

Data de Submissão: 13/09/2017  
Data de Aprovação: 02/01/2018

ARTÍCULO ORIGINAL

## Esquemas de tratamiento de la tuberculosis en la infancia y eventos adversos relacionados

### *Treatment regimens for tuberculosis in children and related adverse effects*

Emanuela da Rocha Carvalho<sup>1</sup>, Andrea Maciel de Oliveira Rossoni<sup>2,3</sup>, Tony Tannous Tahan<sup>2,4</sup>, Marssoni Deconto Rossoni<sup>3,5</sup>, Cristina de Oliveira Rodrigues<sup>4</sup>

#### Palabras-clave:

tuberculosis,  
tratamiento,  
niño,  
adolescentes.

#### Resumen

La terapia inicial de la tuberculosis en niños, recomendada por la OMS, es comparable a la del tratamiento para adultos, con terapia por seis meses con el uso de múltiples drogas en tratamiento directamente observado. La implementación rápida del tratamiento en niños con menor edad es imprescindible, debido a la posibilidad de una diseminación rápida de la enfermedad, secuelas graves y óbito. Los niños y adolescentes de un modo general, toleran muy bien la utilización de fármacos antituberculosos. Este artículo se propone para revisar los principales esquemas terapéuticos, posologías y eventos adversos asociados a las drogas que componen los esquemas del tratamiento de primera línea para la tuberculosis en la infancia, además de presentar recomendaciones prácticas para el acompañamiento de niños y adolescentes en tratamiento. Fueron revisadas las directrices actuales de la Organización Mundial de la Salud y del Ministerio de Salud de Brasil, como también, artículos referentes a los esquemas terapéuticos utilizados y sus principales eventos adversos. La literatura revisada describe que, en dosis recomendadas, los fármacos antituberculosos son bien tolerados en la población pediátrica, los eventos adversos graves son raros y la mayoría transitorios. La frecuencia de efectos tóxicos puede estar relacionada a la gravedad de la enfermedad tuberculosa. La isoniazida es el fármaco más extensivamente estudiado y utilizado en niños, por ser también utilizado en el tratamiento de la tuberculosis latente. La hepatotoxicidad es el principal evento adverso descrito. En su gran mayoría, cuando el tratamiento es instituido de forma adecuada, transcurre sin eventos adversos importantes sin que se necesiten la suspensión de la terapia. Es necesario un alto índice de sospecha para realizar el diagnóstico y consecuentemente el tratamiento adecuado buscando contribuir para alterar, a largo plazo, el curso de la enfermedad en la edad pediátrica.

#### Keywords:

tuberculosis,  
therapeutics,  
child,  
adolescent.

#### Abstract

The World Health Organization (WHO) recommends an initial treatment regimen for tuberculosis in children that is comparable to that for adults, with directly monitored multiple-drug therapy for 6 months. Early initiation of treatment in younger children is essential due to the possibility of rapid dissemination of the disease, severe sequelae, and death. Children and adolescents usually tolerate antituberculosis drugs very well. This article aims to review the main therapeutic regimens, dosages, and adverse effects associated with first-line drugs used in treatment regimens for tuberculosis in children and to provide some practical recommendations for the follow-up of children and adolescents undergoing treatment. The article reviews current guidelines from the WHO and the Brazilian Ministry of Health as well as currently used therapeutic regimens and their main adverse effects. The reviewed literature states that at recommended doses, antituberculosis drugs are well tolerated by the pediatric population, and severe adverse effects are rare and mostly temporary. The frequency of toxic effects may be related to disease severity. Isoniazid is the most extensively studied drug and the most commonly used in children because it is also used in the treatment of latent tuberculosis. Liver toxicity is the primary described adverse effect. In most cases, when treatment is started adequately on time, it proceeds without severe adverse effects that require the therapy to be suspended. A high degree of suspicion is required to establish the diagnosis and consequently the adequate treatment, aiming for a long-term change in the course of the disease in children.

<sup>1</sup> Médica, Cursando la Maestría del Programa de Postgrado en Salud del Niño y del Adolescente del Sector de Ciencias de la Salud de la Universidad Federal de Paraná (UFPR).

<sup>2</sup> Médico del Servicio de Infectología Pediátrica del CHC - UFPR.

<sup>3</sup> Profesor del Departamento de Medicina - Universidad Estadual de Ponta Grossa.

