

Data de Submissão: 04/03/2017
Data de Aprovação: 12/05/2017

ARTÍCULO ORIGINAL

Actualización de las directrices de tratamiento de MDR-TB de la OMS y uso de nuevas drogas en niños

Updated WHO MDR-TB treatment guidelines and the use of new drugs in children

Malgosia Grzemska¹

Palabras-clave:

niño,
resistencia a
medicamentos,
tratamiento,
tuberculosis.

Resumen

Pocos datos están disponibles sobre la ocurrencia de TB-MR en niños debido a la dificultad de confirmación bacteriológica de la resistencia a los medicamentos en esta edad. No obstante, la Organización Mundial de Salud (OMS) reconoce el creciente problema de la TB-MR en niños y, por primera vez, incluyó recomendaciones específicas para el tratamiento de la TB-MDR en la actualización de las directrices en 2016 para tratamiento para tuberculosis resistente a medicamentos. Los informes preliminares también se están haciendo disponibles en el uso de delamanid en niños. Más investigaciones son necesarias para suministrar evidencias sobre el uso de nuevos medicamentos en esa edad.

Keywords:

child,
drug resistance,
therapy,
tuberculosis.

Abstract

Little data is available on the occurrence of MDR-TB in children due to difficulty of bacteriological confirmation of drug resistance in this age group. However, the World Health Organization (WHO) recognizes the growing problem of MDR-TB in children and for the first time included child-specific recommendations for treatment of MDR-TB in the 2016 update of the Treatment guidelines for drug resistant tuberculosis. Preliminary reports are also becoming available on the use of delamanid in children. More research is needed to provide evidence for the use of new drugs in this age group.

¹ Programa Global de TB, OMS/HQ, Ginebra.

Dirección:

Malgosia Grzemska.

Global TB Programme, WHO. Avenue Appia 20, 1202 Genève, Suíça. E-mail: grzemska@who.int

El último Informe Global de Tuberculosis, publicado en octubre de 2016, la Organización Mundial de Salud (OMS) estima que, en 2015, había 10,4 millones de nuevos casos de tuberculosis (incidentes) en todo el mundo, de los cuales 5,9 millones (56%) estaban entre los hombres, 3,5 millones (34%) entre las mujeres y 1,0 millón (10%) entre los niños. En 2015, fueron estimados 480 000 nuevos casos de tuberculosis multirresistente (MDR-TB) y 100 000 personas adicionales con TB resistente a la rifampicina (RR-TB) que también eran nuevamente elegibles para el tratamiento con MDR-TB¹.

Pocos datos están disponibles sobre la ocurrencia de TB-MR en niños, lo que refleja el hecho de que la confirmación bacteriológica de la TB resistente a los medicamentos es más difícil en niños que en adultos y los niños son más propensos a tener una enfermedad paucibacilar².

En un estudio de modelado matemático recientemente publicado, Dodd et al.³ estipulan que, en 2014, 58.000 niños desarrollaron una TB con isoniazida-mono resistentes, 25.000 tenían TB-MDR y 1.200 presentaban TB-XDR.

Además, los autores estiman que 67 millones de niños están infectados con M. tuberculosis, 5 millones con mono-resistencia con isoniazida, 2 millones con MDR y 100.000 con XDR-TB.

La TB-MDR en niños es resultado principalmente de la transmisión de una cepa de M. tuberculosis que es MDR de un caso fuente adulto y, por lo tanto, muchas veces no se sospecha, a menos que sea conocido un historial de contacto con un caso de tuberculosis pulmonar de adultos⁴.

Cuando la tuberculosis resistente a la droga o TB-MDR es sospechada en un niño, se deben hacer todos los esfuerzos para confirmar el diagnóstico obteniendo especímenes para cultura y DST. DST o rifampicina e isoniazida o Rifampicina simple son recomendados a lo largo de las pruebas convencionales, las cuales pueden demorar mucho tiempo para obtenerlas. En todos los casos de MDR-TB confirmada, la DST de segunda línea se debe realizar para excluir XDR-TB⁵.

En 2016, la OMS publicó directrices actualizadas para tratamiento de tuberculosis resistente a medicamentos⁶. Uno de los principales cambios en este documento de la edición anterior es que son hechas recomendaciones específicas sobre el tratamiento de niños con resistencia a rifampicina o MDR-TB. Esas recomendaciones de régimen de tratamiento se basan en un primer metaanálisis de datos de pacientes pediátricos de nivel individual para los resultados del tratamiento. Donde los datos sobre los niños no estaban disponibles, la evidencia de adultos fue extrapolada para niños, una vez que no había razones biológicas plausibles para creer que esos regímenes son menos efectivos en niños que en adultos.

