

# Tuberculosis multirresistente en la edad pediátrica

A. Méndez Echevarría<sup>a</sup>, F. Baquero Artigao<sup>a</sup>, M.J. García Miguel<sup>a</sup>, P. Rojo Conejo<sup>b</sup>, Y. Ballesteros Díez<sup>b</sup>, B. Rubio Gribble<sup>c</sup>, J. García Rodríguez<sup>d</sup> y F. del Castillo Martín<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Infectología Pediátrica. Hospital La Paz. <sup>b</sup>Servicio de Pediatría. Hospital 12 de Octubre.

<sup>c</sup>Servicio de Pediatría. Hospital de Getafe. <sup>d</sup>Servicio de Microbiología. Hospital La Paz. Madrid. España.

## Objetivos

Estudiar las características clínicas y epidemiológicas de 8 pacientes pediátricos con tuberculosis multirresistente (TB-MDR) diagnosticados en 3 hospitales de Madrid entre 1994 y 2005.

## Métodos

Estudio retrospectivo que incluye pacientes menores de 15 años con aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente y sin aislamiento que empezaron tras contacto con TB-MDR.

## Resultados

Se diagnosticaron 7 tuberculosis pulmonares y una artritis. El 50 % eran inmigrantes y en el 50 % se confirmó contacto con adulto enfermo. Se aisló *M. tuberculosis* en jugo gástrico (4) y biopsia sinovial (1). En 3 pacientes no se consiguió aislamiento, pero se confirmó contacto con TB-MDR. Dos cepas presentaron resistencia a isoniazida (H) y rifampicina (R), cuatro a H, R y estreptomycin (S), una a H, R, S y pirazinamida (Z) y una a 11 fármacos. Seis pacientes recibieron tratamiento convencional inicial sin presentar mejoría. Una vez conocida la sensibilidad de la cepa, se administró tratamiento durante una media de 15 meses (rango: 12-18 meses) con 3-5 fármacos efectivos. Los efectos secundarios observados fueron: aumento de creatinfosfocinasa (1), tendinitis (1), alteración de potenciales visuales (1) y psicosis transitoria (1). Un paciente requirió lobectomía. Todos los pacientes evolucionaron satisfactoriamente.

## Conclusiones

La TB-MDR debe sospecharse en casos con mala evolución, especialmente si proceden de zonas con altas tasas de resistencia. En niños enfermos con cultivos negativos y expuestos a TB-MDR, el tratamiento se realizará según el estudio de resistencias del caso índice. La resistencia limita las opciones terapéuticas y conlleva la utilización de fármacos con posibles efectos tóxicos.

## Palabras clave:

*Mycobacterium tuberculosis*. *Multirresistencia*.

## MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS IN THE PEDIATRIC AGE GROUP

### Aims

To study the clinical and epidemiological features in eight pediatric patients with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) diagnosed from 1994 to 2005 in three hospitals in Madrid (Spain).

### Methods

A retrospective study was performed in patients aged less than 15 years old with positive culture for multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and patients with negative cultures diagnosed after contact with MDR-TB.

### Results

Pulmonary tuberculosis was diagnosed in seven patients and arthritis in one. Fifty percent of the patients were immigrants and an adult source case was found in four (50%). *M. tuberculosis* was isolated in gastric juice in four patients and in synovial biopsy in one. In three patients cultures were negative but these patients had previously been in contact with MDR-TB. Two strains were resistant to isoniazid and rifampicin, four were resistant to isoniazid, rifampicin and streptomycin, one was resistant to isoniazid, rifampicin, streptomycin and pyrazinamide, and one was resistant to 11 drugs. Six patients initially received conventional treatment without improvement. Patients received therapy for 15 months (range: 12 to 18) with 3 to 5 drugs according to the sensitivity study. The following adverse effects were observed: creatine phosphokinase increase (one patient), tendinitis (one patient), alteration of visual evoked responses (one patient) and transitory psychosis (one patient). One patient required pulmonary lobectomy. All patients responded satisfactorily to medical treatment.

**Correspondencia:** Dra. A. Méndez Echevarría.

Unidad de Infectología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz.

