

7° Congreso Argentino de Neumonología Pediátrica

**TUBERCULOSIS
NOVEDADES EN DIAGNÓSTICO
Y TRATAMIENTO**

Dra. Norma Edith González

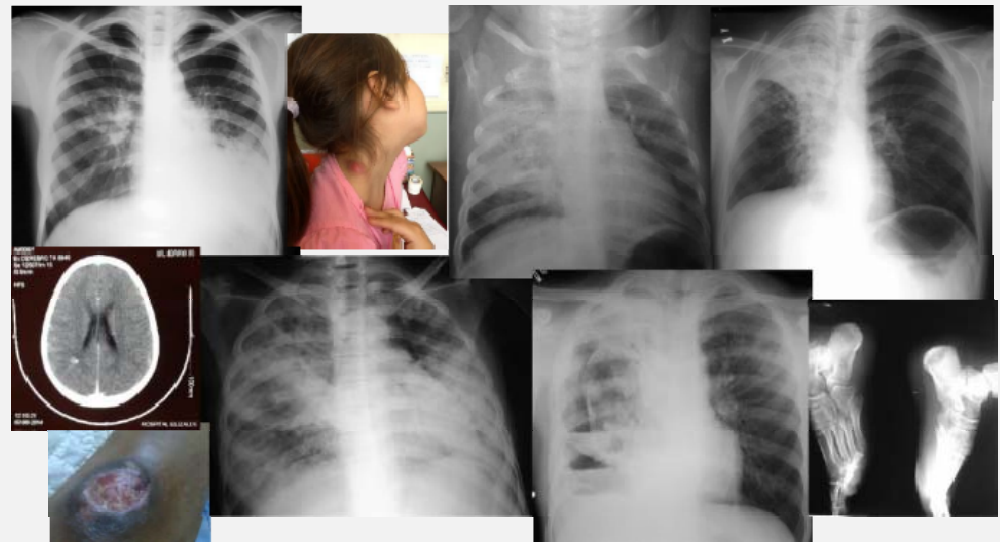
Jefa de Unidad Neumotisiología del Hospital Gral. De Niños
Pedro de Elizalde

