



# Profilaxis y tratamiento de la Tuberculosis pediátrica en la era de la multirresistencia

Dra. Norma E. González

Jefa de Unidad Internación de la División Neumotisiología.  
Hospital Gral. de Niños Dr. Pedro de Elizalde. Ciudad  
Autónoma de Buenos Aires.

Subdirectora de la Carrera de Médicos Especialistas en  
Neumonología Pediátrica. Sede Elizalde. Facultad de  
Medicina. UBA.

Integrante del Comité de Expertos en Retratamiento y  
Representante de la SAP en el Programa Nacional de  
Control de la Tuberculosis.

# Resistencias en tuberculosis

- La resistencia mycobacteriana a drogas antituberculosas ya fue reconocida desde el descubrimiento de la estreptomina en 1943 y los tratamientos realizados en 1945.
- Los bacilos tuberculosos tienen mutaciones espontáneas con una frecuencia predecible en los cromosomas que le confieren resistencia a los agentes antimicrobianos.
- Estas mutaciones no están vinculadas al uso de medicamentos, son previas a ellos.

# Resistencias en tuberculosis

- Esta proporción de mutantes “espontáneamente” resistentes (resistencia natural) varía entre 1 en  $10^5$  y 1 en  $10^8$  para las drogas principales.
- La resistencia ocurre ya sea por la presencia natural del gen resistente o por mutación espontánea.
- Si se hace monoterapia, es decir, se administra una sola droga útil, se selecciona la población bacilar de mutantes resistentes, es decir, mueren los bacilos sensibles, y se siguen reproduciendo los resistentes.



## La intervención humana selecciona las mutantes resistentes mediante:

- ▶ Tratamientos erróneamente prescritos: empleo de esquemas no estandarizados, monoterapia real o encubierta.
- ▶ Falta de supervisión terapéutica.
- ▶ Mala adherencia de los pacientes al tratamiento.
- ▶ Manejo irregular de los pacientes por el sector privado.
- ▶ Fármacos de calidad inadecuada, desabastecimiento de medicamentos.
- ▶ Ausencia de control de infecciones en las instituciones.
- ▶ Coinfección VIH/sida.



## Clasificación basada en la fármacorresistencia

- **TB con Monorresistencia:** resistencia a UNA sola droga de primera línea.
- **TB con Polirresistencia:** resistencia a más de una droga de primera línea (otras que H y R –ambas-)
- **TB con Multirresistencia TBMDR:** resistencia a por lo menos H y R.

*Definitions and reporting framework for tuberculosis-2013 revision.  
WHO/HTM/TB/2013.2*



# Clasificación basada en la fármacorresistencia

- **TB Extensamente resistente TBXDR:** resistencia a alguna fluoroquinolona y a por lo menos una de las drogas de segunda línea inyectables (capreomicina, Kanamicina y Amikacina), además de MDR.
- **TB con resistencia a Rifampicina RR-TB:** resistencia a R detectada utilizando métodos fenotípicos o genotípicos, con o sin resistencia a otras drogas antituberculosas.

*Definitions and reporting framework for tuberculosis-2013 revision.  
WHO/HTM/TB/2013.2*



## Clasificación según se trate de casos nuevos o antes tratados

- ➔ **Fármacorresistencia en casos nuevos de tuberculosis:** se presenta en pacientes sin historia de tratamiento antituberculoso previo, o que han realizado tratamiento durante menos de un mes.

Se genera por la transmisión de una cepa fármacorresistente.