<sup>4</sup> Profesor del Departamento de Pediatría - UFPR.

<sup>5</sup> Profesor del Departamento de Clínica Médica - UFPR.

#### Dirección:

Andrea Maciel de Oliveira Rossoni.

Universidade Estadual de Ponta Grossa. Praça Santos Andrade, nº 1, Ponta Grossa - Paraná. Brasil. CEP: 84.010-919. E-mail: dearossoni@gmail.com

Residência Pediátrica 2018;8(1):20-26.

DOI: 10.25060/residpediatr-2018.v8n1-03

## INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de Salud (OMS) estima que en 2015, 950 mil niños y adolescentes menores de 15 años desarrollaron tuberculosis (TB), representando un 10% de todos los casos, y aproximadamente 210 mil murieron como resultado de la enfermedad<sup>1</sup>. En relación a la epidemia global de TB infantil, hay un consenso de que existe una gran proporción de niños no diagnosticadas y consecuentemente no tratadas<sup>2-4</sup> probablemente por el hecho de que por muchos años los programas de control de la enfermedad presentaban el enfoque apenas en los adultos con enfermedad pulmonar bacilífera, además de las dificultades de la confirmación del diagnóstico en la infancia.

La TB, enfermedad causada por el *Mycobacterium tuberculosis* de propagación mundial, presenta características variables de acuerdo con la región, debidos a los factores socioeconómicos, al perfil de resistencia a las drogas, de la interrelación con otras epidemias, tales como HIV/AIDS, y la prevalencia de la enfermedad<sup>1</sup>.

Entre los niños expuestas e infectados por el *Mycobacterium tuberculosis*, los de menor edad (menores de 5 años) presentan un riesgo mayor de evolucionar para la enfermedad activa<sup>5,6</sup>. Como también, poseen una mayor probabilidad de desarrollar formas graves, como la meningitis tuberculosa, y presentan una mortalidad más elevada cuando se los comparas con niños de mayor edad (5 a 14 años)<sup>6-8</sup>.

La terapia inicial de la TB pediátrica, recomendada por la OMS, es comparable a la del tratamiento de adultos, con una terapia por seis meses con el uso de múltiples drogas en tratamiento directamente observado<sup>9</sup>. La implementación rápida del tratamiento en niños de menor edad es imprescindible, debido a la posibilidad de una diseminación rápida de la enfermedad, secuelas graves y óbito<sup>10</sup>.

Los niños y adolescentes de un modo general, toleran muy bien la utilización de fármacos antituberculosos cuando son empleados en las dosis actualmente recomendadas. Síntomas leves, como náuseas y vómitos, no son comunes y eventos adversos graves son raros. La infección por el HIV y la desnutrición pueden aumentar la frecuencia de eventos adversos a la terapia antituberculosa.

Este artículo se propone para revisar los principales esquemas terapéuticos, posologías y eventos adversos asociados a las drogas que componen los esquemas de tratamiento de primera línea para TB en la infancia, además de presentar recomendaciones prácticas para el acompañamiento de niños y adolescentes en tratamiento.

Fueron revisadas las directrices actuales de la OMS y del Ministerio de Salud de Brasil (MS-Brasil), como también, los artículos referentes al uso de esquemas terapéuticos utilizados y los principales eventos adversos a los fármacos de primera línea.

## Esquema de tratamiento para la tuberculosis en la infancia

El mejor esquema de tratamiento para la tuberculosis deberá atender las siguientes recomendaciones: actividad bactericida precoz, capacidad de prevenir la emergencia de bacilos resistente y tener actividad esterilizadora<sup>11</sup>. El tratamiento para TB pulmonar sensible y formas extra-pulmonar (excepto meningoencefálica) preconizado por el MS-Brasil en niños menores de 10 años consiste en una fase de ataque de 2 meses: con rifampicina, isoniazida y pirazinamida y una fase de manutención de 4 meses: con rifampicina e isoniazida. En niños mayores de 10 años, el esquema de tratamiento, es incrementado por el etambutol en la fase de ataque<sup>11</sup>. Los cuadros 1 y 2 presentan la posología de acuerdo con la franja etaria y peso.

**Cuadro 1.** Esquema básico de tratamiento para niños < 10 años (tuberculosis todas las formas, excepto meníngea y ósea).