Ciudad de Buenos Aires. Argentina

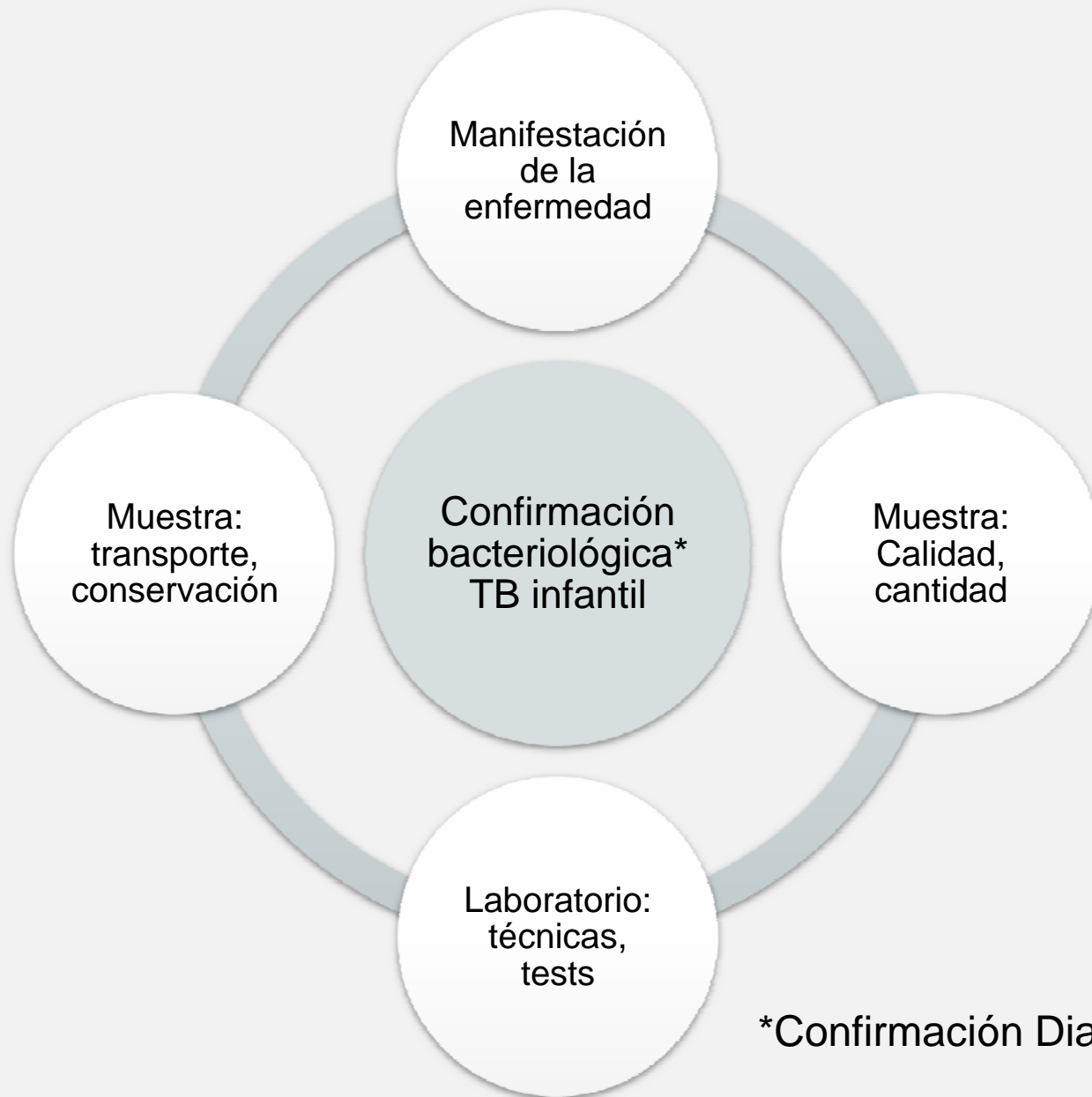


DIVISIÓN NEUMOTISIOLOGÍA HOSPITAL PEDRO DE ELIZALDE

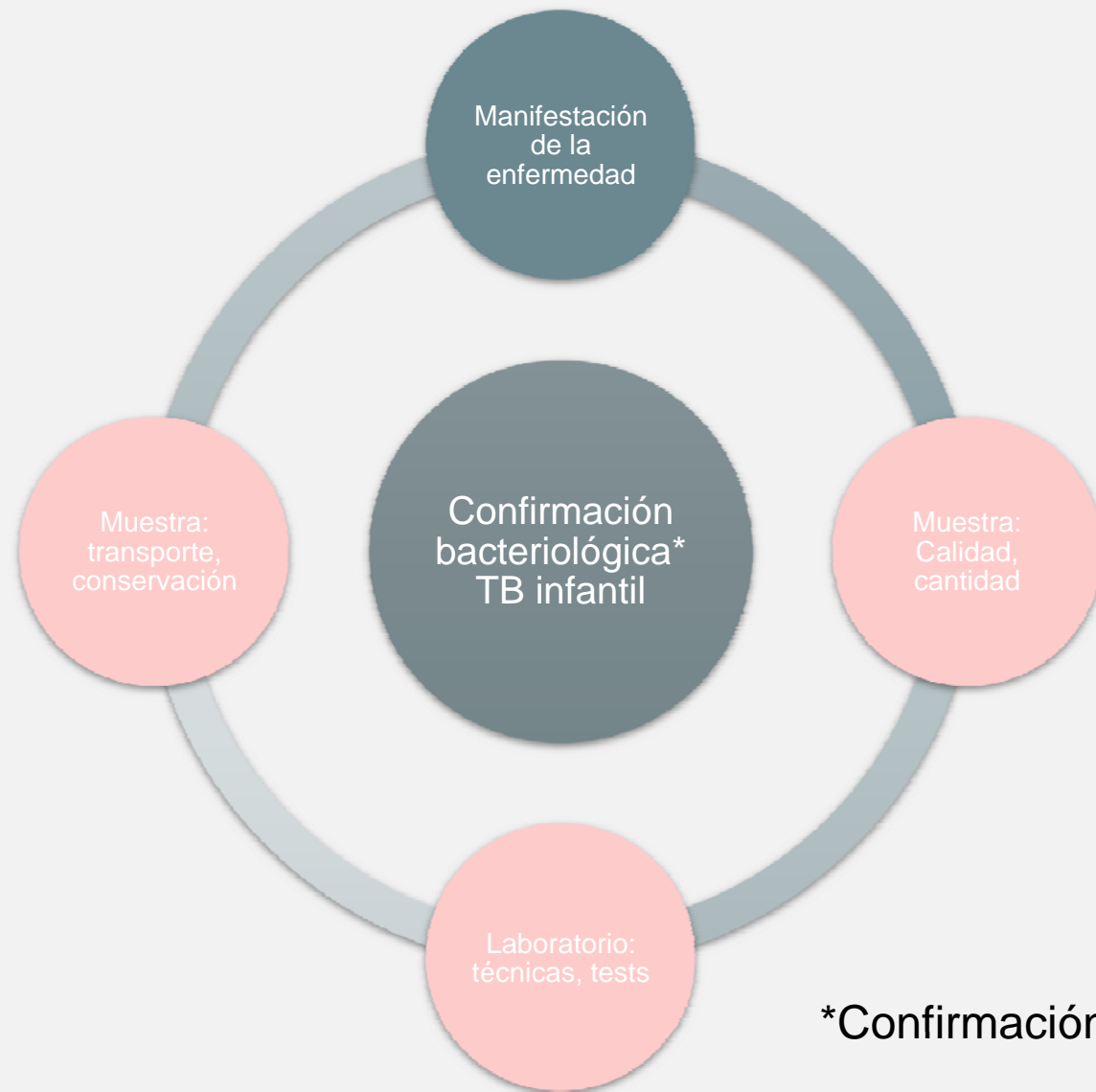
- En el Consultorio de TBC se atienden alrededor de 2500 pacientes por año: TBC pulmonar, extrapulmonar, quimioprofilaxis, catastro de TBC.
- 587 casos de tuberculosis notificados en los últimos 5 años (2010-2014)



Contacto con enfermo TBC, clínica, PPD, imágenes



*Confirmación Diagnóstica



TB PULMONAR PRIMARIA SIN COMPLICACIONES (FORMA MODERADA)

Table 1. The documented radiologic disease manifestations in children treated for intrathoracic tuberculosis and the proportion with bacteriologic confirmation.

Disease manifestation	No. (%) of children	Proportion (%) with bacteriologic confirmation ^a
Ghon focus	4 (1.3)	4/4 (100)
Primary (Ghon) complex	15 (3.6)	5/9 (55.6)
Lymph node disease		
Uncomplicated	147 (47.9)	24/69 (34.7)
Complicated		
Airway compression	25 (8.1)	10/18 (55.6)
Parenchymal consolidation	62 (20.6)	40/49 (81.6)
Pleurisy	24 (7.8)	10/17 (58.8)
Pericarditis	1 (0.3)	1/1 (100)
Disseminated (miliary) disease	15 (4.9)	14/15 (93.3)
Adult-type disease	14 (4.6)	14/14 (100) ^b

All **The Bacteriologic Yield in Children with Intrathoracic Tuberculosis**

B. J. Marais,^{1,2} A. C. Hesseling,^{1,2} R. P. Gie,^{1,2} H. S. Schaaf,^{1,2}
D. A. Enarson,³ and N. Beyers^{1,2}

Clinical Infectious Diseases 2006;
42:e69–71

Confirmación bacteriológica:

35%



Población bacilar estimada en las lesiones de la tuberculosis

Lesiones tuberculosas	Nº de bacilos
Infiltrados pulmonares	100.000 a 100.000.000
Nódulos pulmonares	100.000 a 10.000.000
Adenopatías	100.000 a 10.000.000

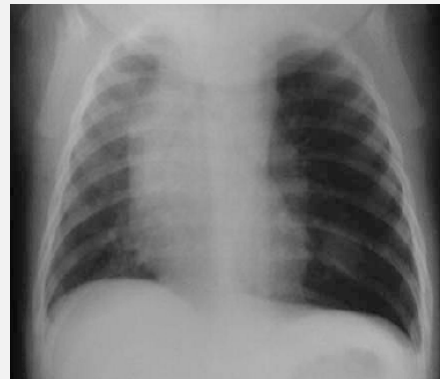
TUBERCULOSIS PULMONAR COMPLICADA (FORMA GRAVE)

Table 1. The documented radiologic disease manifestations in children treated for intrathoracic tuberculosis and the proportion with bacteriologic confirmation.

