en las primeras semanas tras el uso de los antirretrovirales, consecuencia del aumento de las células TCD4+ y consiste en el agravamiento paradójico de los síntomas de la TBC o de las manifestaciones clínicas de una enfermedad previamente asintomática. Aunque hay varios estudios que demuestran que los niños HIV+ que inician el tratamiento con los antirretrovirales la tasa de mortalidad es menor(4,10).

La conversión bacteriológica en TB-DR implica la existencia de 2 cultivos de esputo negativos consecutivos (separados al menos por 7 días). Se define como paciente curado aquel que permanece con cultivos negativos al fin del tratamiento, luego de haber obtenido la conversión bacteriológica.(6)

A través del Programa Nacional de Control de Tuberculosis y Lepra (PNCTL), Argentina adquiere y distribuye gratuitamente en el país fármacos anti-TB de primera y segunda línea (también los de lepra). Desde septiembre 2021, se cuenta con Bedaquina, Linezolid, Cicloserina, Etionamida, las fluoroquinolonas, Acido P-aminico salicílico y Clofazimina (esta última con la compra en trámite) y algunas formas dispersables para uso en pediatría. Además, en el marco del PNCTL funciona el Comité de Expertos que brinda asesoramiento, especialmente sobre casos específicos de TB-DR y reacciones adversas. Es decir, los esquemas totalmente orales recomendados por los organismos internacionales, que cuentan con las ventajas de usar drogas bactericidas y evitar la frecuente toxicidad e incomodidad de los inyectables, son aplicables en el país y, de hecho, se están comenzando a prescribir.(6)

La resistencia a medicamentos anti-TB es una de las amenazas al éxito de la lucha contra la TB en todo el mundo. En la segunda década de este siglo ha surgido evidencia en favor de esquemas totalmente orales para el

tratamiento de la TB-DR, y además se vislumbra una importante reducción de la duración del tratamiento, a expensas del uso de drogas nuevas y re propuestas. Cada país debe evaluar cómo puede mejorar sus resultados en TB-DR, aplicar los lineamientos internacionales y optimizar el uso de los recursos disponibles de modo de garantizar un enfoque de atención multidisciplinario y centrado en el paciente.

Materiales y Métodos

Se realizó una revisión sistemática de bases literarias del tipo retrospectivo, observacional en las bases de datos Pubmed, Google Scholar, Scielo y Elsevier investigando artículos publicados con relación a la terapéutica utilizada en pacientes pediátricos con TBC multirresistente.

Para el presente proyecto que fue realizado desde marzo de 2022 a julio 2022 en el ámbito universitario y se empleó el tipo de diseño cualitativo buscando analizar y recopilar toda información literaria necesaria para el protocolo. La metodología, elegida del tema para el protocolo, se inició desde un levantamiento bibliográfico.

En una primera fase fueron preseleccionados literatura científica en varias bases de datos científicos, después se seleccionó las principales como: Pubmed, Scielo, Elsevier y Google Scholar, utilizando el formato PICO (acrónimo de población, intervención, comparación y resultados) la pregunta de investigación se basó en: **¿Teniendo en cuenta la escasez de datos epidemiológicos y terapéutica propia para la TBC en niños, cual es la terapéutica actualmente más aceptada para el tratamiento de TBC- multirresistente en población pediátrica?**

A continuación, se restringió el número de artículos encontrados por los criterios de inclusión, exclusión y títulos además los artículos deberían adecuarse al tema TBC pediátrica con enfoque en la terapéutica, y terapéutica multirresistente en edad pediátrica.

Los artículos definitivamente seleccionados fueron leídos y seleccionados

de acuerdo con la adecuación de los criterios de inclusión. De 38 artículos leídos (títulos y resúmenes) 15 fueron considerados para la presente revisión sistemática. Finalmente se leyó la literatura en la íntegra de los artículos que después fueron subrayados, resumidos y almacenados en una carpeta del escritorio y pasados al Mendeley gestor de citas bibliográficas. Para el presente proyecto se empleó el tipo de diseño cualitativo buscando analizar y recopilar toda información literaria necesaria para el protocolo.