Actualmente, los dos tipos de regímenes se recomiendan por la OMS para el tratamiento de TB-MDR o TB-RR en niños: **1. En pacientes con MDR/RR-TB que no fueron previamente tratados con drogas de segunda línea y en quienes la resistencia a las fluoroquinolonas y a los agentes inyectables de segunda línea fue excluida o se considera altamente improbable, un régimen de TB-MDR más corto de 9-12 Se pueden utilizar meses en vez de los regímenes más largos (recomendación condicional, muy baja seguridad en la evidencia).**

Este régimen más corto es estandarizado con posibilidad de modificaciones limitadas y consiste en 4-6 meses de la fase intensiva de tratamiento con Moxifloxacina (o Gatifloxacina), Kanamicina, Protoionamida, Clofazimina, Pirazinamida, Alta Isoniazida y Etambutol seguido de 5 meses de A fase de continuación con Moxifloxacina (o Gatifloxacina), Clofazimina, Pirazinamida y Etambutol.

4-6 Km-Mfx-Pto-Cfz-Z-Hhigh-dosis-E/5 Mfx-Cfz-Z-E

Todos los datos utilizados para evaluar el régimen de tratamiento de MDR-TB más corto fueron derivados de estudios observacionales, incluyendo un total de 1.205 observaciones. El análisis realizado para la evaluación de la evidencia mostró que los pacientes que satisficieron criterios de inclusión específicos para recibir el régimen de tratamiento de MDR-TB más corto presentaron mayor probabilidad de éxito en el tratamiento estadísticamente significativo que aquellos que recibieron regímenes convencionales más largos (89,9% vs. 78, 3%, respectivamente).

Los pacientes que reciben un régimen de tratamiento de MDR-TB más corto precisan ser monitoreados durante el tratamiento y después de la conclusión, utilizando los horarios de las pruebas clínicas y de laboratorio relevantes que fueron aplicadas con éxito en los estudios en condiciones de campo⁷. El cuadro de la OMS para el monitoreo y gestión de seguridad de drogas adventistas (aDSM) se debe aplicar para garantizar acciones apropiadas para monitorear y responder prontamente a eventos adversos⁸.

Estudios de observación continua y ensayos clínicos que evalúan regímenes de tratamiento de MDR-TB más cortos están actualmente en curso y esperan suministrar mayor calidad de evidencia, así como mayor base de conocimiento para la eficacia, eficacia y seguridad de esos regímenes, incluyendo nuevos medicamentos.

2. En los pacientes que no son elegibles para un régimen de TB-MDR más corto, un régimen de TB-MR convencional más largo por una duración total de 20 meses es prescrito de la siguiente forma:

Se recomienda un régimen con al menos 5 medicamentos eficaces contra la tuberculosis durante la fase intensiva, incluyendo pirazinamida y cuatro medicamentos secundarios de TB de segunda línea - uno escogido del grupo A, uno del grupo B y al menos dos del grupo C (recomendación condicional, muy Poca seguridad en la evidencia).

¹ MDR-TB - tipos de tuberculosis resistente a la Rifampicina e Isoniazida.

² XDR-TB - tipos de tuberculosis resistentes a Rifampicina e Isoniazida, fluoroquinolona y una de las drogas inyectables de segunda línea.

Las recomendaciones para niños son principalmente idénticas a las de los adultos. No obstante, en niños con formas leves de enfermedades, los daños asociados a los medicamentos del grupo B (agentes inyectables de segunda línea) superan los beneficios potenciales y, por lo tanto, los medicamentos del grupo B pueden ser excluidos en este grupo de niños.

La Figura 1 resume los principales factores a considerarse al decidir sobre la elección del régimen apropiado en pacientes con MDR/RR-TB.

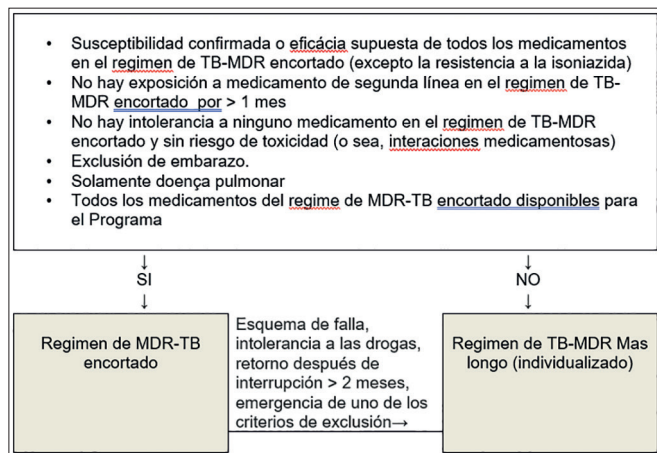


Figura 1. Factores a considerar en elegir el regime para pacientes con TB- MDR.