Disease manifestation	No. (%) of children	Proportion (%) with bacteriologic confirmation ^a
Ghon focus	4 (1.3)	4/4 (100)
Primary (Ghon) complex	15 (3.6)	5/9 (55.6)
Lymph node disease		
Uncomplicated	147 (47.9)	24/69 (34.7)
Complicated		
Airway compression	25 (8.1)	10/18 (55.6)
Parenchymal consolidation	62 (20.6)	40/49 (81.6)
Pleurisy	24 (7.8)	10/17 (58.8)
Pericarditis	1 (0.3)	1/1 (100)
Disseminated (miliary) disease	15 (4.9)	14/15 (93.3)
Adult-type disease	14 (4.6)	14/14 (100) ^b
All	307 (100)	122/196 (62.2)

Confirmación bacteriológica: 55 a 80%

Marais et al. Clinical Infectious Diseases 2004;42:e69-71



Población bacilar estimada en las lesiones de la tuberculosis

Lesiones tuberculosas

N° de bacilos

Infiltrados pulmonares

100.000 a 100.000.000

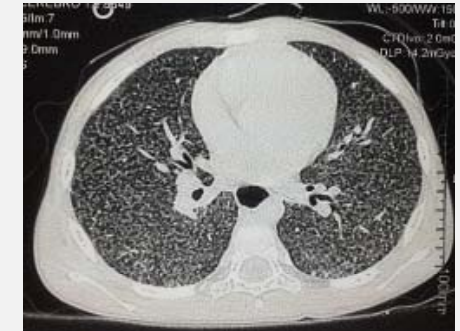
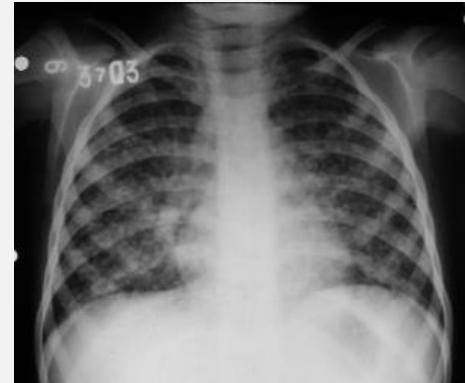
-TB MILIAR -TB TIPO ADULTO (FORMA GRAVE)

Table 1. The documented radiologic disease manifestations in children treated for intrathoracic tuberculosis and the proportion with bacteriologic confirmation.

Disease manifestation	No. (%) of children	Proportion (%) with bacteriologic confirmation ^a
Ghon focus	4 (1.3)	4/4 (100)
Primary (Ghon) complex	15 (3.6)	5/9 (55.6)
Lymph node disease		
Uncomplicated	147 (47.9)	24/69 (34.7)
Complicated		
Airway compression	25 (8.1)	10/18 (55.6)
Parenchymal consolidation	62 (20.6)	40/49 (81.6)
Pleurisy	24 (7.8)	10/17 (58.8)
Pericarditis	1 (0.3)	1/1 (100)
Disseminated (miliary) disease	15 (4.9)	14/15 (93.3)
Adult-type disease	14 (4.6)	14/14 (100) ^b
All	307 (100)	122/196 (62.2)

