

Extracto del documento: «Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños»

María José Mellado Peña, *.*.*.*.* Begoña Santiago García, *.*.*.*.* Fernando Baquero-Artigao, *.*.*.*.*

David Moreno Pérez, *.*.*.*.* Roi Piñeiro Pérez, *.*.*.*.* Ana Méndez Echevarría, *.*.*.*.*

José Tomás Ramos Amador, *.*.*.*.* David Gómez-Pastrana Durán, *.*.*.*.* Antoni Noguera Julián *.*.*.*.*

Grupo de Trabajo de Tuberculosis e Infección por otras Micobacterias de la Sociedad
Española de Infectología Pediátrica

* Red Española de Estudio de la Tuberculosis Pediátrica (pTBred), España.

** Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), España.

*** Red Española de Investigación Translacional en Infectología Pediátrica (RITIP), España.

+ European Network of Excellence for Paediatric Clinical Research (TEDDY), España.

++ Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP), España.

EPIDEMIOLOGÍA ACTUAL

La tuberculosis (TB) es la enfermedad infecciosa más frecuente, aunque su incidencia y mortalidad se encuentran en retroceso gracias a las estrategias internacionales («end tuberculosis», OMS, 2014¹). De todos los casos, 10% tienen lugar en niños, pero durante décadas no se le ha prestado atención a la TB pediátrica, ya que es menos frecuente que la TB del adulto, presenta escasa capacidad infectiva, limitaciones al diagnóstico y a su vinculación con la pobreza. Recientemente se han hecho grandes avances en la inclusión de los niños en estos programas.² En Europa la prevalencia de TB pediátrica disminuye cada año, aunque continúa siendo un problema de salud pública con más de 40,000 casos en la última década. Existe gran preocupación por la alta incidencia de TB MDR en países de Europa del Este, donde supone 16% de los nuevos diagnósticos.³ España es el país de Europa Occidental con más casos pediátricos, con una incidencia de 4.3/100,000 en 2014.³ El principal factor de riesgo es la inmigración,⁴ asociándose a otras circunstancias como las inmunodeficiencias primarias o adquiridas.⁵ En España la mortalidad asociada a la TB pediátrica

es excepcional, pero las formas extrapulmonares ocasionan importantes complicaciones y secuelas.⁶ Se desconoce la tasa de TB resistente en niños, aunque se estima una prevalencia > 4%, superando la notificada en adultos.⁷

EXPOSICIÓN A TUBERCULOSIS

Las nuevas indicaciones de profilaxis se basan en recomendaciones internacionales.^{8,9} Se considera exposición a TB si existe: a) contacto en los últimos tres meses, estrecho (> 4 h/día mismo habitáculo), con enfermo con TB bacilífera; b) prueba de tuberculina (PT) < 5 mm y/o *Interferon-Gamma-Release-Assay* (IGRA) negativo; c) ausencia de clínica compatible; d) radiografía torácica normal (realizar siempre en inmunodeprimidos y niños pequeños).

Se recomienda profilaxis con isoniazida (H) en niños < 5 años y en inmunodeprimidos (corticoides, anti-TNFalfa, quimioterapia, VIH, insuficiencia renal crónica, tumores, inmunodeficiencias primarias).⁸⁻¹⁰ En todos los casos se realizará una segunda PT (y/o IGRA) transcurridas entre ocho y 10 semanas del contacto.⁸ Si la segunda PT es < 5 mm (o IGRA negativo), se suspenderá la profilaxis si ésta se hubiera iniciado. Si la segunda PT es ≥ 5 mm (o IGRA positivo), se considerará infección tuberculosa latente (ITBL). En inmunodeprimidos o < tres meses con contacto de riesgo (caso índice no adherente, retratamiento, etc.), se recomienda completar pauta

Financiamiento: Ninguno. Conflicto de intereses: Ninguno.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medicgraphic.com/rlip>

de tratamiento de ITBL independientemente de la segunda PT.

En recién nacidos de madre bacilífera, iniciar H tras descartar infección y enfermedad TB, repitiendo PT entre las 10 y 12 semanas, ya que el periodo ventana puede ser mayor. Si la segunda PT es negativa, considerar la administración de BCG. Se puede dar lactancia materna, salvo en mastitis tuberculosa. Se recomienda administrar la leche materna en biberón si la madre ha recibido más de dos semanas de terapia, si sigue siendo bacilífera o si tiene TB resistente.¹¹

INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE

Se considera ITBL: a) evidencia inmunológica de infección (PT y/o IGRA positivo, b) ausencia de clínica, c) radiografía de tórax normal, d) contacto bacilífero. En niños sin contacto que cumplan el resto de criterios debe considerarse ITBL, sobre todo en menores de cinco años o inmunodeprimidos. En niños vacunados con BCG, PT positiva e IGRA negativo, habitualmente se interpreta como efecto de la BCG y no se considera ITBL.