Uso de nuevos medicamentos en niños

La OMS emitió dos orientaciones políticas provisionales sobre el uso de nuevos medicamentos en el tratamiento de pacientes con MDR-TB^{9,10}. Al momento de la emisión de estas dos orientaciones políticas provisionales, el tratamiento de niños con nuevos medicamentos no se recomendó por la OMS debido a la falta de evidencia. No obstante, el programa de uso compasivo del delamanid está disponible para niños con más de 6 años y los informes están disponibles en el tratamiento de niños con delamanid con buena seguridad y tolerabilidad y con la respuesta al tratamiento animadora¹¹.

Recientemente, los datos que describen la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética (PK) del delamanid en niños con TB-MR con edades entre 6 y 17 años quedaron disponibles a mediados de 2016. La OMS revisó esas evidencias y emitió una orientación política provisional sobre el uso de Delamanid en el tratamiento de tuberculosis multirresistente en niños y adolescentes¹².

³ La duración se puede modificar de acuerdo a la respuesta del paciente a la terapia.

⁴ Grupo A - Levofloxacin, Moxifloxacin, Gatifloxacin; Grupo B - Amikacin, Capreomicin, Kanamicin (Streptomycin); Grupo C - Etionamida o Protionamida, Cicloserina o Teridizina, Linezolid, Clofazimina.

Los médicos que tratan a niños con TB-MDR pueden usar delamanid siguiendo esta recomendación: **la OMS recomienda que el delamanid se pueda añadir al régimen más recomendado por la OMS en niños y adolescentes (6 a 17 años) con TB resistente a multidrogas o rifampicina (MDR/RR-TB) que no están disponibles para el régimen de TB-MDR más corto en condiciones específicas (recomendación condicional, confianza muy baja en las estimaciones de efecto).**

La dosis recomendada de delamanid en niños (de 6 a 11 años) es de 50 mg de BID durante 6 meses y en adolescentes (12 - 17 años) es 100 mg de BID por 6 meses. Los pacientes que pueden beneficiarse de delamanid son aquellos con mayor riesgo de malos resultados (por ejemplo, intolerancia a drogas o contraindicación, enfermedad extensiva o avanzada); Pacientes con resistencia adicional a fluoroquinolonas o agentes de segunda línea inyectables; O pacientes con XDR-TB confirmada.

Como el delamanid provoca prolongamiento del intervalo QT, niños y adolescentes con QTcF > 500 msec no deben recibir el medicamento¹². Estudios están en marcha, no obstante, actualmente, no hay datos sobre el efecto del delamanid en niños menores de 6 años y ponderando abajo de 20 kg. No se recomienda bedaquilina para el uso de pacientes menores de 18 años, pues no hay datos disponibles y el programa del fabricante para uso compasivo excluyó a pacientes pediátricos.

CONCLUSIONES Y NECESIDADES DE INVESTIGACIÓN

La TB-MR en niños es un problema reconocido y las directrices de tratamiento están disponibles en la OMS. No obstante, son necesarias más evidencias sobre el uso de drogas nuevas y reutilizadas en niños con TB-MDR, especialmente la identificación de factores que determinan la duración ideal del tratamiento para niños; PK estudios para determinar la mejor dosis y la seguridad de los medicamentos. Una vez que la prevención es mucho mejor que el tratamiento, hay la necesidad urgente de evidencia que oriente la quimioterapia preventiva para niños y adolescentes en contacto con una TB-MR confirmada en la familia.

REFERENCIAS

- World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [acceso 2017 Ago 31]. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, Parr JB, Keshavjee S, Pérez-Vélez CM, et al. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. *Lancet*. 2014;383(9928):1572-9. PMID: 24671080 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60195-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60195-1)
- Dodd PJ, Sismanidis C, Seddon JA. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(10):1193-201. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30132-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30132-3)

4. Seddon JA, Schaaf HS. Drug-resistant tuberculosis and advances in the treatment of childhood tuberculosis. *Pneumonia (Nathan)*. 2016;8:20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s41479-016-0019-5>
5. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2014.
6. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016.
7. du Cros P, Swaminathan A, Bobokhojaev OI, Sharifovna ZD, Martin C, Herboczek K, et al. Challenges and solutions to implementing drug-resistant tuberculosis programmes for children in Central Asia. *Public Health Action*. 2015;5(2):99-102. DOI: <http://dx.doi.org/10.5588/pha.15.0007>
8. World Health Organization. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management (aDSM): Framework for implementation. Geneva: World Health Organization; 2015.
9. World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2013.
10. World Health Organization. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2014.
11. Tadolini M, Garcia-Prats AJ, D'Ambrosio L, Hewison C, Centis R, Schaaf HS, et al. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: early experiences and challenges. *Eur Respir J*. 2016;48(3):938-43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00705-2016>
12. World Health Organization. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: Interim policy guidance. Geneva: World Health Organization; 2016.