Fase del tratamiento	Drogas	Peso del paciente			
		≤ 20kg mg/kg/d	21 a 35 kg mg/d	36 a 45 kg mg/d	> 45kg mg/d
1ª fase (2 meses)	R	15 (10-20)	300-500	600	600
	I	10 (7-15)	200-300	300	300
	P	35 (30-40)	750-1000	1500	2000
2ª fase (4 meses)	R	15 (10-20)	300-500	600	600
	I	10 (7-15)	200-300	300	300
R - rifampicina		I - isoniazida		P - pirazinamida	

FUENTE: Tabla adaptada de la OMS. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, 2014.

En el tratamiento de la meningoencefalitis tuberculosa y de la TB ósea, la OMS orienta la ampliación de la fase de manutención para 10 meses; por tanto, el tiempo total del tratamiento será de 12 meses (cuadro 3). En el tratamiento de la meningitis tuberculosa deberá ser incrementado el esquema corticosteroides que busca mejorar la sobrevivencia y reducir la mortalidad. Los más utilizados son la prednisona o la prednisolona (1-2mg/kg/día), pudiendo en los casos más graves, ser prescripto hasta 4mg/kg/día, con la dosificación máxima de 60mg/día durante 4 semanas. En pacientes graves podrá ser utilizado corticosteroides intravenoso como la dexametasona en la dosis de 0,3 a 0,4 mg/kg/día por 4 a 8 semanas. La dosis deberá ser reducida gradualmente en las últimas 2 semanas hasta ser suspendida. En estos casos es de fundamental importancia la rehabilitación precoz del paciente con fisioterapia motora buscando reducir la morbilidad<sup>11</sup>.

## Fármacos antituberculosos de primera línea Isoniazida

La isoniazida posee un amplio poder bactericida, con actividad en todas las poblaciones bacilares sensibles

**Cuadro 2.** Esquema básico de tratamiento para niños  $\geq 10$  años (tuberculosis todas las formas, excepto meníngea y ósea).

Fase del tratamiento	Peso del paciente			
	Drogas	20 a 35 kg	36 a 50 kg	> 50kg
1ª fase (2 meses)	RHZE (150/75/400/275)	2 comprimidos	3 comprimidos	4 comprimidos
2ª fase (4 meses)	RH (150/75)	2 comprimidos	3 comprimidos	4 comprimidos
R - rifampicina	I - isoniazida		P - pirazinamida	E - etambutol

FUENTE: Tabla del Manual de Recomendaciones para el Control de la Tuberculosis en Brasil, 2011.

**Cuadro 3.** Esquema básico del tratamiento para niños < 10 años (tuberculosis formas meníngea y ósea).

Fase del tratamiento	Drogas	Peso del paciente			
		$\leq 20$ kg mg/kg/d	21 a 35 kg mg/d	36 a 45 kg mg/d	> 45kg mg/d
1ª fase (2 meses)	R	15 (10-20)	300-500	600	600
	I	10 (7-15)	200-300	300	300
	P	35 (30-40)	750-1000	1500	2000
2ª fase (10 meses)	R	15 (10-20)	300-500	600	600
	I	10 (7-15)	200-300	300	300
R - rifampicina		I - isoniazida		P - pirazinamida	

FUENTE: Tabla adaptada de la OMS. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, 2014.

intracavitarias, en los granulomas o intracelulares. Presenta elevada solubilidad en agua, con mayor estabilidad en pH 6,6. Presenta distribución en todos los fluidos y tejidos corporales incluyendo en el sistema nervioso central<sup>12</sup>. Los eventos adversos más importantes descritos en la literatura son neurológicos y hepáticos, ambos raros en niños. Los niveles séricos de la medicación en niños y adultos dependerán de la velocidad de acetilación (rápida, intermedia o lenta), determinada por la N-acetiltransferasa genotipo-2 que difiere entre los grupos étnicos<sup>13</sup>. Los niños son consideradas acetiladores rápidas. En el paciente considerado acetilador lento se ha observado una mayor presencia de efectos adversos.

La hepatitis inducida por isoniazida como causa de una insuficiencia hepática grave es rara en niños que recibieron dosis habituales de 10mg/kg/día<sup>14</sup>. En los primeros meses de terapia son observados aumentos de transaminasas sub-clínica y asintomática (5-10%)<sup>15</sup>. Entre tanto, una hepatotoxicidad sintomática grave resultando en la discontinuidad de la terapia no es común en esta franja etaria.