Se admiten varias pautas de tratamiento de la ITBL:^{9,10,12} 6H (isoniazida seis meses); 9H (isoniazida nueve meses, especialmente en inmunodeprimidos o enfermos crónicos); 3HR (isoniazida y rifampicina tres meses, especialmente en adolescentes o mala adherencia); H y rifapentina una dosis semanal durante 12 semanas (en > 12 años); 4R (rifampicina cuatro meses, si hay toxicidad o resistencia a isoniazida). En niños coinfectados con VIH no se recomienda usar R.

ENFERMEDAD TUBERCULOSA

Tuberculosis pulmonar. Fase inicial: HRZE dos meses si se desconoce la sensibilidad, ya que la resistencia a H en España es > 4%.^{8-10,13} Suspender E a los dos meses o antes si se conoce sensibilidad. **Mantenimiento:** HR cuatro meses. Los fármacos deben tomarse juntos y en ayunas. Existen publicaciones recientes sobre las dosis de fármacos antituberculosos y recomendaciones para la elaboración de formulaciones magistrales.¹⁴ **Seguimiento:** se propone un calendario de seguimiento; se recomienda analítica pretratamiento, y posteriormente si hay clínica de toxicidad;⁹ se valorará radiografía de control al finalizar las fases de inducción y de mantenimiento o si hay empeoramiento. **Reacción paradójica:** empeoramiento clínico-radiológico en los primeros dos meses. **Tratamiento:** prednisona 2

mg/kg/día vía oral tres a cuatro semanas con pauta descendente.^{13,15}

Tuberculosis extrapulmonar. Se proponen las pautas de tratamiento de las formas de TB extrapulmonar y las indicaciones de corticoides y tratamiento quirúrgico.

TUBERCULOSIS RESISTENTE (TB-R)

Terminología reciente y nueva guía OMS. En los últimos años se ha consensuado una terminología más rigurosa relativa a la TB-R en niños:¹⁶ TB monorrresistente, TB polirresistente, TB multirresistente (TB-MDR), TB extremadamente resistente (TB-XDR) y TB-Pre-XDR. Las últimas recomendaciones de la OMS¹⁷ consideran TB-R a rifampicina (TB-RR) a todas las que presentan algún tipo de resistencia a R. Se detallan las modificaciones de la clasificación de fármacos de segunda línea de la OMS.

TB mono-R. Profilaxis postexposición. Indicada en menores de cinco años o inmunodeprimidos. Isoniazida-R: rifampicina de ocho a 12 semanas. Rifampicina-R: isoniazida de ocho a 12 semanas. Niños mayores de cinco años inmunocompetentes: no se recomienda profilaxis. Todos los casos: es obligatorio repetir PT/IGRA entre las ocho y 12 semanas. **ITBL.** ITBL isoniazida R: rifampicina cuatro meses. ITBL sensible a isoniazida, resistente a otros fármacos: isoniazida de seis a nueve meses. **Enfermedad TB.** TB isoniazida-R: RZE+FQ de seis a nueve meses o RZ+FQ de nueve a 12 meses o 2RZE+7-10RE. TB rifampicina-R: según la OMS, estos niños deben considerarse TB-MDR hasta conocer la sensibilidad a H; si no es posible, considerar MDR.¹⁷

TB-MDR. *Profilaxis postexposición.* Existen dos alternativas: a) observación estrecha sin profilaxis;^{9,17} b) profilaxis con fármacos de sensibilidad conocida,^{18,19} en monoterapia (levofloxacino o moxifloxacino), biterapia (añadiendo etambutol o etionamida) o triple terapia (añadiendo H altas dosis)²⁰ hasta repetir PT. Algunas guías recomiendan tratar a los menores de cinco años e inmunodeprimidos²¹ e individualizar en el resto considerando riesgo de progresión, resistencias y reacciones adversas. Seguimiento al menos dos años. **ITBL MDR:** quinolona de seis a nueve meses (levofloxacino o moxifloxacino), en combinación con otro fármaco (etambutol o etionamida), valorando asociar H altas dosis. **Régimen convencional TB-MDR.** Duración: de 18 a 24 meses. Fase inicial, de seis a ocho meses, al menos cinco fármacos útiles. Mantenimiento de 12 a 18 meses, al menos tres fármacos útiles. Se explica el diseño del

tratamiento que debe ser dirigido por un especialista. *Nuevo régimen corto OMS*. Duración de nueve a 12 meses. Se explican las indicaciones y los fármacos de la fase intensiva (siete fármacos, de cuatro a seis meses) y mantenimiento (cuatro fármacos, de cinco a seis meses).