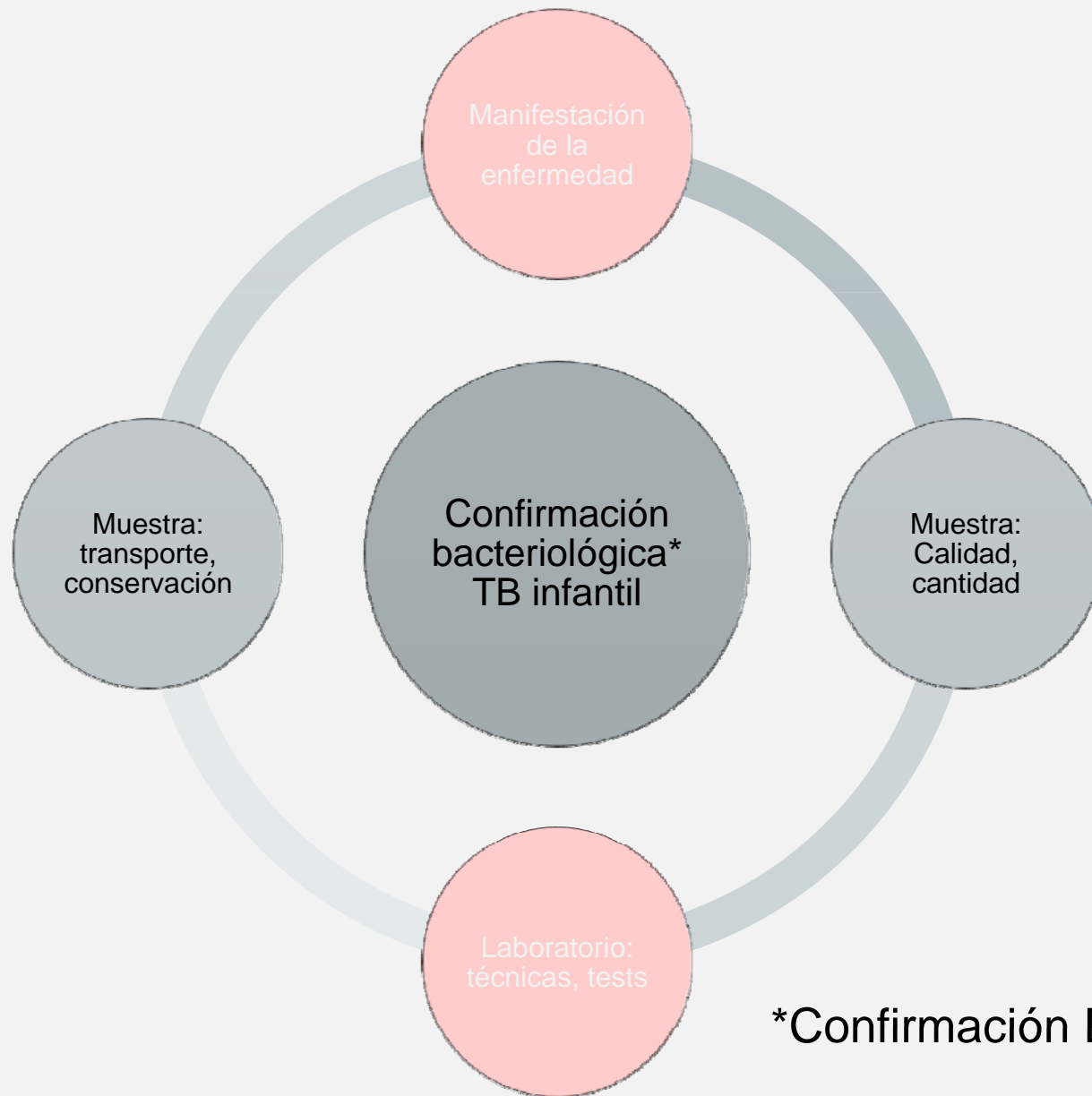
Confirmación bacteriológica: 90 a 100%

Marais et al. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42.



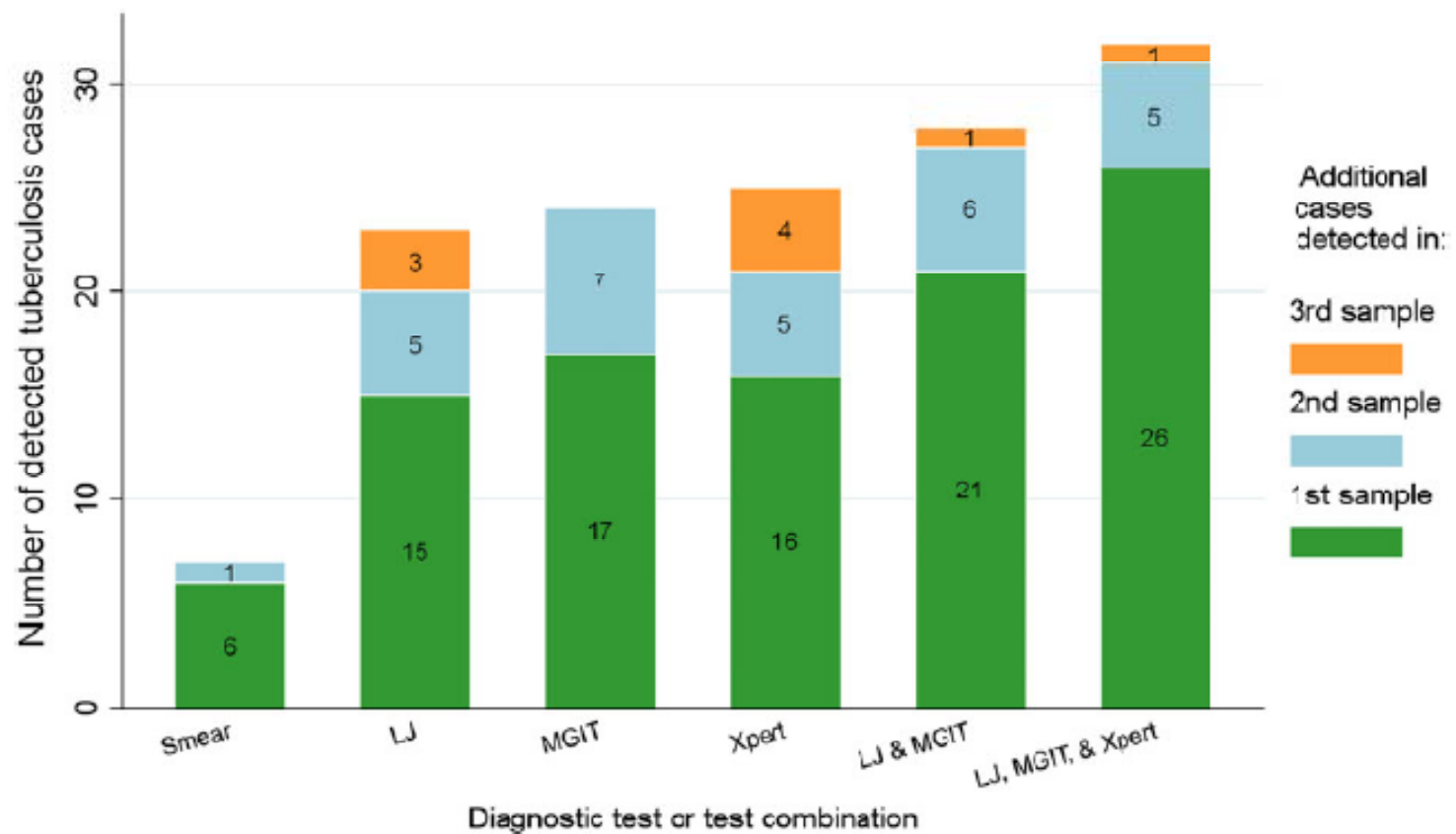
Población bacilar estimada en las lesiones de la tuberculosis

Lesiones tuberculosas	N° de bacilos
Pulmonar cavitaria	100.000.000 a 10.000.000.000



*Confirmación Diagnóstica

MUESTRAS: CALIDAD, CANTIDAD



Rachow et al. Clinical Infectious Diseases 2012;54(10):1388–

MUESTRAS: CALIDAD, TRANSPORTE, CONSERVACIÓN

ESPUTO

- Recolectarla en frasco estéril
- Preferentemente por la mañana
- 2 a 3 muestras en días sucesivos
- Siempre se deberá intentar remitir la muestra inmediatamente, aunque pueden conservarse a menos de 20°C hasta 7 días en la h



CONTENIDO GÁSTRICO

- 3 o 4 horas de ayuno
- Se introducirá una sonda nasogástrica estéril y se aspirará el contenido gástrico. Si no se obtiene material se instilará 10 a 30 ml de agua destilada y se aspirará nuevamente.
- La muestra obtenida debe ser procesada lo antes posible. Si esto no se puede hacer en el plazo de 4 horas, se debe neutralizar la acidez con 3 ml de bicarbonato de sodio 1 M o 100 mg de carbonato de calcio.
- La demora en el procesamiento de la muestra determina mayor riesgo de contaminación y menor rendimiento.