La isoniazida compite con la vitamina B6 (piridoxina) en su acción como cofactor en la síntesis de neurotransmisores. Síntomas neurológicos como neuropatía periférica, ataxias y parestesias dependerán de la dosis utilizada del fármaco.

Los pacientes pediátricos son menos susceptibles al desarrollo de deficiencias de piridoxina cuando se los compara con adultos, igualmente con el uso de dosis de 20mg/kg/día. En estudios con niños en Zaire y en Sudáfrica recibiendo dosis de 3-15mg/kg/día no fueron identificados casos de deficiencia de piridoxina<sup>16</sup>. La OMS no recomienda rutinariamente la

complementación con piridoxina, excepto en los niños con deficiencia nutricional grave, lactantes y en aquellos viviendo con HIV/AIDS<sup>9</sup>.

En Brasil, la isoniazida es encontrada en formulaciones de comprimidos de 100mg o en asociaciones con las demás drogas, conforme se describe en el Cuadro 4. Algunos centros utilizan para niños la isoniazida de forma manipulada. Pero en estos casos se debe estar atento al tiempo de la validez y garantía de eficacia de la droga. En el año 2016 fueron liberadas nuevas formulaciones pediátricas, todavía no disponibles en Brasil, los comprimidos disolubles en agua. La ventaja de esta presentación consiste en la mejor palatabilidad, facilidad de preparación por los responsables y disponibilidad de formulaciones combinadas con otras drogas, a ejemplo de las utilizadas en la población adulta. El Cuadro 4 presenta las nuevas formulaciones.

## Rifampicina

La rifampicina posee un amplio poder bactericida y el mayor poder esterilizador entre los tuberculostáticos. Es la droga que permite que el tratamiento sea realizado en seis meses; esquemas especiales, que por eventos adversos o tolerabilidad, y que no contengan rifampicina deben ser prolongados para un año. Se trata de un fármaco altamente lipofílico, con distribución en el sistema nervioso central, cuando hay inflamación y consecuentemente quiebra de la barrera hemato-encefálica, metabolizado principalmente en el ciclo entero-hepático<sup>17</sup>.

La rifampicina es un inductor potente de varias enzimas metabolizadoras de drogas, como también la P-glicoproteína transportadoras del flujo de las drogas, lo que altera el nivel sérico de varios medicamentos, interfiriendo en la eficacia terapéutica de las otras drogas. Las interacciones medicamentosas resultan en la capacidad de la rifampicina de inducir el metabolismo del citocromo P450 CYP3A y glucuronidación, acelerando así la excreción del fármaco y aumentando el flujo del mismo, factor contribuyente para reducir la absorción gastrointestinal de los fármacos<sup>17</sup>. Ejemplo que acontece con la utilización concomitante de la rifampicina y de los antirretrovirales, en donde los niveles séricos de los inhibidores de proteasas son reducidos<sup>18</sup>. De esta forma, determina una mayor dificultad en el tratamiento de los pacientes viviendo con HIV/AIDS coinfectados.

Las dosis actualmente recomendadas de rifampicina son bien toleradas en la franja pediátrica y la ocurrencia de

**Cuadro 4.** Presentaciones de las drogas de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis.

DROGA	PRESENTACIÓN
Comprimido 4 en 1 RHZE (Coxipe®)	Comprimido con: Rifampicina 150mg, Isoniazida 75mg, Pirazinamida 400mg, Etambutol 275mg
Rifampicina	Comprimido de 300mg o Suspensión 20mg/ml
Isoniazida	Comprimido de 100mg
Rifampicina + Isoniazida	Cápsula con de 150 mg de rifampicina y 75 mg de isoniazida
Pirazinamida	Comprimido de 500mg Suspensión 150mg/5ml
Etambutol	Comprimido de 400mg
Nuevas formulaciones (todavía no disponibles en Brasil)	
Isoniazida	Comprimido disoluble en agua - 100 mg
Rifampicina + Isoniazida	Comprimido disoluble en agua - Rifampicina 75mg + Isoniazida 50 mg
Rifampicina + Isoniazida + Pirazinamida	Comprimido disoluble en agua - Rifampicina 75mg + Isoniazida 50 mg + Pirazinamida 150mg
Etambutol	Comprimido disoluble en agua - 100 mg

Fuente: Manual de Recomendações para o Controle de Tuberculose no Brasil, 2011.

eventos adversos alérgicos o hepatotóxicos son raros. Por otro lado, los eventos adversos son ampliamente descriptos en adultos y más comúnmente verificados con dosis elevadas e intermitentes. Pueden ocurrir reacciones como fiebre, erupción cutánea, síndrome gripal, eosinofilia y menos frecuentemente anemia hemolítica e insuficiencia renal aguda<sup>19</sup>.

