

TUBERCULOSIS RESISTENTE A ISONIACIDA EN NIÑOS

Vol.2 Núm. 1 2020

ISSN-L: 2695-2785

DOI: -

TUBERCULOSIS RESISTENTE A ISONIACIDA EN NIÑOS

Consellería de Sanidade. Dirección Xeral de Saúde Pública, Santiago de Compostela. Galicia, España.

Resumen. Se debe tener en cuenta el contexto epidemiológico de la tuberculosis (TB) y la resistencia a fármacos para optimizar las estrategias de detección de casos de TB resistente (TB-r). Los datos de la vigilancia y las encuestas de resistencia a medicamentos son cruciales para ayudar a determinar la probabilidad (o riesgo) de que un paciente individual o un grupo de pacientes tenga TB-r, lo cual es necesario para establecer estrategias efectivas de manejo de estos casos.

Palabras clave: resistencia a isoniacida, diagnóstico, tratamiento.

ISONIAZID RESISTANT TUBERCULOSIS IN CHILDREN

Abstract: The epidemiological context of tuberculosis (TB) and drug resistance should be taken into account to optimize the strategies for detecting cases of resistant TB (r-TB). Surveillance data and drug resistance surveys are crucial to help determine the likelihood (or risk) of an individual patient or groups of patients having r-TB, which is necessary to establish effective management strategies for these cases.

Keywords: isoniazid resistance, diagnosis, treatment.

TUBERCULOSE RESISTENTE A ISONIAZIDA EM CRIANÇAS

Resumo: O contexto epidemiológico da tuberculose (TB) e da resistência a fármacos deve ser levado em consideração para otimizar as estratégias de detecção de casos de TB resistente (TB-r). Os dados de vigilância e os inquéritos de resistência a medicamentos são cruciais para ajudar a determinar a probabilidade (ou risco) de que um doente individual ou um grupo de doentes possua TB-r, o que é necessário para estabelecer estratégias de gestão eficazes destes casos.

Palavras-chave: resistência à isoniazida, diagnóstico, tratamento

TUBERCULOSIS RESISTENTE A ISONIACIDA EN NIÑOS

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis resistente (TB-r) es uno de los principales problemas de salud pública que dificulta el control de esta enfermedad a nivel mundial.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que en el año 2017, a nivel mundial, 558.000 personas (483.000-639.000) desarrollaron TB resistente a rifampicina (TB-RR), el fármaco de primera línea más eficaz, y de estos, el 82% tenía TB multirresistente (TB-MDR).

Los datos sobre los niveles de resistencia a isoniacida (H) sin resistencia a rifampicina (R) concurrente están disponibles en 149 países durante el período 2003-2017. Los promedios globales de resistencia a H (TB-rH) sin resistencia a R concurrente fueron 7,1% (IC 95%: 6,2-8,0%) en casos nuevos y 7,9% (IC 95%: 5,9-10%) en casos de TB previamente tratados (World Health Organization, 2018).

El *Mycobacterium tuberculosis* puede volverse resistente a los fármacos utilizados para tratar la enfermedad, debiendo diferenciarse entre:

- Resistencia primaria o inicial: por transmisión de persona a persona de una cepa resistente
- Resistencia adquirida: resultado de una inadecuada o incompleta pauta de tratamiento, que permite la selección de cepas resistentes

La transmisión de la TB-r ocurre exactamente de la misma manera que la transmisión de la TB sensible.

La H es uno de los fármacos de primera línea más importantes para el tratamiento de la TB y la infección tuberculosa, con alta actividad bactericida y un buen perfil de seguridad. La aparición de cepas de TB-rH amenaza con reducir la efectividad del tratamiento de la TB.

La detección precoz de resistencias permite el uso de los regímenes de tratamiento más adecuados, lo que tiene un impacto importante en el control de la TB.