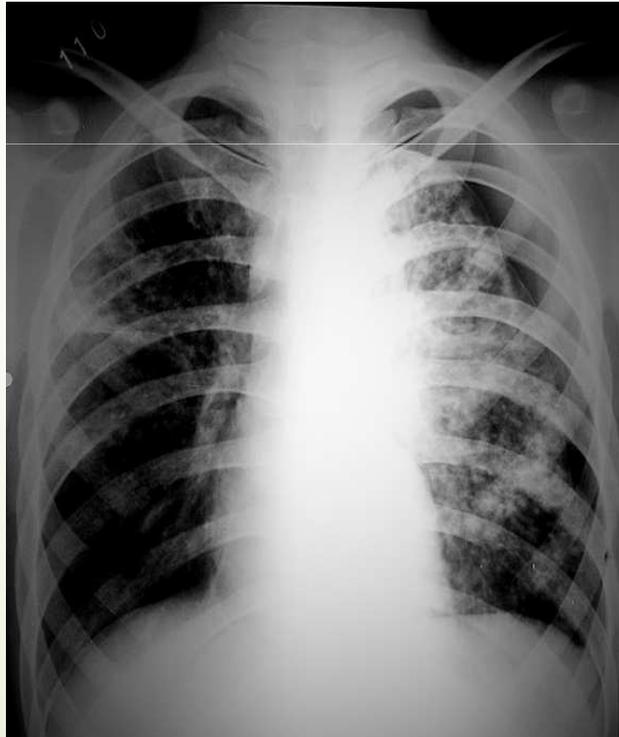


# Clasificación según se trate de casos nuevos o antes tratados

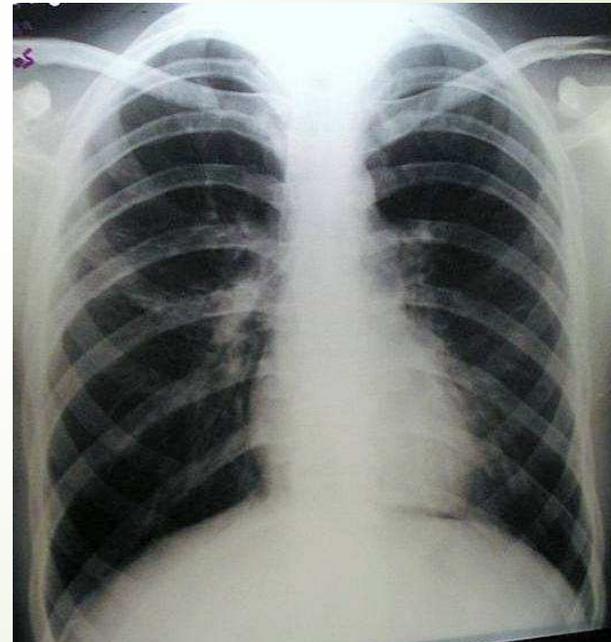
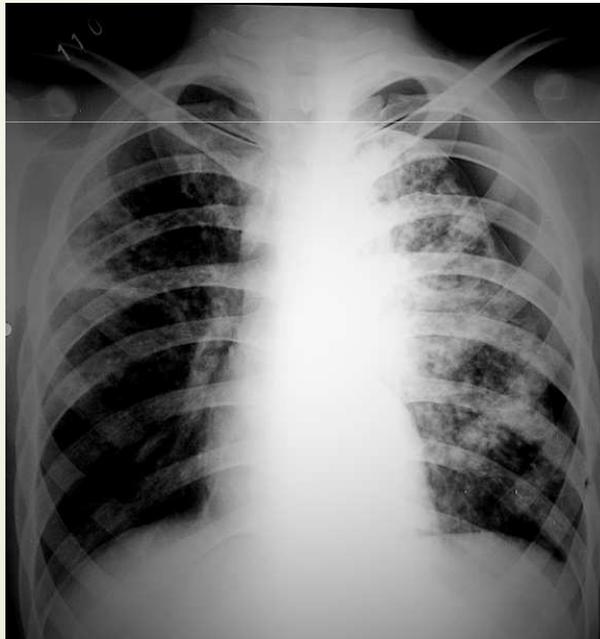
➤ **Fármacorresistencia en casos previamente tratados:** se presenta en pacientes que han recibido previamente un mes o más de tratamiento antituberculoso.

Estos pacientes pueden haber sido inicialmente infectados con la cepa susceptible y, por uso inadecuado de antimicrobianos, desarrollar resistencia durante el tratamiento antituberculoso.