En nuestro medio, existen formulaciones de rifampicina en solución (20mg/ml) y en cápsulas (300mg), o también en dosis combinadas, conforme a lo descrito en el cuadro 4.

### Pirazinamida

La pirazinamida es obtenida como un polvo cristalino con baja solubilidad en agua, que forma suspensiones que sedimentan fácilmente. La droga es activa en medios ácidos intracelulares o en el interior de los granulomas. Presenta buena absorción oral y con distribución en varios tejidos incluso en el sistema nervioso central<sup>12</sup>. Es más comúnmente usada en combinación con otros agentes en la fase intensiva del tratamiento para TB activa.

Los eventos más frecuentemente observados con el uso de la pirazinamida son: intolerancia gastrointestinal, hepatotoxicidad, poliartralgia y gota, siendo estas últimas más descriptas en adultos y relacionadas a la dosificación y duración del tratamiento. Existen pocos datos sobre la tolerancia y los efectos adversos de la pirazinamida aislada en niños. Tortajada y colaboradores en 2005 evaluaron el uso de pirazinamida en 86 niños como parte de la combinación de quimioprofilaxis con rifampicina durante 2 meses y no observaron hepatotoxicidad

relacionada a la terapia<sup>20</sup>. Anormalidades en las enzimas hepáticas fueron infrecuentes y transitorias y la droga fue bien tolerada incluso en esquemas con quimioprofilaxis<sup>15,20</sup>.

En Brasil, la pirazinamida existe en formulaciones de solución (30mg/ml), en cápsulas (500mg), o también en dosis combinadas, conforme a lo descrito en el Cuadro 4.

### Etambutol

La última droga, de las llamadas drogas de primera línea para el tratamiento de TB, el etambutol, presenta un poder bacteriostático y actúa en conjunto en los esquemas terapéuticos. Presenta una concentración reducida en el sistema nervioso central<sup>9</sup>. La utilización en asociación con drogas más potentes es con la finalidad de impedir la emergencia de bacilos resistentes. Actualmente en Brasil, es utilizada en los esquemas del tratamiento básico de los niños y adolescentes mayores de 10 años y no forma parte del esquema inicial para los niños menores de 10 años, no por los posibles efectos tóxicos, como muchos piensan, pero sí por el bajo riesgo de resistencia primaria en esta población y por la ausencia de formulaciones disponibles de este fármaco para la franja etaria pediátrica.

El efecto tóxico más grave del uso del etambutol consiste en la neuritis retrobulbar que es reversible cuando se la detecta precozmente, siendo la ocurrencia de este evento más relacionada con la dosis y duración de la terapia<sup>9</sup>. En una serie con 3811 niños, en apenas dos (0,05%) que recibieron las dosis de etambutol de 15-30mg/kg, fue necesaria la interrupción del uso debido a la posibilidad de toxicidad ocular<sup>21</sup>. Por tanto, por la reducida incidencia de eventos adversos encontrados, la OMS apoya la utilización de etambutol en lactantes y niños considerando el uso seguro y respalda su utilización en esta franja etaria en la dosis de 20mg/kg/día<sup>1</sup>.

En Brasil, el Etambutol existe apenas en comprimidos revestidos de 400mg, o también en dosis combinadas, conforme a lo descrito en el Cuadro 4.