Pº de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.

Correo electrónico: amendezes@yahoo.es

Recibido en octubre de 2006.

Aceptado para su publicación en abril de 2007.

## Conclusions

**MDR-TB should be suspected in patients not responding to TB treatment, especially those from countries with high resistance rates. In patients with negative cultures, treatment should rely on the results of a sensitivity study in the adult source case. MDR-TB requires the use of second-line anti-TB drugs for prolonged periods with possible toxic effects.**

## Key words:

*Mycobacterium tuberculosis. Multidrug-resistance.*

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años han aumentado los aislamientos de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente en algunas zonas del mundo<sup>1</sup>. En España, el aumento de la inmigración procedente de países que no cuentan con programas para el control de la enfermedad ha favorecido la aparición de cepas multirresistentes<sup>2</sup>. Los niños inmigrantes y los adoptados procedentes de países con altas tasas de resistencia representan un grupo especialmente vulnerable<sup>2</sup>. Sin embargo disponemos de pocos datos sobre la situación en España de niños con tuberculosis multirresistente (TB-MDR), encontrando tan sólo descripciones de casos aislados en la literatura especializada<sup>3-5</sup>. Nuestro estudio representa la primera serie publicada en España en niños. En ella describimos las características clínicas y epidemiológicas de 8 pacientes, así como el tratamiento y seguimiento realizados.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un estudio retrospectivo, revisando las historias clínicas de pacientes menores de 15 años diagnosticados de enfermedad tuberculosa multirresistente en 3 hospitales de referencia de Madrid durante un período

de 12 años (de enero de 1994 a diciembre de 2005). Se definió enfermedad tuberculosa como la presencia de signos radiológicos o síntomas de tuberculosis activa según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>6</sup>, acompañados o no del aislamiento de *M. tuberculosis* en una muestra clínica. Se definió multirresistencia como la resistencia demostrada al menos a isoniazida y rifampicina (H y R)<sup>1</sup>. Los criterios de inclusión fueron: *a)* pacientes con enfermedad tuberculosa en los que se aisló *M. tuberculosis* multirresistente; *b)* pacientes con enfermedad tuberculosa sin aislamiento microbiológico que debutaron tras convivir con enfermo bacilífero diagnosticado de TB-MDR.

El diagnóstico microbiológico se realizó mediante tinción fluorescente con auramina o Ziehl-Neelsen y cultivo en medios sólidos (Coletsos-Biomedics) y sistema automatizado de medios líquidos (BacT/Alert, BioMérieux, Francia) específicos para micobacterias. La identificación de los aislados se realizó mediante técnicas de hibridación con sondas específicas del complejo tuberculoso (Accuprobe, GenProbe) y los estudios de sensibilidad se realizaron mediante el método de las proporciones. El estudio de resistencias a H y R se realizó de forma rutinaria en todas las cepas aisladas desde el año 2000.

Todos los pacientes fueron seguidos durante al menos 18 meses, realizándose controles clínicos mensuales y controles analíticos, radiológicos, estudio de potenciales evocados, revisiones oftalmológicas y/o audiológicas sucesivas (tabla 1). Para asegurar el correcto cumplimiento terapéutico y vigilar la toxicidad, todos los niños ingresaron durante un mínimo de 3 semanas. Posteriormente el seguimiento se realizó mediante estrecho control ambulatorio y a partir del año 2002 mediante terapia directamente observada (TDO) con el programa de la Cruz Roja.

TABLA 1. Pruebas complementarias realizadas en niños con TB-MDR

Primera visita	1-2 meses	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	15 meses	18-24 meses
Ingreso a todos <sup>a</sup>	Análítica	Análítica	Análítica	Análítica	Análítica	Análítica	Análítica
Análítica <sup>b</sup>	Radiografía	Radiografía	Radiografía	Revisión	Radiografía	Revisión	Radiografía
Radiografía de tórax	de tórax	de tórax	de tórax	oftalmológica	de tórax	oftalmológica	de tórax
TC torácica <sup>c</sup>	Revisión	Revisión	Revisión		Revisión		Revisión
Jugos o esputo <sup>d</sup>	oftalmológica	oftalmológica	oftalmológica		oftalmológica		oftalmológica
Revisión oftalmológica <sup>e</sup>	Potenciales evocados <sup>g</sup>	Revisión audiológica	Revisión audiológica		Potenciales evocados		Potenciales evocados
Revisión audiológica <sup>f</sup>			Potenciales evocados		TC torácica <sup>h</sup>		TC torácica <sup>h</sup>