La población objeto de este proyecto está compuesta por toda literatura que analiza y demuestra el manejo de la terapéutica actualmente utilizada en pacientes pediátricos con TBC multirresistente.

Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión:

- Literatura sobre el TBC exclusivo en población pediátrica.
- Literatura con abordaje en el tratamiento de la TBC y TBC multirresistente en población pediátrica.
- Literatura con abordaje en las principales manifestaciones clínicas de la TBC en población pediátrica.

Así mismo se aplicaron los criterios de exclusión:

- Literatura sobre TBC multirresistente en adultos.
- Literatura con abordaje en el diagnóstico de la TBC multirresistente en población pediátrica.
 - Literatura con abordaje exclusivo a la prevención (Vacunas).

Los datos fueron analizados de manera bibliográfica tomando para ello la anotación directa y procesamiento de datos planteados por los investigadores de los artículos seleccionados a través de cuadros, los cuales permitirán el sistema gráfico de los datos presentados.

Resultados:

Figura 1: Tratamiento de TBC Multirresistente según la OMS Esta en el Trabajo

Esquema acortado estándar^{20, 42, 43}, durante 9-11 meses (TB-RR o MDR sin resistencia o exposición >1 mes a drogas de segunda línea):

- Fase inicial: 6 Bdq* + 4-6 Lfx/Mfx + Cfz + Z + E + H altas dosis** + Eto
- Fase de continuación: 5 Lfx/Mfx + Cfz + Z + E

Esquema alargado^{20, 42, 43}, individualizado según resistencias o reacciones adversas, durante 18-20 meses o 15-17 meses luego de la conversión bacteriológica. La duración del tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Este esquema incluye 3 drogas del grupo A (Lfx/Mfx + Bdq* + Lzd) asociadas a 1-2 del grupo B (Cfz + Cs). Las drogas del grupo C se indican si hay resistencia o intolerancia a alguna o algunas de las anteriores

RR: TB resistente a rifampicina; TB-MDR: TB multidrogorresistente; Bdq: bedaquilina; Lfx: levofloxacina; Mfx: moxifloxacina; Cfz: clofazimina; Z: pirazinamida; E: etambutol; Eto: etionamida; Cs: cicloserina

*Bedaquilina se indica en forma fija por 6 meses

**Isoniacida en alta dosis: 10-15 mg/kg/d (máx: 600 mg/d) en adultos, 15-20 mg/kg/d en niños, asociarla a piridoxina.

Fuente: Palmero DJ, Lagrutta L, Inwentarz SJ, Vescovo M, Aidar OJ, González Montaner PJ. ARTÍCULO ESPECIAL-REVISIÓN.

Tabla 1 : Grupo farmacológicos utilizados en los regímenes terapéuticos de TB-MR y TB-XR