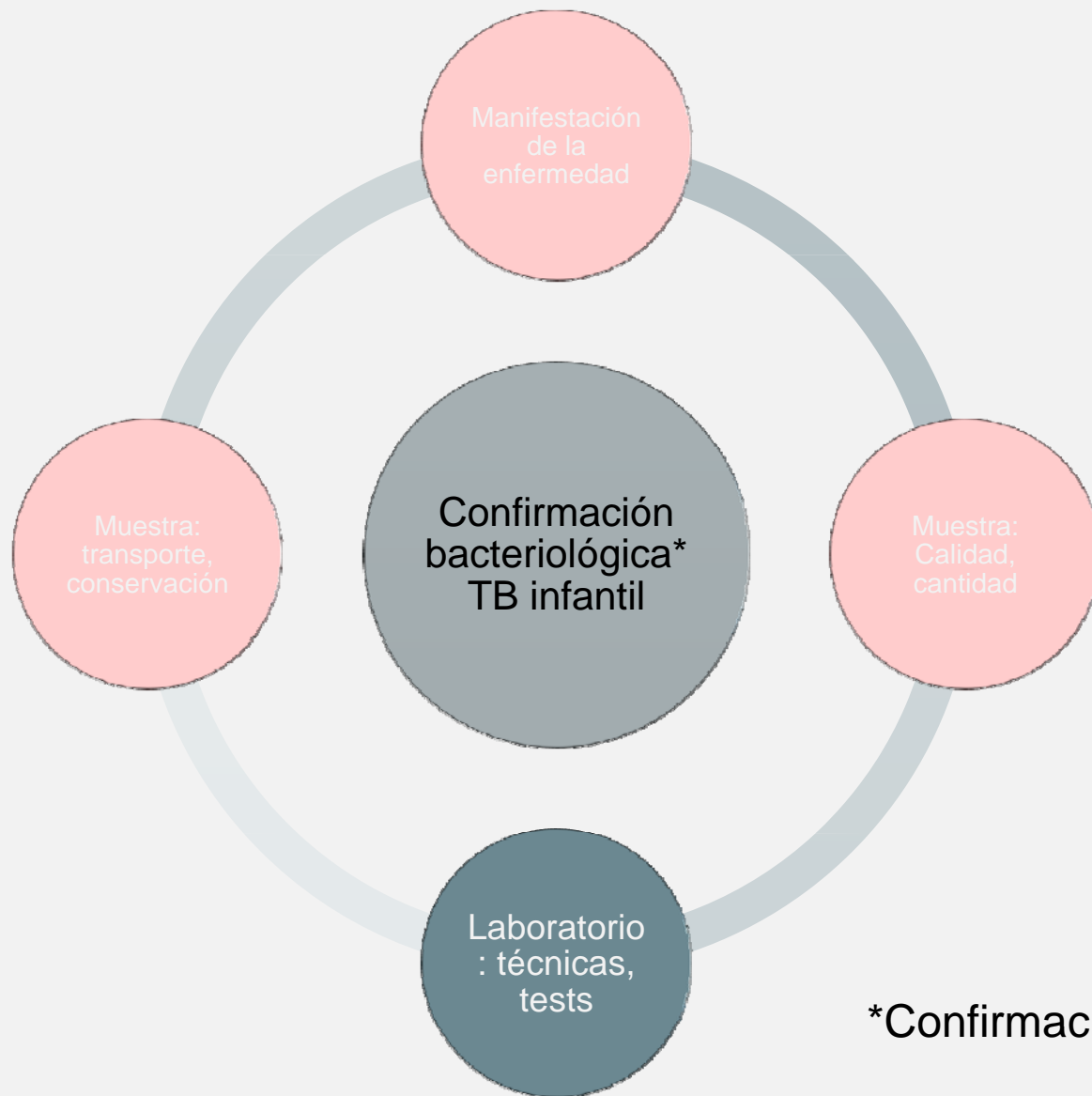
ESPUTO INDUCIDO

- Puede realizarse antes de tomar la muestra de esputo o aspirado gástrico
- Nebulización previa con salbutamol
- Nebulizar con solución salina hipertónica: 5ml. De solución al 5%
- Como suele ser una muestra muy salivosa, se debe aclarar al laboratorio que se remite “esputo inducido”
- Bien tolerado
 - Epistaxis (19%)
 - Sibilancias (1%)

Table 2 Occurrence of side effects in 1270 sputum induction procedures obtained by coughing or suctioning

Side effects	Coughed	Suctioned	Unknown	All procedures (N = 1270) n (%)
None	259	744	7	1010 (78.7)
Nose bleed	4	239	6	249 (19.4)
Wheeze	3	11	0	14 (1.1)
Cough exacerbation	1	3	0	4 (0.3)
Vomiting	0	2	0	2 (0.2)
Other	0	5	0	5 (0.4)
Total	267	1004	13	1284

Planting et al. Int J Tuberc Lung Dis 2014;18(1):8–

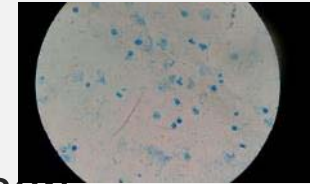


*Confirmación Diagnóstica

DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO



- Baciloscopía
- Cultivo tradicional: Löwenstein-Jensen
 - ✓ 4 a 8 semanas



- Técnicas automatizadas: MGIT 960, MB BactAlert
 - ✓ 10 a 15 días

- Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos



- ✓ PCR
- ✓ Xpert MTB/RIF

TÉCNICAS DE AMPLIFICACIÓN DE ÁCIDOS NUCLEICOS

- Estas técnicas permiten la detección rápida (en pocas horas) de muestras positivas para tuberculosis, aún con escaso número de bacilos por mililitro de muestra.
 - No reemplazan al cultivo y no deben solicitarse sistemáticamente.
-
- Xpert MTB/RIF: es una prueba rápida que detecta tanto al bacilo como la resistencia a la rifampicina en el mismo estudio.
 - Este método purifica, concentra, amplifica mediante una prueba de Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) e identifica secuencias de ácido nucleico específicas del genoma de *M. tuberculosis*.