TUBERCULOSIS RESISTENTE A ISONIACIDA EN NIÑOS

TIPOS DE RESISTENCIA

Los casos resistentes a los fármacos antituberculosos se clasifican en categorías basadas en el resultado del antibiograma (World Health Organization, 2019):

1. Monorresistencia: resistencia a un solo fármaco antituberculoso de primera línea
2. Polirresistencia: resistencia a más de un medicamento antituberculoso de primera línea, que no sean H + R juntos
3. TB multirresistente (TB-MDR): resistencia, al menos, a H + R
4. TB extremadamente resistente (TB-XDR): TB-MDR que también presenta resistencia a fluoroquinolonas y, al menos, a uno de los tres medicamentos inyectables de segunda línea (capreomicina, kanamicina y amikacina)
5. Resistencia a rifampicina (RR): resistencia a R detectada mediante fenotipo o métodos genotípicos, con o sin resistencia a otros medicamentos antituberculosos. Incluye cualquier resistencia a R, en forma de monorresistencia, polirresistencia, TB-MDR o TB-XDR. Los casos de TB-MDR y TB-RR a menudo se agrupan como TB-MDR/RR
6. Resistencia a H: cepas de *Mycobacterium tuberculosis* en las que se ha confirmado in vitro la resistencia a H y la susceptibilidad a R

Dado que la frecuencia de mono y poli resistencia a R, en general, es baja, todos los pacientes con TB infectados con cepas resistentes a R deben ser tratados con un régimen completo de TB-MDR, con isoniacida incluida hasta obtener los resultados de las pruebas de sensibilidad, para posteriormente hacer los ajustes necesarios. Se aconseja que estos casos sean llevados por especialistas en TB-r, por lo que en este boletín nos vamos a centrar en la TB-rH.

MANEJO DE LA TUBERCULOSIS RESISTENTE A ISONIACIDA EN LA INFANCIA

El diagnóstico de la TB-r debe basarse en los antecedentes y la sospecha clínica y es siempre microbiológico y/o molecular (la clínica y la radiología son indistinguibles de la TB sensible).

Se recomienda realizar lo antes posible pruebas de sensibilidad a fármacos antituberculosos, pues así se podría instaurar el tratamiento adecuado de forma precoz, consiguiendo mayores tasas de curación, menor riesgo de resistencias adicionales y menor posibilidad de transmisión de TB-r.

TUBERCULOSIS RESISTENTE A ISONIACIDA EN NIÑOS

Antecedentes y sospecha clínica

Los niños con TB-r a fármacos antituberculosos generalmente tienen una resistencia inicial transmitida desde un caso primario con TB-r a estos medicamentos y se debe sospechar en los siguientes casos:

- Contacto con un caso diagnosticado de TB-r
- Contacto con un caso sospechoso de TB-r, por fracaso del tratamiento, retratamiento o fallecimiento
- Niño que no responde al tratamiento de primera línea a pesar de constatar su adherencia
- Niño previamente tratado que presenta una recurrencia de su enfermedad
- Niño procedente de países con tasas elevadas de TB-r

Pruebas de laboratorio

La mayoría de los niños pequeños no podrán producir muestras de esputo, por lo que la inducción de esputo, el lavado gástrico o la broncoscopia pueden ser necesarios para obtener una muestra.

En caso de que se disponga una muestra, se debería realizar un test de sensibilidad a, como mínimo, H y R en todos los niños con TB y, si se demuestra resistencia a R y/o a H se recomienda que se realice un test de susceptibilidad a fluoroquinolonas y fármacos inyectables de segunda línea.

Los test de sensibilidad a fármacos pueden ser de dos tipos (Caminero et al., 2017):

- Fenotípicos (test convencional): determinan si una cepa es resistente a un fármaco antituberculoso al evaluar el crecimiento (o la actividad metabólica) en presencia del medicamento. Los resultados tardan 2-3 semanas si se utilizan medios líquidos, y hasta 4-8 semanas en el caso de los medios sólidos
- Genotípicos (test molecular): detectan mutaciones en el genoma asociadas con la resistencia específica a un fármaco. Permiten disponer de resultados en horas, al detectar por técnicas de amplificación genética mutaciones en los genes que codifican la resistencia a fármacos antituberculosos. Estas técnicas son:
 - Xpert MTB/RIF (Cepheid): puede detectar resistencia a R en una muestra de esputo en 2 horas. También se puede usar como prueba de diagnóstico inicial, pues es mucho más sensible que la baciloscopia
 - GenotypeMDRplus (Hain) o ensayo de prueba en línea (Line Probe Assay): puede detectar simultáneamente mutaciones en los genes que codifican resistencia a H (katG e inhA) y R (rpoB) en 6-24 horas