Fuente autoral: Propia

GRUPO DE FÁRMACOS	NOMBRE DEL FÁRMACO	DOSIS DIARIA / DOSIS MAX	E. A	MONITORIZACIÓN
GRUPO 1: AGENTES DE 1ra LÍNEA	Isoniacida	15-20 mg / 400 mg	Hepatotoxicidad Erupción cutánea	Ictericia enzimas hepáticos
	Pirazinamida	30-40 mg/ 200 mg	Hepatotoxicidad Antalgia Erupción cutánea	Observacion clínica Ictericia transominas
	Etambutol	20-25 mg / 200 mg	Neuriteroptica Ototoxicidad	Rastreo de visión Audiología
	Rifampicina	10-20 mg / 600 mg	Ictericia Insuficiencia renal/ Hepática	Enzimas hepáticas Monitoreo de función renal
GRUPO 2: AGENTES INYECTABLES	Estreptomicina Primaria	15-20 mg / 1000 mg	Ototoxicidad Exaniomas Nehodoxicidad	Audiología Control de función renal
	Amicacina	15-22.5 mg / 1000 mg	Nefrotoxica Hipocalemia	Urea, Creatina, K+
	Kaniocacina	15-30 mg / 100 mg	Nefrotoxica Hipocalemia	Urea, Creatina, K+
	Capreomicina	15-30 mg / 1000 mg	Nefrotoxica Hipocalemia	Urea, Creatina, K+
GRUPO 3: FLUOROQUINOLONAS	Ofloxacina	15-20 mg / 800 mg	Disturbios gastrointestinales Neuropatia periferica Insomnio Artralgia Prolongmiento del QT Excepto Ofloxacina	Observación clínica
	Levofloxacina	10 mg / 750 mg		Acido úrico
	Moxifloxacina	7.5-10 mg / 400 mg		EKG
GRUPO 4 : AGENTES ORALES 2DA LINEA	Etionamida / Predominada	15-20 mg / 1000 mg	Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal, Anorexia, Hepatotoxicidad Hipotiroidismo	Ictericia Transaminasas TSH y T4 libre
	Cicloserina Iterizidona	15-20 mg / 1000 mg	Psicosis Convulsiones Parestesias depresión	Observación clínica
	Ácido para aminosalicílico IPASI	150 mg / 15 g	Diarrea Hipotiroidismo Hepatite	TSH y T4 libre Transaminasas
GRUPO 5: FARMACOS DE VALOR INCIERTO	Linezolid	10 mg / 300 mg	Hepatite Mielosupresion Acido Pancreatitis	Enzimas Hepatite Hemograma LDH Amilasa
	Claribomicina	7.5 - 15 mg / 1 g	Náuseas Vomito Diarea	Observación Clínica
	Clolazimina	3-5 mg / 300 mg	- Disminución Dezgradez Visual - Cefaleas - Cansancio	Transtorno de visión

La TBC es una complicación de la salud pública, siendo considerada la segunda principal causa de muerte por enfermedad infecciosa en todo el mundo, quedando en primer puesto el HIV.(10). Es una enfermedad infectocontagiosa, granulomatosa crónica, que se desarrolla en un determinado contexto de riesgo social, ambiental, sanitario e individual.

La TBC en niños se da por la transmisión reciente a partir de un adulto infectado siendo su prevalencia un predictor de control de la enfermedad en una determinada población. En otras palabras, la tuberculosis pediátrica es un indicador centinela de la eficacia de los programas de control de la TBC.(2-4)

Aunque su extensión es desconocida en edad pediátrica, pero se estima que represente del 10 a 15% de todos los casos de la enfermedad, teniendo mayor expresión en los países en vías de desarrollo. La TBC resistente es un problema grave a nivel mundial que va en creciente en las últimas décadas y se estima que 3.7% de los nuevos casos y 20% de los casos de TBC previamente tratados son de estirpes resistente (10.15). Segundo un estudio reciente cerca de 32.000 niños con edad inferior 15 años adquieren TB-MR anualmente, pero pocos son correctamente diagnosticados y tratados. (7)

La tuberculosis resistente engloba la TBC multirresistente (TB-MDR) y la TBC extensivamente resistente (TB-XR). A TB-MR es causada por estirpes de M. Tuberculosis resistentes por lo menos a isoniazida y rifampicina los dos fármacos de primera línea más eficaces.

En Argentina, en 2019 se registró un total de 325 casos de TB-DR (2.8% del total de los casos notificados). El 73.5% de dichos casos fueron nuevos, mientras el 26.5% fueron antes tratados. De los 325 casos con alguna resistencia, 140 (43.1%) fueron multirresistentes (TB-MDR), y de ellos 105 eran incidentes. Además, se notificaron 7 extensamente resistentes (XDR), de los cuales 5 fueron casos nuevos. El 85.7% de los casos se concentraron en Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires y Santa Fe(6). No

hay registros de TB-MDR en población pediátrica.