- 14 años
- HIV negativo
- Contacto con hermano mayor TBMDR/VIH



- 14 años
- HIV negativo
- Contacto con hermano mayor TBMDR/VIH



- 13 años
- HIV negativa
- Contacto con madre con Tuberculosis sensible
- 2 abandonos de tratamientos previos



## Casos de tuberculosis menores de 15 años sensibles y resistentes según tipo de caso. Argentina 2011-2013

- A diferencia de lo que ocurre en los adultos, los casos de TBMDR pediátricos son en su mayoría casos nuevos (sin antecedentes de tratamiento previo)

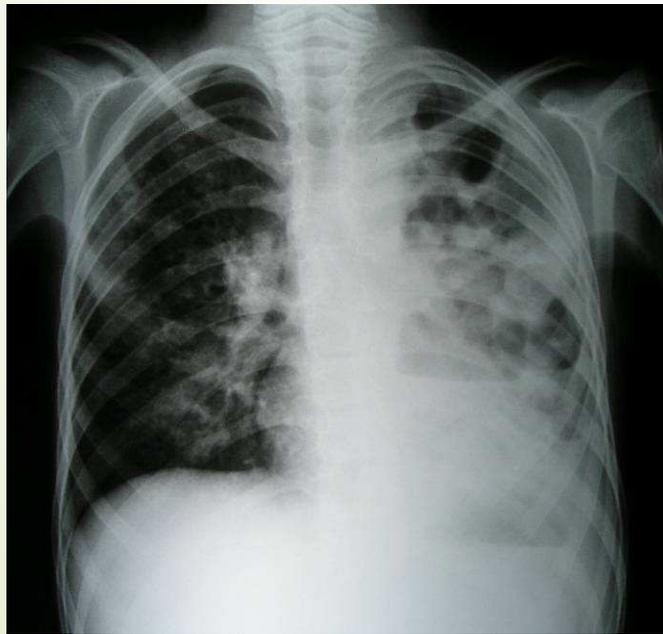
Tipo de caso (1)	Sensible		Resistente	
	No.	%	No.	%
No nuevo	109	3,9	7	29,2
Nuevo	2707	96,1	17	70,8
Total	2816	100,0	24	100,0

Fuente: Departamento Programas de Salud. INER "Emilio Coni"

- 
- El diagnóstico de fármacorresistencia se logra con una adecuada historia clínica y las pruebas de sensibilidad in vitro a los fármacos antituberculosos.
  - La fármacorresistencia es aquella condición en la que in vitro se confirma la presencia de cepas infectantes de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a los medicamentos de primera y / o segunda línea.

# Cuándo sospechar resistencia?

- ▶ Niño se deteriora a pesar del tratamiento adecuado y supervisado:  
Pensar en diagnósticos diferenciales

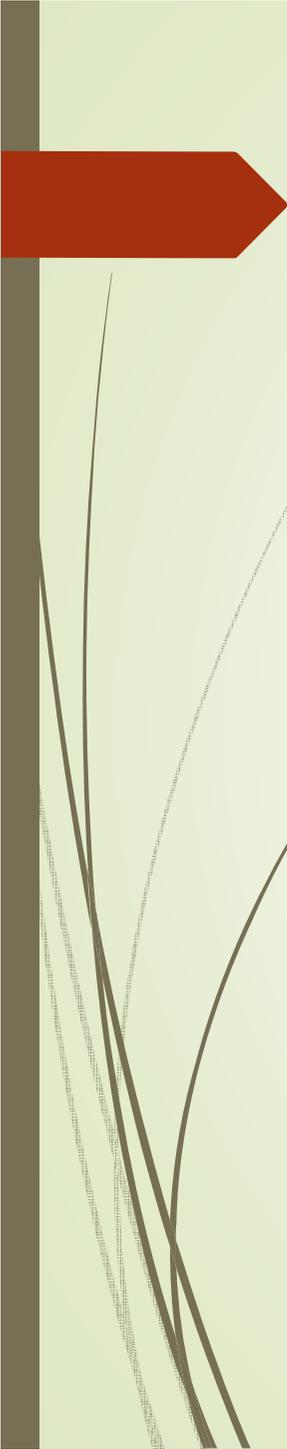


# Cuándo sospechar resistencia?

- ▶ Niño en contacto con adulto TBMDR conocida.
- ▶ Procedencia de comunidad con alta prevalencia de TBMDR.
- ▶ Contacto con adulto con
  - ▶ Fracaso terapéutico (baciloscopías positivas luego de 5 m de tratamiento).
  - ▶ Retratamiento.
  - ▶ Caso crónico (TB a pesar de 2 tratamientos previos).
  - ▶ Poca adherencia al tratamiento.