### Tratamiento para tuberculosis resistente en la infancia

Falla del tratamiento, baja adaptación y mutaciones espontáneas en cepas del *Mycobacterium tuberculosis* vienen contribuyendo para el surgimiento de nuevos casos de tuberculosis resistente a las drogas<sup>11</sup>. De acuerdo con el perfil de sensibilidad del bacilo a las diversas drogas utilizadas, la TB es clasificada en cuanto al tipo de resistencia. Es denominada de monorresistencia cuando hay resistencia a apenas un fármaco y polirresistencia cuando hay a dos o más fármacos, excepto a la asociación rifampicina e isoniazida, en donde en este caso se denomina multirresistencia (TBMDR). En la presencia de la resistencia a la rifampicina e isoniazida incrementado a la resistencia a una fluoroquinolona y a un fármaco inyectable de segunda línea (amicacina, canamicina o capreomicina) es clasificada como TB extensivamente resistente (TBXDR del inglés, *extensively drug resistant*)<sup>11</sup>.

La TB resistente, así como la susceptible, es curable, pero, el tratamiento requiere de regímenes más prolongados y más tóxicos y con pocas formulaciones en soluciones para niños<sup>22</sup>.

Según Kritski y colaboradores, la TB resistente a fármacos está asociada a una elevada tasa de mortalidad, principalmente en niños y pacientes viviendo con HIV/AIDS<sup>23</sup>. Se estima globalmente que en el año 2014, 25 mil niños y adolescentes desarrollaron la tuberculosis resistente, aunque la gran mayoría no haya sido diagnosticado y tratado adecuadamente<sup>24,25</sup>. De esta manera, se hace necesario un esfuerzo adicional para mejorar la detección de la TB resistente en esta población.

El abordaje de la TB resistente a fármacos en pediatría es semejante al de adultos, priorizando los regímenes reducidos. Entre tanto, el uso de agentes antituberculosos de segunda línea para niños es complicado por la ausencia de formulaciones pediátricas para la mayoría de los fármacos, pudiendo ocasionar una sub o sobredosificación<sup>1,10</sup>. En algunos casos, tratamientos especiales e individualizados para la franja etaria pediátrica fueron necesarios y presentaron resultados satisfactorios, como se describe en un estudio retrospectivo de 149 niños con menos de 15 años de edad con TB resistente a fármacos documentado o bajo sospecha en Sudáfrica; los regímenes del tratamiento incluyeron 4 drogas activas y un agente inyectable en 66% de los pacientes y administrados por un promedio de 13 meses; la cura o cura probable fue obtenida en el 92% de los pacientes<sup>26</sup>.

El tratamiento de la TBMDR requiere el uso de fármacos de segunda línea, consecuentemente con más eventos adversos y por tiempo más prolongado. Pero existe una escasez de datos en la literatura referente a la seguridad, tolerabilidad de estas drogas en niños<sup>27</sup>. De forma general, el tratamiento de la TBMDR en la población pediátrica presenta tasas con 80% de éxito terapéutico cuando se compara con el de adultos, con aproximadamente 60%<sup>11,26,28</sup>. Niños y adolescentes en uso de esquemas especiales para TB resistente deben ser reevaluados frecuentemente en cuanto a la adaptación, respuesta al tratamiento y potenciales eventos adversos.

### ¿Qué es necesario durante el tratamiento además de las drogas?

Conforme a las recomendaciones de la OMS los niños y los adolescentes deben ser debidamente informados y estimulados para participar activamente del tratamiento. Adolescentes deben recibir el atendimento individualizado buscando el fortalecimiento de vínculos y concientización para la importancia de la adaptación. El examen clínico deberá ser mensual, con el ajuste de las dosis conforme a la ganancia de peso, esclarecimientos, de posibles eventos adversos y observación de la respuesta terapéutica. Al profesional de la salud le compete la importancia de evaluar en cada consulta los factores de riesgo que puedan contribuir para el abandono del tratamiento.

La estrategia del tratamiento directamente observado (TDO) es recomendada por la OMS para promover la adhesión al tratamiento de los niños y completitud del mismo. En esta estrategia, uno de los pilares se basa en la observación o administración de la medicación por parte de un profesional de la salud, siendo prioritario el apoyo de los cuidadores para garantizar la adaptación y consecuentemente respuesta satisfactoria al tratamiento. Vale resaltar que no es considerado TDO cuando apenas los padres supervisan la aplicación de la medicación.

En los casos de TB pulmonar en niños y adolescentes el control del tratamiento, además de clínico, deberá ser radiológico, siendo la radiografía realizada en el segundo mes de tratamiento, cuando la evolución estuviera favorable. Ponderar la realización anterior a este período, para pacientes sin respuesta clínica y para fines del diagnóstico diferencial. Al finalizar el tratamiento el control radiológico deberá ser realizado nuevamente<sup>9</sup>.