Experiencia en un Hospital
Pediátrico de la Ciudad de
Buenos Aires del empleo de una
nueva técnica de biología
molecular (Xpert MTB/RIF) en el
diagnóstico de tuberculosis

Se analizaron 47 muestras: 19 fueron
positivas al cultivo.

7 muestras fueron positivas al examen
directo, cultivo y Xpert.

16 fueron positivas al cultivo y Xpert.

Comparado con el cultivo, la sensibilidad
fue: 37% para baciloscopia y 84% para
Xpert.

La confirmación por cultivo de las muestras
con baciloscopia negativa y Xpert positivo
(9/16) demoró entre 10 y 40 días.

No se halló resistencia a rifampicina por
Xpert ni por cultivo.

3 muestras fueron positivas sólo al cultivo: 1
LP, 1 LG y 1 LCR (MTB con resistencia a
isoniacida).



Conclusión: El cultivo continúa siendo
el mejor método para confirmar TB.
Sin embargo, en varios casos esta
técnica de biología molecular nos
permitió realizar el diagnóstico más
rápidamente que el cultivo y fue más
sensible que la baciloscopia tanto en
muestras pulmonares como
extrapulmonares

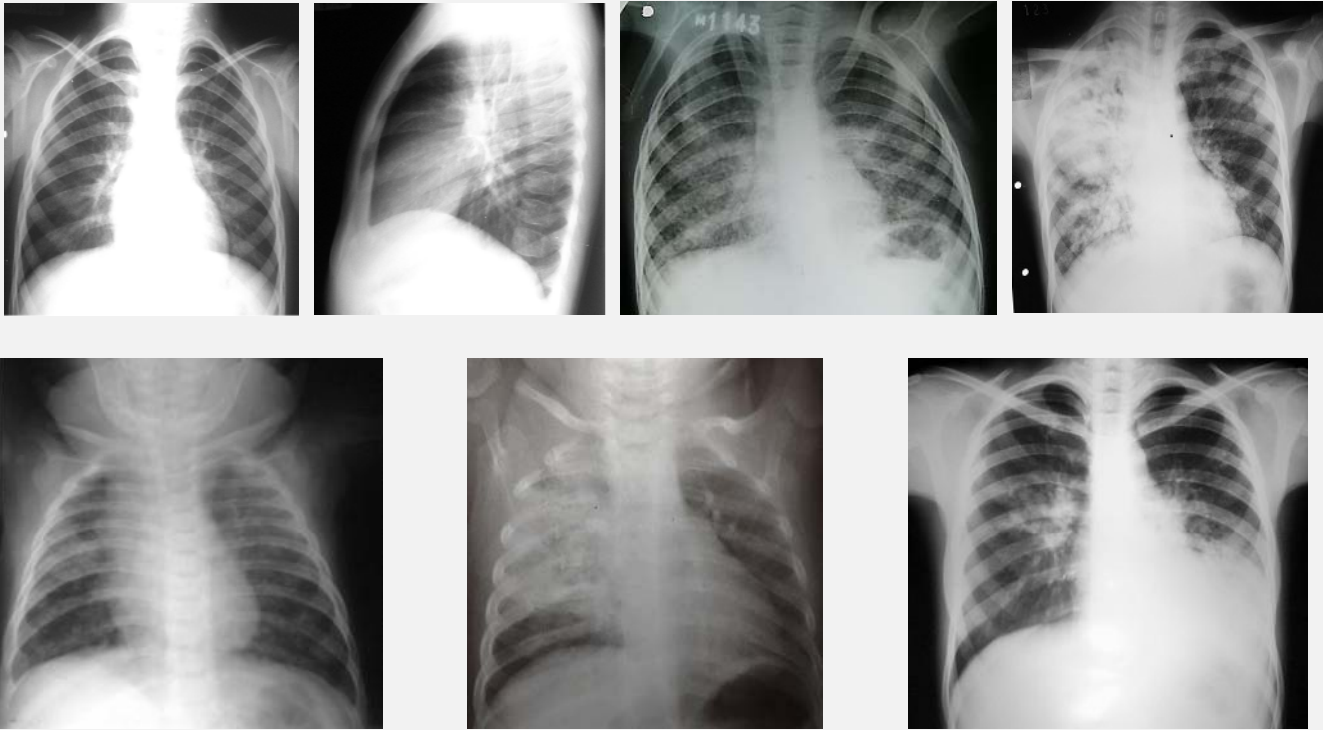
*González N, Urteneche M I, Pawluk V, Macha E, Gil S.
7° Congreso Argentino de Neumonología Pediátrica.
2015*

TRATAMIENTO

Actualmente todos los enfermos de tuberculosis tienen posibilidades de curarse pero, a pesar del notable poder de la quimioterapia, las tasas de curación no son satisfactorias.