TB-XDR o Pre-XDR resistente a quinolonas. Profilaxis postexposición: observación estrecha sin tratamiento, al menos dos años. ITBL: observación estrecha sin tratamiento. En menores de cinco años o inmunodeprimidos pueden plantearse dos fármacos de sensibilidad conocida entre nueve y 12 meses. Tratamiento: como TB MDR.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016. Geneva, Switzerland; 2015.
2. World Health Organization, Centre for Disease Control and Prevention, UNICEF et al. Roadmap for childhood tuberculosis. Towards Zero Death. Geneva; 2013: WHO/HTM/TB/2013.12. [Access in March 2017]. Available in: www.who.org.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2016. Stockholm; 2016. [Access in March 2017] Available in: www.ecdc.org.
4. Del Rosal T, Baquero-Artigao F, García-Miguel MJ, Méndez-Echevarría A, López G, Aracil FJ et al. Impact of immigration on pulmonary tuberculosis in Spanish children: a three-decade review. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29 (7): 648-651.
5. Calzada-Hernández J, Anton-López J, Bou-Torrent R, Iglesias-Jiménez E, Ricart-Campos S, Martín de Carpi J et al. Tuberculosis in pediatric patients treated with anti-TNF α drugs: a cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015; 13: 54.
6. Santiago-García B, Blázquez-Gamero D, Baquero-Artigao F, Ruiz-Contreras J, Bellón JM, Muñoz-Fernández MA et al. Pediatric extrapulmonary tuberculosis: clinical spectrum, risk factors and diagnostic challenges in a low prevalence region. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35 (11): 1175-1181.
7. Santiago B, Baquero-Artigao F, Mejías A, Blázquez D, Jiménez MS, Mellado-Peña MJ; EREMITA Study Group. Pediatric drug-resistant tuberculosis in Madrid: family matters. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33 (4): 345-350.
8. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Kimberlin D, Brady M, Jackson M, Long S, eds. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL, 2015.
9. National Institute for Health and Clinical Excellence N. Tuberculosis. London, UK; 2016. [Access in February 2017] Available in: www.nice.org.uk.
10. World Health Organization. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children. Geneva; 2014: WHO/HTM/TB/2014.03.
11. Baquero-Artigao F, Mellado Peña MJ, del Rosal RT, Noguera JA, Goncé MA, de la Calle Fernández MM y cols. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre tuberculosis en la embarazada y el recién nacido (I): Epidemiología y Diagnóstico. *An Pediatr*. 2015; 83: e1-285.
12. World Health Organization, The End TB Stratagy. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva; 2015:WHO/HTM/TB/2015.01.
13. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A et al. Official American Thoracic Society/ Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016; 63 (7): e147-e195.
14. Piñeiro PR, Santiago GB, Rodríguez MB, Baquero AF, Fernández LC, Goretti LM y cols. Recomendaciones para la elaboración y administración de fármacos antituberculosos en niños. Segunda fase del Proyecto Magistral de la Red Española de Estudio de la Tuberculosis Pediátrica (pTBred). *An Pediatr (Barc)*. 2016; 85: e1-e11.
15. Carazo GB, Moreno PD, Nuñez CE, Mesa FA, Martín CM, Obando PP et al. Paradoxical reaction in immunocompetent children with tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2016; 51: 15-18.
16. Seddon JA, Perez-Velez CM, Schaaf HS, Furin JJ, Marais BJ, Tebruegge M et al. Consensus statement on research definitions for drug-resistant tuberculosis in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2013; 2 (2): 1-10.
17. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update. Geneva, Switzerland; 2016.
18. Villarino ME, Dooley SW, Geiter LJ, Castro KG, Snider DE Jr. Management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1992; 41: 61-71.
19. Seddon J, Fred D, Amanullah F, Burzynski J, Keshavjee S, Starke JR. Post-Exposure Management of Multidrug-Resistant Tuberculosis Contacts: evidence based recommendations. Policy Brief No.1. Dubai, United Arab Emirates; 2015.
20. Seddon JA, Hesselink AC, Finlayson H, Fielding K, Cox H, Hughes J et al. Preventive therapy for child contacts of MDR TB: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2013; 57 (12): 1676-1684.
21. European Centre for Disease Prevention and Control. Management of contacts of MDR TB and XDR TB patients. Stockholm; 2012.

Correspondencia:

Maria José Mellado Peña

E-mail: mariajose.mellado@salud.madrid.org