<sup>a</sup>Recogida de jugos gástricos, ver tolerancia y posibles efectos secundarios. Si baciloscopia positiva, hasta negativización.

<sup>b</sup>Hemograma + VSG, Bioquímica + CPK + ácido úrico. Si etionamida, hormonas tiroideas.

<sup>c</sup>En determinadas situaciones: necesidad de distinguir infección de enfermedad, dudas diagnósticas, sospecha de adenopatías compresivas, complicaciones (fistulas), previo a cirugía.

<sup>d</sup>Repetir mensualmente si persiste positiva hasta negativizarse.

<sup>e</sup>Revisión oftalmológica si tratamiento con etambutol (agudeza visual, campimetría, fondo de ojo, percepción de colores).

<sup>f</sup>Revisión audiológica si tratamiento con aminoglucósidos.

<sup>g</sup>Si tratamiento con etambutol: visuales. Si se utilizan aminoglucósidos: auditivos.

<sup>h</sup>Sólo si TC previa patológica.

TB-MDR: tuberculosis multirresistente; TC: tomografía computarizada.

TABLA 2. Características de los pacientes

Nº de caso	Edad	País de origen	VIH	Familiar TB-MDR	Clínica	PPD	Cultivo	Tratamiento previo
1	3,5 años	República Dominicana	No	Sí	TB pulmonar	13 mm	-	No
2	6 años	República Dominicana	No	Sí	TB pulmonar	18 mm	-	INH/RF/Z 8 meses
3	6 meses	España	No	Sí	TB pulmonar	6 mm	-	INH/RF/Z 6 meses
4	16 meses	Rumanía	No	No	TB pulmonar	15 mm	+	INH/RF/Z 6 meses
5	4 años	China	No	No	Artritis	20 mm	+	INH/RF/Z 3 meses Cepa Beijing
6	3 años	España	Sí	Sí	TB pulmonar	16 mm	+	No
7	15 años	España	No	No	TB pulmonar	18 mm	+	INH/RF/Z 2 meses
8	7 meses	España	No	No	TB pulmonar	15 mm	+	INH/RF/Z 1 mes

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; TB-MDR: tuberculosis multirresistente; PPD: prueba de tuberculina; TB: tuberculosis; INH: isoniazida; RF: rifamicina; Z: pirazinamida.

## RESULTADOS

Desde el año 1994 fueron diagnosticados 8 casos de enfermedad tuberculosa multirresistente (7 tuberculosis pulmonares y 1 artritis tuberculosa). La edad media de los pacientes fue de 4 años (rango: 6 meses-15 años). Siete niños eran inmunocompetentes y uno presentaba infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El 50% de los niños eran inmigrantes (tabla 2). Cuatro pacientes (50%) convivían con familiares con TB-MDR (tabla 2). En 3 casos, los familiares habían sido diagnosticados previamente a la primera consulta. En el cuarto caso, el familiar estaba pendiente del resultado del estudio de resistencias, confirmándose posteriormente el diagnóstico de TB-MDR. Dos de los 4 pacientes en los que no se identificó fuente de contagio presentaban factores de riesgo al proceder de zonas con alta tasa de TB-MDR (China y Rumanía).