Schaaf HS. Drug Resistant tuberculosis in children. SAMJ 2007, 97 (10) 995  
OMS. Guidelines for the programatic management of drug-resistant tuberculosis. 2006

- 
- El manejo de los casos de tuberculosis con sospecha de resistencia a fármacos es, probablemente, la situación más difícil de esta enfermedad, por lo que, en teoría, solo debería ser realizado por médicos especialistas muy expertos.
  - Tanto el tratamiento del niño enfermo, como la posibilidad de dar quimioprofilaxis a los contactos, se deben plantear individualmente en base al patrón de resistencia del caso contagiante.

- 
- Las pruebas de sensibilidad a fármacos de primera línea deberían hacerse sistemáticamente en todos estos enfermos, aunque tienen algunos inconvenientes.
  - El primero es su fiabilidad, que es buena para H y R, pero bastante menos para E y S. Siendo necesario emplear otros métodos para Z.
  - Con respecto a los fármacos de segunda línea se acepta que su resultado puede orientar para los aminoglucósidos, bastante menos en el caso de las quinolonas y los otros fármacos debido a la falta de estandarización de las pruebas.



## Ante la sospecha de fármacorresistencia

- Se debe realizar cultivos y pruebas de sensibilidad a drogas antituberculosas.
- Siempre se le debe informar al laboratorio la sospecha de fármacorresistencia para que el mismo realice las pruebas de sensibilidad oportunas.
- Estas pruebas deben ser realizadas en laboratorios de referencia sometidos a controles de calidad.

## Clasificación y Uso Racional de Fármacos anti-TB

### Grupo 1: Fármacos orales de Primera Línea

*isoniacida (H), rifampicina (R), etambutol (E), pirazinamida (Z)*

### Grupo 2: Inyectables

*estreptomicina (S), kanamicina (Km), capreomicina (Cm), amikacina (Am)*

### Grupo 3: Fluoroquinolonas

*levofloxacin (Lfx), moxifloxacin (Mfx), ofloxacin (Ofx)*

### Grupo 4: Fármacos orales de Segunda Línea

*etionamida (Eto), protionamida (Pto), cicloserina (Cs), ácido para-aminosalicílico (PAS)*

### Grupo 5: Posibles Fármacos Refuerzo

*amoxicilina/clavulanico (Amx/Clv), clofazimina (Cfz), claritromicina (Clr), linezolid (Lzd), tiacetazona (Th), imipenem (Ipm), altas concentraciones de H*

Programa Nacional de Control de la Tuberculosis.  
Normas Técnicas 2013.

# Pasos para diseñar un esquema de tratamiento

- Grupo 1 (Fármacos antituberculosos orales de primera línea): Utilizar cualquiera disponible (según prueba de sensibilidad del foco de contagio o del paciente) que tenga eficacia segura o casi segura (Z, E).
- Grupo 2 (Fármacos antituberculosos inyectables): agregar un inyectable teniendo en cuenta los resultados de la prueba de sensibilidad, evitando la resistencia cruzada. Evitar la S, debido a las tasas elevadas de resistencia y la mayor incidencia de ototoxicidad.

Programa Nacional de Control de la Tuberculosis.  
Normas Técnicas 2013.

# Pasos para diseñar un esquema de tratamiento

- Grupo 3 (fluoroquinolonas): cuando se sospeche resistencia a Ofx o una TBXDR, usar una fluoroquinolona de las últimas generaciones (Lfx, Mfx).
- Grupo 4 (bacteriostáticos orales de segunda línea): agregar medicamentos con probabilidad de ser eficaces. (PAS, Cs/Th, Eto/Pto).
- Grupo 5 (medicamentos cuya función es dudosa): considerar su incorporación previa consulta con un experto en fármacorresistencia.