TUBERCULOSIS RESISTENTE A ISONIACIDA EN NIÑOS

- GenotypeMDRsl (Hain) versión 2: puede detectar resistencia a fluoroquinolonas (mutaciones en genes gyrA y gyrB) y a los fármacos inyectables de segunda línea (mutaciones en los genes rrs y el promotor eis)

Tratamiento

Los principios básicos del tratamiento de la TB son:

1. Asociar fármacos, y en dosis única siempre que sea posible, para evitar la aparición de resistencias
2. Prolongar el tratamiento el tiempo suficiente para asegurar la curación y evitar las recaídas

La mayoría de los casos se curan con una pauta adecuada y una estricta vigilancia de la toma de la medicación.

El tratamiento de los niños sin confirmación bacteriológica ni antibiograma, con evidencia clínica de enfermedad tuberculosa y antecedentes de contacto con un caso de TB-r, debe guiarse por los resultados de los test de sensibilidad y el historial de exposición del caso índice a los fármacos antituberculosos.

Según la OMS (World Health Organization, 2019), en pacientes con resistencia confirmada a H, y sensibles a R, se recomienda el tratamiento con rifampicina, etambutol, pirazinamida y levofloxacino durante 6 meses (6REZ-Lfx). No se recomienda añadir estreptomina u otros agentes inyectables al régimen de tratamiento. La sensibilidad a fluoroquinolonas (FQ) debería de confirmarse antes del inicio del tratamiento.

El Dr. Caminero (Caminero et al., 2017) propone pautas de tratamiento alternativas para los casos con TB-rH (mono o polirresistencia), pero con sensibilidad a R:

- 9HRZE (isoniacida + rifampicina + pirazinamida + etambutol durante 9 meses). Si se decide este esquema deben darse altas dosis de
- 2FQ-REZ / 7FQ-RE (2 meses con una fluoroquinolona + rifampicina + pirazinamida + etambutol y 7 meses con una fluoroquinolona + rifampicina + etambutol)
- 2RZE/10RE (2 meses con rifampicina + pirazinamida + etambutol y 10 meses con rifampicina + etambutol)

La FQ (Lfx o moxifloxacino) solo se debe introducir en el régimen si se administra desde un inicio con el resto de los fármacos. No se debe añadir si el resultado de resistencia a H se recibe después de 3-4 semanas de tratamiento, por el posible riesgo de realizar una monoterapia encubierta. En ese caso utilizar 9HRZE.

TUBERCULOSIS RESISTENTE A ISONIACIDA EN NIÑOS

Aunque se ha demostrado que las FQ retrasan el desarrollo del cartílago en los cachorros beagle, no se han demostrado efectos similares en humanos. El beneficio de las FQ en el tratamiento de la TB-r en niños ha demostrado superar cualquier riesgo (World Health Organization, 2014).

La vigilancia clínica estrecha es esencial para todos los pacientes que reciben este régimen, en particular, las pruebas de función hepática, dado el potencial hepatotóxico del uso prolongado de Z. Si es posible, todos los pacientes deben hacerse analíticas mensuales para determinar los niveles de transaminasas. Además, para prevenir y controlar los posibles efectos tóxicos del E en niños (por ej. neuritis retrobulbar), es necesario administrar las dosis correctas recomendadas en la edad pediátrica. Los primeros signos de toxicidad del E se pueden evaluar en niños mayores a través de la discriminación de color rojo-verde.

En general, los medicamentos antituberculosos deben dosificarse de acuerdo con el peso corporal (Tabla 1. Dosis recomendadas de los fármacos antituberculosos usados en niños con TB-rH y principales efectos adversos). Por lo tanto, el registro mensual del peso es especialmente importante en casos pediátricos, con un ajuste de las dosis a medida que los niños aumentan de peso.

La opinión de los expertos es que todos los medicamentos, incluidas las FQ, deben dosificarse en el extremo superior de los rangos recomendados siempre que sea posible, excepto el E, que debe dosificarse a 15 mg/kg, y no a 25 mg/kg, como se usa a veces en adultos con TB-r, ya que es más difícil controlar la neuritis óptica en niños.

La adherencia al tratamiento es uno de los principales desafíos, sobre todo durante la fase de continuación, por lo que es importante aconsejar al niño y a la familia sobre la importancia de completar el ciclo completo de tratamiento contra la TB, siendo recomendable su administración bajo supervisión directa.