Los motivos de consulta fueron: tos y síndrome febril prolongado (4), contacto con enfermo bacilífero (3) y tumefacción articular (1). Se realizó radiografía y tomografía computarizada (TC) torácica en todos los pacientes observándose adenopatías hiliares, paratraqueales o mediastínicas (5), lesión cavitada en lóbulo superior derecho (1), infiltrado en lóbulo superior derecho sin adenopatías (1) e infiltrado perihiliar (1). En la TC articular de la paciente con artritis se observó derrame con engrosamiento sinovial, destrucción del cartílago articular, irregularidades articulares tibioastragalinas y depósitos de calcio. La prueba de tuberculina fue positiva en todos los casos, presentando una induración media de 15 mm (rango: 6-20 mm) (tabla 2). La única paciente vacunada de bacilo de Calmette-Guérin (BCG) procedía de la República Dominicana, tenía 6 años y presentó una induración de 18 mm. La baciloscopia (tinción de Ziehl-Neelsen o auramina) fue positiva en jugo gástrico en 2 de los 7 casos de tuberculosis pulmonar y en la muestra de biopsia sinovial. Sólo se realizó reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *M. tuberculosis* en la muestra de biopsia sinovial siendo positiva. En 5 pacientes se aisló *M. tuberculosis* multirre-

sistente (tabla 2). Los aislamientos se obtuvieron en muestras de jugo gástrico (5) y biopsia sinovial (1). En la paciente con artritis el aislamiento se obtuvo tanto en la muestra de biopsia sinovial como en jugo gástrico. En 3 pacientes no se obtuvo aislamiento, aunque todos habían convivido con enfermos diagnosticados de TB-MDR (tabla 2). Las cepas aisladas en los pacientes o en el caso índice fueron en 2 casos resistentes a H y R, en cuatro a H, R y estreptomina (S), y en uno a H, R, S y pirazinamida (Z). El paciente procedente de Rumanía presentó resistencia a 11 fármacos (tabla 3). Se realizó estudio de epidemiología molecular en la cepa aislada de líquido articular, identificándose una cepa Beijing.

Seis pacientes recibieron inicialmente tratamiento con H, R y Z durante una media de 4,3 meses (rango: 1-8 meses) sin observarse mejoría clínica (tabla 2). El tratamiento una vez conocido el estudio de resistencias se administró durante una media de 15,1 meses (rango: 12-18 meses) (tabla 3). Siete casos recibieron tratamiento con 4 o 5 fármacos efectivos según el estudio de sensibilidades obtenido y un paciente con resistencia a 11 fármacos recibió tratamiento con 3 fármacos durante 18 meses (tabla 3).

En 2 casos se realizó TDO mediante el programa de la Cruz Roja Española, consistente en la visita de trabajadores sociales al domicilio cinco veces por semana para garantizar el adecuado cumplimiento terapéutico, así como en el acompañamiento de los pacientes en las revisiones clínicas y realización de pruebas.

La tolerancia a la medicación fue buena en todos los casos. Se observaron efectos secundarios en el 50% de los casos (4/8): aumento de creatinfosfocinasa (1) y tendinitis transitoria del Aquileo (1) por levofloxacino, alteración discreta de potenciales evocados visuales sin repercusión clínica tras tratamiento con etambutol (1) y psicosis transitoria por cicloserina (1) que se resolvió tras suspender la medicación. Durante el seguimiento se realizaron controles radiológicos comprobándose la resolución de los hallazgos previos en 5 casos y persistencia de lesiones residuales en los otros 3 pacientes: atelecta-

TABLA 3. Resistencias y regímenes terapéuticos utilizados

Nº de caso	Resistencia*	Régimen terapéutico y duración
1	H/R/S	Z/E/LEVO/CICLO/AMK 18/18/18/18/2 meses
2	H/R/S	Z/E/LEVO/CICLO/AMK 18/18/18/18/2 meses
3	H/R	Z/E/LEVO/CICLO/AMK 12/12/12/12/2 meses
4	H/R/Z/S/E/ETN/CICLO/AMK/KANA/RFB/CLART	PAS/LEVO/H (altas dosis) 18 meses
5	H/R/S	Z/E/PAS/CICLO/ETN 12/12/12/12/12 meses
6	H/R/S/Z	E/CIPRO/ETN/CICLO/H (altas dosis) 13/13/13/2/11 meses
7	H/R/S	Z/E/LEVO/CICLO/AMK 18/18/18/18/6 meses
8	H/R	Z/E/LEVO/AMK 12/12/12/6 meses

\*Resistencia comprobada en cultivos del paciente o de familiar fuente de contagio.