## Requisitos que debe cumplir un paciente que ingresa en tratamiento con fármacos de segunda línea

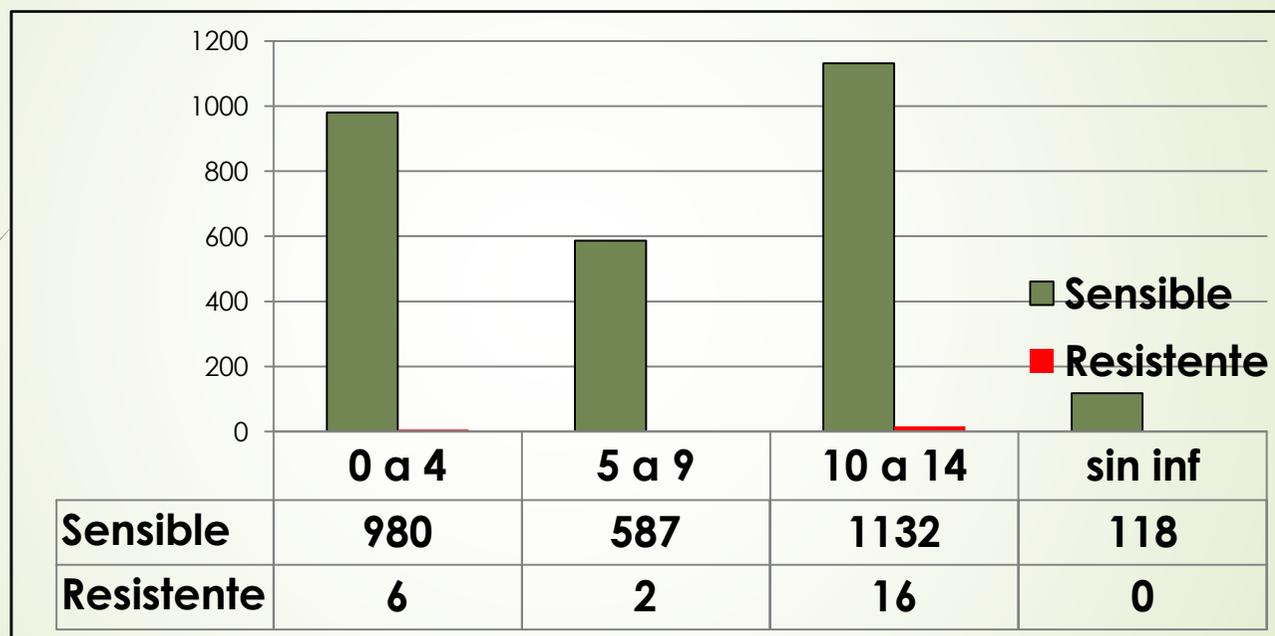
- Notificación del caso en el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica.
- Evaluación por el CONAER.
- Se debe explicar al paciente y su familia de manera clara y completa las características del tratamiento farmacológico y el riesgo de interrumpirlo.
- Se debe garantizar la supervisión directa del tratamiento.

Programa Nacional de Control de la Tuberculosis.  
Normas Técnicas 2013.

# Quimioprolifaxis

- Se recomienda control durante un mínimo de 2 años.
- Algunos estudios en Sudáfrica han observado beneficio en la administración de 2 o 3 fármacos como quimioprevención en pacientes de alto riesgo de desarrollar tuberculosis grave:
  - Menores de 5 años.
  - VIH positivos.
  - Desnutridos.
  - Inmunocomprometidos
- Los fármacos a utilizar dependerán de la sensibilidad del foco de contagio.

## Casos de TBC en menores de 15 años notificados al PNCT, con bacteriología sensible o no investigado y resistente. Argentina. 2011-2013



Fuente: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) "Emilio Coni", Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS), con base en datos del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis y de los Programas de Control de las 24 Jurisdicciones del país. Ministerio de Salud de la Nación, Argentina, 2013.



En Argentina la mayoría de los niños infectados o enfermos de tuberculosis poseen bacilos SENSIBLES a fármacos de primera línea.



# Quimioprofilaxis y tratamiento de la Tuberculosis

- Quimioprofilaxis de contacto con H a los menores de 15 años.
- Quimioprofilaxis con H a los infectados: Tratamiento de Infección latente.
- Tratamiento del paciente enfermo con los esquemas convencionales:
  - 2HRZ/4HR
  - 2HRZE/4HR
  - En miliar, meníngea, osteoarticular y asociada al VIH duración total de 9 a 12 meses.

Muchas gracias  
negonza@intramed.net