La presentación clínica de la TB-MR es semejante a la TBC causada por estirpes sensibles a los adultos. Los niños con menos de 3 años presentan generalmente enfermedad diseminada, eso se debe a la incapacidad de “contener la infección adentro del pulmón”. La manifestación extrapulmonar más común es la linfadenitis, seguida por la meningitis tuberculosa que surge en cerca de 4% de los casos. Existe un mayor riesgo de morbimortalidad en pacientes de edad pediátrica (2.4.9).

El método de diagnóstico Gold Standard sigue siendo el aislamiento del M. Tuberculosis en cultivo. Los medios de cultivo tradicionales requieren de 4 a 6 semanas para obtener un resultado positivo y otras 2 a 4 semanas para la realización del TSA, y en ausencia de confirmación bacteriológica el diagnóstico de TBC infantil se debe basar en la historia clínica del paciente abordando principalmente si el paciente tuvo contacto con enfermo bacilíferos (4.10).

Actualmente el tratamiento del TB-MDR está basado en 2 nuevos regímenes Uno es el denominado régimen de Bangladesh (2010), que abrió el camino para el tratamiento acortado de la TB-MDR (9 meses). El otro es un análisis IPD (datos de pacientes individuales) de una extensa base de datos (12 030 pacientes) que proporcionó evidencia sobre la escasa eficacia de los inyectables de segunda línea, especialmente Capreomicina y kanamicina, al mismo tiempo que se observó éxito terapéutico de fármacos como FQ, LZD, carbapenemes/clavulanato, BDQ y CFZ. Más aún, FQ, LZD y BDG se asociaron significativamente con menor mortalidad. (6) Los niños con TB-MDR deben ser tratados de acuerdo con los mismos principios que guían el tratamiento de adultos, teniendo en cuenta ciertos factores como la experiencia pediátrica para ciertas drogas y la dosificación por kg de peso. (6)

La duración ideal de la terapéutica TB-MR en población pediátrica no está bien definida, siendo muy variable cada caso. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad y del

resultado del TSA y del resultado inmunológico de cada niño, el tratamiento puede tener una duración de 12 a 18 meses, tras la primera cultura negativa, o de 24 meses en los casos de tuberculosis extremadamente resistente.

Discusión

Más allá de la escasez de los datos epidemiológicos sobre la TB-MR en niños es evidente que este grupo está afectado por la creciente epidemia de TB-MR como en adultos, sobre todo en lugares donde la transmisión está mal controlada. Las estirpes de *M. tuberculosis* vienen aumentando a nivel global. La población pediátrica a semejanza de los adultos es bastante vulnerable, pero generalmente son víctimas invisibles y de esta manera menos probable de ser contabilizadas como casos de TB-MR.

Este ciclo de invisibilidad tanto en los desafíos diagnósticos, como en el tratamiento adecuado, contribuyen para la subestimación de su impacto epidemiológico que lleva a una menor priorización por los financiadores, investigadores y propagandas de salud pública.

Se sabe que la mayoría de los niños infectados por TB-MR fue infectada por un adulto bacilífero y esta incapacidad del sistema de salud de poder identificar este contacto puede retrasar el diagnóstico y consecuentemente, el tratamiento de la TB-MR, con la progresión desnecesaria de la enfermedad ocasionando mayor morbimortalidad y riesgo de transmisión de estirpes resistentes.

Al presente, el tratamiento de la TB-MR es preocupante en cuanto su duración, complejidad, interacciones medicamentosas y efectos adversos asociados a la medicación. Aunque no haya evidencias de efectos a largo plazo en niños, esto se beneficiaran de un régimen terapéutico más corto y flexible.

Por otro lado, las nuevas mutaciones asociadas a resistencia a los antibióticos van a continuar surgiendo por lo que es imperativo que se agranda el ritmo en las investigaciones de técnicas de diagnósticos más rápidas,

eficaces y de bajo costo que puedan ser implementadas de forma generalizada.