H: isoniazida; CICLO: cicloserina; R: rifampicina; AMIKA: amikacina; Z: pirazinamida; KANA: kanamicina; S: estreptomina; RFB: rifabutina; E: etambutol; CLART: claritromicina; ETN: etionamida; CIPRO: ciprofloxacino; LEVO: levofloxacino; PAS: ácido paraaminosalicílico.

sia de lóbulo superior derecho (1), pequeñas bronquiectasias bibasales (1) y adenopatía hilar calcificada (1).

Una paciente precisó lobectomía pulmonar por presentar lesión cavitada de mala evolución y hemoptisis persistente. La paciente procedente de China regresó a su país tras 12 meses de tratamiento, por lo que no se pudo completar su seguimiento. En el momento de la última revisión presentaba mejoría clínica franca con disminución de la inflamación articular y mejoría de la movilidad. Todos los demás pacientes evolucionaron satisfactoriamente hacia la curación.

## DISCUSIÓN

En la última década se ha producido un aumento de cepas multirresistentes de *M. tuberculosis* en determinadas zonas del mundo<sup>1,2</sup>. En el año 2000, el 3,4% de los nuevos casos de tuberculosis fueron producidos por estas cepas<sup>1</sup>. Los países del este de Europa, determinadas regiones de China y algunos países de Sudamérica representan las zonas donde este incremento es más alarmante<sup>1</sup>, observándose una incidencia de TB-MDR de hasta el 14,2%<sup>2</sup>. La mayor parte de las resistencias son secundarias, adquiridas tras la selección de cepas en pacientes con mal cumplimiento terapéutico. La multirresistencia primaria es la más frecuente en niños, ya que son pacientes infectados inicialmente por una cepa resistente.

La inmigración procedente de áreas de riesgo se ha incrementado en España y, aunque la incidencia global de tuberculosis está disminuyendo<sup>7-9</sup>, la aparición de cepas resistentes en la población inmigrante está aumentando de manera significativa<sup>10-12</sup>, oscilando la tasa de resistencias primarias en esta población entre el 13 y el 33,3%<sup>10,13</sup>. Según datos de la OMS, el 1,2% de los nuevos casos de tuberculosis en el año 2004 en España fueron multirresistentes<sup>14</sup>. Además, la media de edad de los pacientes inmigrantes con tuberculosis es significativamente menor que la de pacientes autóctonos, afectando predominantemente a niños y a jóvenes<sup>12</sup>. Esta población es especialmente vulnerable, por el mayor riesgo que

presentan los niños de desarrollar enfermedad después del contagio<sup>15</sup>.

Sin embargo, disponemos de pocos estudios que aporten datos sobre el tratamiento de TB-MDR en la edad pediátrica<sup>16</sup> y carecemos de datos concretos sobre la situación en España, no existiendo ninguna serie española publicada sobre TB-MDR en niños y encontrando tan sólo descripciones de casos aislados en la literatura médica<sup>3-5</sup>. La dificultad en el diagnóstico es uno de los principales problemas. Hasta en un 70% de los casos no es posible obtener aislamiento microbiológico<sup>17</sup> y por tanto, realizar estudio de sensibilidades. La naturaleza paucibacilar de la primoinfección tuberculosa<sup>1</sup> y la baja rentabilidad del cultivo de jugo gástrico impiden frecuentemente la confirmación de la enfermedad. Por estos motivos, es necesario realizar una búsqueda exhaustiva del foco primario de infección para identificar la cepa responsable e instaurar un tratamiento basado en el estudio de sensibilidades<sup>16,18</sup>.