En los niños, el seguimiento microbiológico de la respuesta al tratamiento a menudo es difícil (por las mismas razones que es difícil obtener un diagnóstico microbiológico). Esto dificulta el diagnóstico del fracaso del tratamiento. Las anomalías persistentes en las radiografías de tórax no necesariamente significan una falta de mejoría. La pérdida de peso o, más comúnmente, la incapacidad de aumentar de peso adecuadamente en presencia de una ingesta nutricional adecuada es, a menudo, uno de los primeros (o únicos) signos de fracaso del tratamiento. Esta es otra razón clave para controlar el peso cuidadosamente en niños.

Cuando se sospecha o confirma una resistencia adicional los regímenes de tratamiento deberán diseñarse individualmente y se aconseja la derivación del paciente a una unidad especializada en el tratamiento de la TB-r.

TUBERCULOSIS RESISTENTE A ISONIACIDA EN NIÑOS

Tabla 1. Dosis recomendadas de los fármacos antituberculosos usados en niños con TB-rH y principales efectos adversos

Fármaco	Dosis/Kg/día	Dosis máxima diaria	Toxicidad
Rifampicina (R)	10-20 mg	600 mg	Intolerancia gastrointestinal, artralgias, síndrome gripal, 1% hepatitis, nefritis intersticial, color anaranjado de secreciones
Etambutol (E)	15-25 mg	2,5 g	Neuritis óptica, alteración percepción de colores
Pirazinamida (Z)	30–40 mg	2 g	Hiperuricemia, hepatitis, intolerancia gastrointestinal, artralgias, fotosensibilidad
Levofloxacino (Lfx)	15-20 mg	1,5 g	Molestias gastrointestinales, parestesias, insomnio, rotura de tendón, prolongación QT
Moxifloxacino (Mfx)¹	10-15 mg	400 mg	Molestias gastrointestinales, parestesias, insomnio, rotura de tendón, prolongación QT
Isoniacida (H)²	15-20 mg	300 mg	Hepatotoxicidad, neuropatía periférica

¹ 10 mg/kg en <6 meses ² altas dosis

Fuente: Adaptado de: (World Health Organization, 2019). WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment; (Mellado Peña et al., 2018). Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños.

TUBERCULOSIS RESISTENTE A ISONIACIDA EN NIÑOS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Caminero, J. A., Cayla, J. A., García-García, J. M., García-Pérez, F. J., Palacios, J. J., & Ruiz-Manzano, J. (2017). Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos. *Archivos de Bronconeumología*, 53(9), 501–509.
<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.02.006>
- Mellado Peña, M. J., Santiago García, B., Baquero-Artigao, F., Moreno Pérez, D., Piñeiro Pérez, R., Méndez Echevarría, A., ... Noguera Julian, A. (2018). Tuberculosis treatment for children: An update. *Anales de Pediatría*, 88(1), 52.e1-52.e12.
<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.05.013>
- World Health Organization. (2014). *Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis*. Retrieved from https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/130918/9789241548809_eng.pdf?sequence=1
- World Health Organization. (2018). *Global tuberculosis report*. (July). Retrieved from https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- World Health Organization. (2019). WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. In *WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment*. Retrieved from <http://apps.who.int/bookorders>.

TUBERCULOSIS RESISTENTE A ISONIACIDA EN NIÑOS

RINSAD

La Revista Infancia y Salud (RINSAD), ISSN: 2695-2785, surge de la colaboración entre administraciones Portugal, Galicia, Castilla y León, Extremadura y Andalucía dentro del proyecto [Interreg España-Portugal RISCAR](#) y tiene como objetivo la divulgación de artículos científica relacionados con la salud infantil, aportando a los investigadores y profesionales de la materia una base científica donde conocer los avances en sus respectivos campos.

El proyecto RISCAR está cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) a través del Programa Interreg V-A España-Portugal (POCTEP) 2014-2020, con un presupuesto total de 649.699 €.

Revista fruto del proyecto [Interreg España - Portugal RISCAR](#) con la [Universidad de Cádiz](#) y el [Departamento Enfermería y Fisioterapia del Universidad de Cádiz](#).

Las obra publicadas en la revista RINSAD están bajo licencia de [Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-ShareALike 4.0 Internacional](#).