UN DIAGNÓSTICO ACERTADO

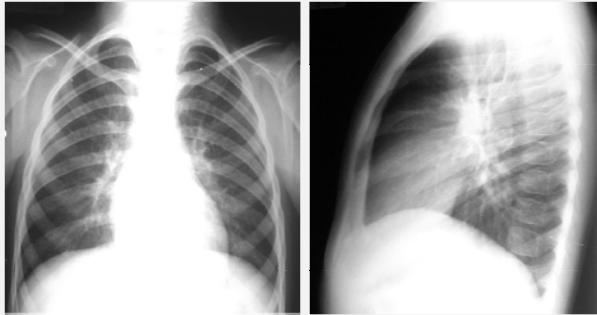


A Proposed Comprehensive Classification of Tuberculosis Disease Severity in Children

Catherine A. Wiseman, MD, Robert P. Gie, MD,* Jeffrey R. Starke, MD,† H. Simon Schaaf, MD, PhD,*
Peter R. Donald, MD,* Mark F. Cotton, MD, PhD,‡ and Anneke C. Hesseling, MD, PhD**

Pediatr Infect Dis J 2012;31: 347–352

LA ELECCIÓN ADECUADA DEL ESQUEMA TERAPÉUTICO ¿En quiénes se pueden emplear esquemas iniciales con tres drogas?



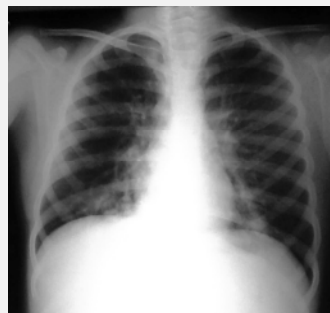
- Los niños HIV negativos con tuberculosis pulmonar o ganglionar localizada que viven en medios con baja prevalencia de HIV y baja resistencia a isoniacida pueden tratarse con un esquema de 2 meses con HRZ seguido de 4 meses de HR.
- En sitios con alta prevalencia de HIV o dónde hay elevada resistencia a isoniacida, o ambas, el esquema de tratamiento a emplear debe incluir cuatro drogas iniciales.

Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. Geneva, World Health Organization (WHO/HTM/TB/2010.13)

LA ELECCIÓN ADECUADA DEL ESQUEMA TERAPÉUTICO

Presentación clínica	Fase intensiva	Fase de continuación
<p>Tuberculosis moderada:</p> <ul style="list-style-type: none">• Pulmonar con baciloscopía negativa y complejo primario no complicado.• Extrapulmonar no severa: pleuresía unilateral, cutánea y ganglionar periférica.	2HRZ	4HR ó 4H3R3*

Inicial

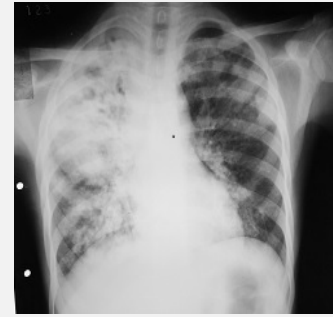


Fin de tratamiento



* La fase de continuación intermitente trisemanal se puede emplear solamente en poblaciones sin VIH, y bajo supervisión estricta del tratamiento.

LA ELECCIÓN ADECUADA DEL ESQUEMA TERAPÉUTICO



Presentación clínica	Fase intensiva	Fase de continuación
<p>Tuberculosis grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pulmonar con baciloscopías positivas. • Pulmonar con baciloscopías negativas y lesiones pulmonares extensas (miliar, opacidad de un segmento o de un lóbulo, bronconeumonía) y/o cavernas. • Extrapulmonar severa (pericárdica, pleuresía bilateral, empiema, genitourinaria osteoarticular, abdominal, meníngea) • Asociada al HIV/Sida u otras alteraciones inmunológicas. 	2HRZE	<p>4HR ó 4H3R3*</p> <p>En pacientes con lesiones pulmonares extensas y de mala evolución, miliar, meníngea, osteoarticular, coinfección VIH, otras inmunodeficiencias: se recomienda <u>una fase de continuación de 7 a 10 meses con HR diaria.</u></p>



* La fase de continuación intermitente trisemanal se puede emplear solamente en poblaciones sin VIH, y bajo supervisión estricta del tratamiento.

LA CORRECTA DOSIFICACIÓN DE LAS DROGAS

- Se recomienda las siguientes dosis de fármacos antituberculosos para el tratamiento diario en niños:
- isoniazida (H) 10 mg/kg (rango 7–15 mg/kg); máxima dosis 300 mg/día
- rifampicina (R) 10 mg/kg (rango 10–15 mg/kg); máxima dosis 600 mg/día
- pirazinamida (Z) 30 mg/kg (rango 25–35 mg/kg)
- etambutol (E) 20 mg/kg (rango 15–25 mg/kg)

LA CORRECTA DOSIFICACIÓN DE LAS DROGAS

- El metabolismo de los fármacos varía con la edad: cuando se administra una dosis particular de una droga en miligramos por kilogramo de peso a un niño pequeño (menor de 5 años) puede no alcanzar la misma concentración en sangre que en un niño mayor o un adulto.
- En niños pequeños pueden ser necesarias mayores dosis para alcanzar los niveles adecuados para producir una actividad bactericida efectiva.

Isoniazid pharmacokinetics in children treated for respiratory tuberculosis

H S Schaaf, D P Parkin, H I Seifart, C J Werely, P B Hesselning, P D van Helden, J S Maritz, P R Donald

Arch Dis Child 2005; 90:614-18

- Los estudios farmacocinéticos realizados en niños demuestran que las dosis de fármacos antituberculosos sugeridas en las guías de tratamiento actuales producen mejores niveles de concentración en sangre, inclusive en niños menores de 2 años.
- La revisión sistemática de la evidencia también demuestra que esas dosis tienen un excelente perfil de seguridad y que no se asocian con mayor riesgo de toxicidad, incluyendo hepatotoxicidad por isoniacida o pirazinamida o neuritis óptica por etambutol.