También es fundamental sospechar la presencia de resistencias en pacientes con determinados factores de riesgo<sup>1</sup>, e instaurar un tratamiento adecuado lo más precozmente posible. El retraso en el inicio de un tratamiento correcto se asocia a aumento en el número de complicaciones y peor evolución<sup>17</sup>. Ante una tuberculosis en un niño inmigrante o adoptado procedente de áreas con alta tasa de resistencias debemos considerar la posibilidad de resistencias primarias, aunque no identifiquemos el contacto con un adulto enfermo<sup>17</sup>. En nuestra serie el 50% de los niños eran inmigrantes y dos de ellos, en los que no se identificó familiar enfermo, procedían de países con alta tasa de multirresistencia, Rumanía (2,8%)<sup>19</sup> y China (6,6%)<sup>1</sup>. En estos niños se recomienda iniciar tratamiento con 4 fármacos hasta obtener el estudio de resistencias<sup>1</sup>. Sin embargo, tres de nuestros pacientes inmigrantes acudieron a nuestra consulta habiendo recibido inicialmente una pauta inadecuada con 3 fármacos. Otros grupos de riesgo son los niños convivientes con adultos infectados por el VIH<sup>20</sup> y los niños con mala evolución clínica o cul-

tivos positivos persistentes tras 2 meses de tratamiento antituberculoso<sup>17</sup>.

El tratamiento de la TB-MDR en pediatría se ve dificultado por la ausencia de ensayos clínicos que determinen la eficacia y toxicidad de fármacos de segunda línea, los regímenes terapéuticos y la duración adecuada de los mismos<sup>1,16</sup>. La aparición de cepas multirresistentes obliga a sustituir la H y R por otros fármacos de menor eficacia<sup>1</sup>, debiendo utilizar pautas que incluyan al menos 3 fármacos con sensibilidad comprobada para la cepa aislada<sup>1,18</sup>, dos de los cuales deben tener actividad bactericida<sup>1</sup>. Estos tratamientos deben mantenerse de forma prolongada, aumentando por tanto la aparición de efectos secundarios<sup>1</sup> e incrementando los costes<sup>2</sup>. No existen evidencias en pediatría sobre terapia intermitente en TB-MDR, por lo que debemos realizar un régimen de tratamiento diario<sup>1</sup>.

La duración del tratamiento representa otra cuestión controvertida<sup>16,17</sup>. En adultos se recomienda mantener el tratamiento entre 18 y 24 meses tras la negativización de cultivos<sup>21</sup>. En niños no existe una duración establecida, aunque la mayor parte de los autores recomiendan mantener el tratamiento al menos 12 meses a partir de la negativización del cultivo, utilizando pautas prolongadas (18-24 meses)<sup>1,16</sup>. Sin embargo, encontramos en la literatura médica series de niños con tuberculosis pulmonar multirresistente no cavitada tratados con pautas de 9 meses y evolución satisfactoria<sup>17,18</sup>.

La ausencia de formulaciones pediátricas, así como de datos sobre la seguridad de algunos medicamentos en tratamientos prolongados dificulta la elección de la pauta terapéutica<sup>1</sup>. La aparición de toxicidad tras la utilización de fármacos de segunda línea no es despreciable, siendo sin embargo menor que la observada en adultos<sup>15,16</sup>. En una serie pediátrica reciente, Drobac et al<sup>16</sup> describen un 42% de efectos adversos, aunque todos los casos mejoraron tras tratamiento sintomático o ajuste de dosis. En nuestro estudio un 50% de los casos mostraron algún tipo de toxicidad, aunque sólo en 2 pacientes (25%) ésta tuvo repercusión clínica. Además la tolerancia a la medicación parece ser mejor en niños pequeños y lactantes que en adolescentes y adultos<sup>16</sup>.

En los regímenes terapéuticos de TB-MDR debemos incluir aquellos fármacos de primera elección a los que la cepa sea sensible<sup>1</sup> y con los que se tenga mayor experiencia en niños, como Z o etambutol (E). Este último es considerado fundamental para el tratamiento de enfermedad MDR<sup>22</sup>, y ha sustituido a la S, que presenta además mayores tasas de resistencia<sup>1</sup>. Se recomienda la utilización inicial de dosis bactericidas (25 mg/kg/día) hasta la negativización de cultivos, reduciendo posteriormente la dosis a 15 mg/kg/día<sup>1</sup>. La toxicidad ocular secundaria a este fármaco en niños es similar a la observada en adultos<sup>23,24</sup>, aunque su aparición es poco frecuente cuando se utilizan dosis de 15 mg/kg/día<sup>25</sup>. Otros fármacos muy utilizados por su actividad bactericida son la amikacina y