Son necesarios más estudios, para evaluar la farmacocinética, farmacodinamia, tolerabilidad y toxicidad de los anti bacilares de segunda línea en población pediátrica de distintas edades, con o sin infección por el HIV. Es de extrema urgencia investigar estrategias de tratamiento más eficaces y seguras, como regímenes más cortos y adecuados a niños con TB-MR.

Para concluir, las medidas de prevención y control de la infección pragmáticas y eficaces son esenciales para limitar la propagación de TB-MR. Perfeccionar el acceso al tratamiento preventivo y curativo es esencial para reducir la morbimortalidad asociadas a tuberculosis pediátrica.

Conflictos de Interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Beatriz Broglia D, Bonifachich E, Cristina Cerqueiro M, Díaz N, Diez G, González N, et al. Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil Consenso Comité de Redacción. Vol. 100, Arch.argent.pediatr. 2002.
2. Hamzaoui A, Yaalaoui S, Cherif FT, Saidi LS, Berraies A. Childhood tuberculosis: A concern of the modern world. *European Respiratory Review*. 2014;23(133):278–91.
3. Tahan TT, Gabardo BMA, Rossoni AMO. Tuberculosis in childhood and adolescence: a view from different perspectives. Vol. 96, *Jornal de Pediatria*. Elsevier Editora Ltda; 2020. p. 99–110.
4. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. Vol. 8, *The Lancet Infectious Diseases*. 2008. p. 498–510.
5. 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. *Anales de Pediatría*. 2018 Jan 1;88(1):52.e1-52.e12.
6. Palmero DJ, Lagrutta L, Inwentarz SJ, Vescovo M, Aida OJ, González Montaner PJ. ARTÍCULO ESPECIAL-REVISIÓN.
 7. Tadolini M, Lingsang RD, Tiberi S, Enwerem M, D'Ambrosio L, Sadutshang TD, et al. First case of extensively drug-resistant tuberculosis treated with both delamanid and bedaquiline. Vol. 48, *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2016. p. 935–8.
 8. Palmero D. Novedades en tuberculosis multirresistente Autor: Palmero Domingo Jefe División Neumotisiología Hospital Muñiz Profesor Titular Neumonología USAL Profesor Adjunto Neumonología UBA Vicepresidente del rGLC, OPS/OMS [Internet]. Vol. 3, RAMR. 2016. Available from: www.who.int/tb/areas-of-work/
 9. Brigden G, Furin J, van Gulik C, Marais B. Getting it right for children: Improving tuberculosis treatment access and new treatment options. Vol. 13, *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. Expert Reviews Ltd.; 2015. p. 451–61.
 10. Faddoul D. Childhood Tuberculosis: An Overview. Vol. 62, *Advances in Pediatrics*. Academic Press Inc.; 2015. p. 59–90.
 11. Piccini P, Chiappini E, Tortoli E, de Martino M, Galli L. Clinical peculiarities of tuberculosis. *BMC Infectious Diseases*. 2014;14.
 12. Marais BJ, Pai M. New approaches and emerging technologies in the diagnosis of childhood tuberculosis. Vol. 8, *Paediatric Respiratory Reviews*. 2007. p. 124–33.
 13. Kumar MK, Kumar P, Singh A. Recent advances in the diagnosis and treatment of childhood tuberculosis. Vol. 6, *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2015. p. 314–20.
 14. Tsai KS, Chang HL, Chien ST, Chen KL, Chen KH, Mai MH, et al. Childhood tuberculosis: Epidemiology, diagnosis, treatment, and vaccination. Vol. 54, *Pediatrics and Neonatology*. Elsevier (Singapore) Pte Ltd; 2013. p. 295–302.
 15. Poorana Ganga Devi NP, Swaminathan S. Drug-resistant tuberculosis: Pediatric

guidelines. Vol. 15, *Current Infectious Disease Reports*. 2013. p. 356–63.