Como los niños son paucibacilares, raramente existe la baciloscopia que confirme el diagnóstico; de esta forma la mejoría clínica y radiológica pasará a ser el criterio de cura. En los pacientes bacilíferos, generalmente adolescentes, las baciloscopias deberán ser repetidas mensualmente.

No hay necesidad de la realización de controles de función hepática de rutina, excepto en los pacientes que presenten la enfermedad hepática de base o en los que desarrollan la sintomatología. Cabe recordar que las enzimas hepáticas pueden elevarse de forma asintomática, sin la necesidad de modificación de la terapia<sup>11</sup>.

### Consideraciones finales

Se puede verificar, en la revisión presentada, que las dosificaciones recomendadas de los fármacos antituberculosos de primera línea son bien toleradas en la población pediátrica, eventos adversos graves son raros y en la mayoría transitorios. La frecuencia de efectos tóxicos puede estar relacionada a la gravedad de la enfermedad tuberculosa. La isoniazida es el fármaco más extensivamente estudiado, por ser también utilizada en el tratamiento de la tuberculosis latente. La hepatotoxicidad es el principal evento descrito. La literatura evidencia que niños toleran mejor los fármacos antituberculosos cuando se los compara con adultos, quizá por la acetilación lenta de la isoniazida, influencia de enfermedades hepáticas crónicas previas y consumo de bebidas alcohólicas de esta población<sup>19</sup>.

En niños y adolescentes viviendo con HIV/AIDS en tratamiento para tuberculosis o pacientes que utilizan esquemas especiales se debe tener una vigilancia más rigurosa en cuanto a la posibilidad de eventos adversos. La presencia de hepatotoxicidad, erupción cutánea, trastornos gastrointestinales, leucopenia, anemia y neuropatía son efectos colaterales que pueden ser determinados tanto por la terapia antirretroviral como por la medicación antituberculosas, siendo difícil distinguir que fármaco es responsable por el evento adverso, cuando ambas terapias son combinadas<sup>29</sup>.

La estrategia de la OMS para la eliminación de la TB establece metas de reducción substancial de la incidencia y mortalidad consecuentes de la enfermedad y proporciona oportunidades para realizar un tratamiento en amplia escala de la TB en pediatría<sup>1</sup>.

En la infancia por ser una enfermedad predominantemente paucibacilar y presentar una forma clínica inespecífica se torna un desafío para los profesionales de la salud. Por tanto, es necesario un alto índice de sospecha para realizar el diagnóstico y consecuentemente el tratamiento adecuado buscando contribuir para alterar a largo plazo el curso de la enfermedad en la edad pediátrica. En su gran mayoría cuando el tratamiento es implementado de forma adecuada transcurre sin eventos adversos importantes que necesiten suspender la terapia.