las quinolonas. La amikacina no presenta resistencia cruzada con la S<sup>1</sup> y en adultos se utiliza con frecuencia durante los primeros 4-6 meses de tratamiento<sup>1</sup>. Su principal inconveniente es la necesidad de administración parenteral y el control seriado de sus niveles plasmáticos para evitar la aparición de nefrotoxicidad y ototoxicidad. Las quinolonas pueden tener efectos secundarios musculoesqueléticos<sup>26</sup>, aunque en general son poco frecuentes, leves y transitorios y suelen aparecer en las primeras semanas de tratamiento<sup>26</sup>. Se han utilizado en niños con TB-MDR durante períodos prolongados sin presentar efectos adversos<sup>8,20</sup>. Por estos motivos, debemos considerarlas como un pilar fundamental en el tratamiento<sup>1</sup>, siendo el principal fármaco bactericida de segunda elección de administración oral<sup>16</sup>. Las nuevas quinolonas como moxifloxacino y levofloxacino tienen mayor actividad bactericida por lo que deben ser de elección en estos casos<sup>1</sup>.

En pacientes con múltiples resistencias, la elección de 3 fármacos de segunda línea puede ser complicada. En ellos, la administración de H en altas dosis (15-20 mg/kg/día) puede ser beneficiosa, ya que algunas cepas presentan resistencias de bajo nivel, siendo sensibles a este fármaco a dosis superior a la habitual<sup>1</sup>. Sin embargo, debemos tener en cuenta que este tipo de resistencia suele ir asociado con resistencia a etionamida. Otros fármacos de segunda línea como cicloserina, ácido paraaminosalicílico (PAS) o amoxicilina-ácido clavulánico pueden presentar efectos secundarios gastrointestinales con mayor frecuencia y son peor tolerados<sup>1</sup>. El linezolid es un nuevo fármaco con acción bactericida demostrada *in vitro*<sup>1</sup> y utilizado actualmente en el tratamiento de adultos con TB-MDR, aunque su experiencia en niños es aún reducida.

Para asegurar el cumplimiento del tratamiento se recomienda realizar TDO<sup>1</sup>. De esta manera, mejoraremos el pronóstico y evitaremos la aparición de nuevas resistencias<sup>16</sup>. Igualmente, la existencia de personal especializado y con experiencia responsable del seguimiento de estos pacientes, favorecerá la vigilancia de aparición de efectos secundarios<sup>16</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Smith KC, Seaworth BJ. Drug-resistant tuberculosis: Controversies and challenges in pediatrics. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2005;3:995-1010.
2. Abdel Aziz M, Wright A. The WHO/International Union against Tuberculosis and Lung Disease Global Project on Surveillance for Anti-Tuberculosis Drug Resistance: A model for other infectious diseases. *Clin Infect Dis.* 2005;41:S258-S62.
3. Lanzadera V, Amigo C, Gimeno F, Rubio JL, Pérez J. Tuberculosis diseminada resistente: A propósito de un caso. *An Pediatr (Barc).* 2002;56 Supl 5:74.
4. Baquero-Artigao F, García-Miguel MJ, Merino R, García-Consegra J, Del Castillo F. Multidrug-resistant tuberculosis of the ankle: Case report. *Foot Ankle Int.* 2006;27:642-4.