Durante el tratamiento, debemos estar atentos para la prescripción de dosificaciones adecuadas al peso, adaptación al tratamiento, presencia de eventos adversos, posibilidades de interacciones medicamentosas y evolución clínica del paciente, objetivando una mejor respuesta al tratamiento.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [citado em 26 dez 2016]. Disponível em: [www.who.int/tb2016](http://www.who.int/tb2016).
2. Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, et al. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. *Lancet*. 2014; 383: 1572–79. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60195-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60195-1)
3. Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, Seddon JA. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Health*. 2014; 2: 453–59. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70245-1](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70245-1)
4. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015. Geneva: World Health Organization; 2015 [citado em 20 dez 2016]. Disponível em: [www.who.int/tb2015](http://www.who.int/tb2015).
5. Graham SM, Triasih R. More evidence to support screening of child contacts of tuberculosis cases: if not now, then when? *Clin Infect Dis*. 2013; 57: 1693-94.
6. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004; 8(3): 392-402.
7. Drobac PC, Shin SS, Huamani P, et al. Risk factors for in-hospital mortality among children with tuberculosis: the 25-year experience in Peru. *Pediatrics*. 2012;130:373-79.
8. Munoz-Sellart M, Yassin MA, Tumato M, et al. Outcome of children with tuberculosis in southern Ethiopia. *Scand J Infect Dis*. 2009; 41(6-7):450-55.
9. World Health Organization, Subgroup on Childhood TB. Guidance for national tuberculosis programs in the management of tuberculosis in children. Geneva: World Health Organization; 2006 [citado em 28 dez 2016]. Disponível em [www.who.int/tb2006](http://www.who.int/tb2006)
10. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 2015. 30th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2015; 805. Section 3: Summaries of Infectious Diseases, Tuberculosis; 805-31.
11. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Manual de recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Real Farmacopea Espanola [Internet]. 5ª ed. Espanha: Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado; 2016 [citado em 20 fev 2017]. Disponível em [https://tienda.boe.es/Farmacopea\\_index.html](https://tienda.boe.es/Farmacopea_index.html).
13. Schaaf HS, Parkin DP, Seifart HI et al. Isoniazid pharmacokinetics in children treated for respiratory tuberculosis. *Archives of Disease in Childhood*. 2005;90: 614-18. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2004.052175>
14. Lobato MN, Jereb JA, Starke JR. Unintended consequences: mandatory tuberculin skin testing and severe isoniazid hepatotoxicity. *Pediatrics*. 2008;121:1732-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-2773>
15. Magdorf K, Arizzi-Rusche AF, Geiter LJ et al. Compliance and tolerance of new antitubercular short-term chemopreventive regimens in childhood—a pilot project. *Pneumologie*. 1994; 48: 761-64.
16. McIlleron H, Willems M, Werely CJ et al. Isoniazid plasma concentrations in a cohort of South African children with tuberculosis: implications for international pediatric dosing guidelines. *Clin Infect Dis*. 2009 Jun 1;48(11):1547-53. doi: 10.1086/598192. DOI: <http://dx.doi.org/10.1086/598192>
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); American Thoracic Society. Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection--United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003 Aug 8;52(31):735-9.
18. Burman WJ, Jones BE. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jul 1;164(1):7-12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.164.1.2101133>
19. Reed MD, Blumer JL. Clinical pharmacology of antitubercular drugs. *Pediatr Clin North Am*. 1983 Feb;30(1):177-93. PMID: 6338464 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0031-3955\(16\)34328-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0031-3955(16)34328-0)
20. Tortajada C, Martinez-Lacasa J, Sanchez F et al. Is the combination of pyrazinamide plus rifampicin safe for treating latent tuberculosis infection in persons not infected by the human immunodeficiency virus? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005 Mar;9(3):276-81.
21. Donald PR, Maher D, Maritz JS, Qazi S. Ethambutol dosage for the treatment of children: literature review and recommendations. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006 Dec;10(12):1318-30. 2006; 10: 1318-30.
22. Tafaj S, Zhang J, Hauck Y. et al. The first knowledge about genetic diversity *Mycobacterium tuberculosis* complex in Albania, obtained by multilocus of repetition in tandem repetition AND Spoligotyping reveals a presence of Beijing multidrug resistant isolates. *J Clin Microbiol*. 2009; 47: 1581-84. DOI: <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.02284-08>
23. Matos TP1, Kritski AL, Ruffino Netto A. Epidemiological aspects of tuberculosis in children and adolescents in Rio de Janeiro. *J Pediatr (Rio J)*. 2012 Jul;88(4):335-40. doi:10.2223/JPED.2207. DOI: <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2207>
24. Dodd PJ, Sismanidis C, Seddon JA. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16:1193-120. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30132-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30132-3)
25. Harausz E, Garcia-Prats AJ, Schaaf HS, et al. Global treatment outcomes in children with paediatric MDR-TB: systematic review and Meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015; 19(2): 29.
26. Seddon JA, Hesselting AC, Godfrey-Faussett P, Schaaf HS. High success rate of treatment in children treated by multidrug-resistant tuberculosis: an observational cohort study. *Thorax*. 2014; 69: 458. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203900>
27. Nachman S, Ahmed A, Amanullah F, et al. Towards early inclusion of children in tuberculosis drugs trials: a consensus statement. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15: 711-20. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00007-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00007-9)

28. Ettehad D, Schaaf HS, Seddon JA, et al. Treatment outcomes for children with multidrugresistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12: 449-56. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70033-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70033-6)

29. Schaaf HS, Marais BJ, Whitelaw A et al. Culture-confirmed childhood tuberculosis in Cape Town, South Africa: a review of 596 cases. *BMC Infectious Diseases.* 2007; 7: 140. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-7-140>