5. Gómez-Pastrana Durán, López Prieto MD, Ortiz Tardío J. Tuberculosis pulmonar multirresistente en un preescolar. Arch Bronconeumol. 1999;35:413-4.
6. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes. 3rd ed. Genève, Switzerland: WHO/CDS/TB; 2003. p. 313.
7. Arce A, Íñigo J, Cabello L, Burgoa M. Tuberculosis e inmigración en un área sanitaria de Madrid. Situación epidemiológica y evolución en la década 1994-2003. Med Clin (Barc). 2005; 125:210-2.
8. Calpe J, Chiner E, Marín J, Armero V, Calpe A. Evolución de las características epidemiológicas de la tuberculosis en el Área 15 de la Comunidad Valenciana en el período desde 1987-2001. Arch Bronconeumol. 2005;41:118-24.
9. Castilla J, Urtiaga M, Hueto J, Sola J, Dorronsoro I, Torroba L. Evolución de las características epidemiológicas de la tuberculosis en Navarra (1994-2003). An Sist Sanit Navar. 2005;28: 237-45.
10. Tirado MD, Moreno R, Marín M, González F, Pardo F, García del Busto A, et al. Impacto de la inmigración en las resistencias de *Mycobacterium tuberculosis* en la provincia de Castellón: 1995-2003. Med Clin (Barc). 2006;126:761-4.
11. Ramos JM, Masía M, Rodríguez JC, Padilla I, Soler MJ, Gutiérrez F. Tuberculosis en inmigrantes: diferencias clínicoepidemiológicas con la población autóctona (1999-2002). Enferm Infecc Microbiol Clin. 2004;22:315-8.
12. Aznar E, Domingo D, Abanades S, García-Penuela E, López-Brea M. Resistencia en *Mycobacterium tuberculosis* durante un período de cuatro años en un hospital de Madrid. Rev Esp Quimioter. 2005;18:222-5.
13. Huerga H, López-Vélez R, Navas E, Gómez-Mampaso E. Clinicoepidemiological features of immigrants with tuberculosis living in Madrid, Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2000;19: 236-7.
14. World Health Organization (WHO), Global Health Atlas. Disponible en: [http://who.int/GlobalAtlas/predefinedReports/TB/PDF\\_Files/ES\\_2004\\_Brief.pdf](http://who.int/GlobalAtlas/predefinedReports/TB/PDF_Files/ES_2004_Brief.pdf)
15. Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselning PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: A 30-month follow-up. Pediatrics. 2002;109:765-71.
16. Drobac PC, Mukherjee JS, Joseph JK, Mitnick C, Furin JJ, Del Castillo H, et al. Community-based therapy for children with multidrug-resistant tuberculosis. Pediatrics. 2006;117:2022-9.
17. Shaaf HS, Shean K, Donald PR. Culture confirmed multidrug resistant tuberculosis: Diagnostic delay, clinical features, and outcome. Arch Dis Child. 2003;88:1106-11.
18. Shaaf HS, Van Rie A, Gie RP, Beyers N, Victor TC, Van Helden PD, et al. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis. Pediatr Infect Dis. 2000;19:695-9.
19. Dye C, Espinal MA, Watt CJ, Mbiaga C, Williams BG. Worldwide incidence of multidrug-resistant tuberculosis. J Infect Dis. 2002;185:1197-202.
20. Grupo de Estudio de Tuberculosis Resistente de Madrid. Estudio transversal multihospitalario de tuberculosis y resistencias en Madrid (octubre 1993-abril 1994). Med Clin (Barc). 1996; 106:1-6.
21. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2006. 361. Genève, Switzerland. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241546956\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2006/9241546956_eng.pdf)
22. Graham SM, Daly HM, Banerjee A, Salaniponi FM, Harries AD. Ethambutol in tuberculosis: time to reconsider? Arch Dis Child. 1998;79:274-8.
23. Trebucq A. Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children? A review of the literature. Int J Tuberc Lung Dis. 1997;1:1-5.
24. Seth V, Khosla PK, Semwal OP, D'Monty V. Visual evoked responses in tuberculous children on ethambutol therapy. Indian Pediatr. 1991;28:713-7.
25. Méndez-Echevarría A, Baquero-Artigao F, Velázquez R, Pascual SI, García-Miguel MJ, Del Castillo F. Visual evoked responses in children with tuberculosis and long term treatment with ethambutol. Ped Infect Dis J. 2007;26:92-3.
26. Chalumeau M, Tonnelier S, D'Athis P, Treluyer JM, Gendrel D, Breart G, et al. Fluoroquinolone safety in pediatric patients: A prospective, multicenter, comparative cohort study in France. Pediatrics. 2003;111:714-9.