Pharmacokinetics of Isoniazid, Rifampin, and Pyrazinamide in Children Younger than Two Years of Age with Tuberculosis: Evidence for Implementation of Revised World Health Organization Recommendations⁷

S. Thee,^{1,2} J. A. Seddon,^{2,3} P. R. Donald,² H. I. Seifart,⁴ C. J. Wereley,⁵ A. C. Hesseling,² B. Rosenkranz,⁴ S. Roll,⁶ K. Magdorf,¹ and H. S. Schaaf^{2*}

Ethambutol in paediatric tuberculosis: aspects of ethambutol serum concentration, efficacy and toxicity in children

S. Thee,* A. Detjen,** D. Quarcoo,† U. Wahn,† K. Magdorf**

Thee et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2011; 55(12):5560-67

Thee et al. Int J Tuberc Lung Dis. 2007; 11(9):965-71

Table 3. Recommended daily doses of first-line anti-TB drugs for children

Anti-TB drug	Dose and range (mg/kg body weight)	Maximum dose (mg)
Isoniazid	10 (7-15) ^a	300
Rifampicin	15 (10-20)	600
Pyrazinamide	35 (30-40)	-
Ethambutol	20 (15-25)	-

^a The higher end of the range for isoniazid dose applies to younger children; as the children grow older the lower end of the dosing range becomes more appropriate.

Guías OMS 2014

Medicamentos	Acción	Fase Inicial		Fase Continuación
		Dosis Diaria	Dosis Máxima	3 veces por semana
Isoniacida (H)	Bactericida	10 mg/kg/día	300 mg/día	10-15 mg/kg/día (Dosis máx. 900 mg/día)
Rifampicina (R)	Bactericida	10-15 mg/kg/día	600 mg/día	10 – 20 mg/kg/día
Pirazinamida (Z)	Bactericida	25 a 35 mg/kg/día	2000 mg/día	-
Etambutol (S)	Bacteriostática	15-25 mg/kg/día	1200 mg/día	-
Estreptomina (E)	Bactericida	15 a 20 mg/kg/día	1000 mg/día	-

Normas Técnicas PNCT. 2013

Y EL CUMPLIMIENTO

- Conseguir adherencia para completar el tratamiento con frecuencia es un reto, especialmente porque la mejoría clínica puede ser rápida.
- Muchos niños con tuberculosis mostrarán signos de mejoría después de 2-4 semanas de tratamiento.
- En el control del 2° mes de tratamiento deberá considerarse la posibilidad de fracaso si el niño:
 - No tiene ninguna mejoría o presenta empeoramiento de los síntomas
 - Continúa con pérdida de peso
 - La baciloscopía persiste positiva

Y EL CUMPLIMIENTO

- La falta de adherencia es una de las causas más comunes de fracaso del tratamiento.
- El fracaso terapéutico sugiere la posibilidad de tuberculosis fármacorresistente, y debe ser cuidadosamente evaluado.
- También puede ser más frecuente en los niños que viven en medios con elevadas tasas de HIV.
- Los adolescentes corren un riesgo particularmente alto de mala adherencia.

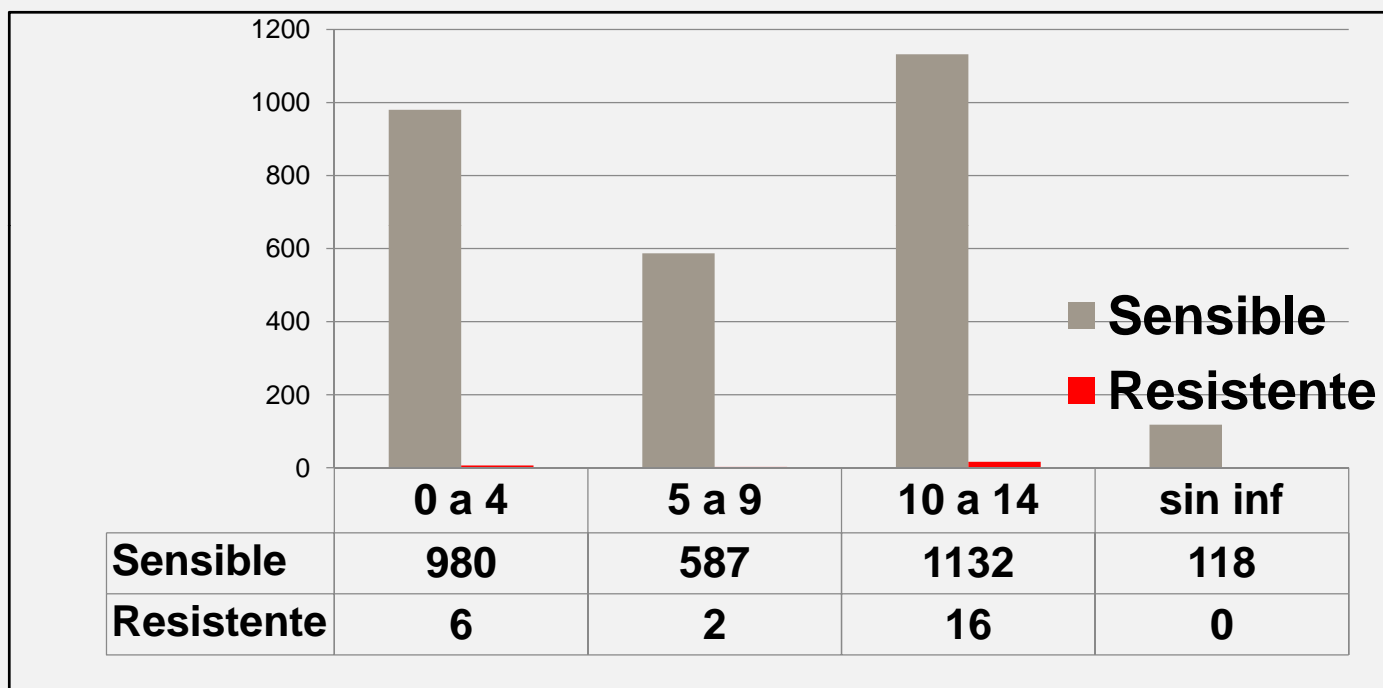
CASOS DE TUBERCULOSIS MENORES DE 15 AÑOS SENSIBLES Y RESISTENTES SEGÚN TIPO DE CASO. ARGENTINA 2011-2013

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

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

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

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



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

TUBERCULOSIS CON RESISTENCIA A FÁRMACOS

- Ante un contacto con un enfermo con TBMDR la recomendación de la OMS es controlar a los niños asintomáticos cada 2-3 meses durante los primeros 6 meses, luego cada 6 meses durante un mínimo de 2 años.
- Si desarrollan tuberculosis indicar tratamiento según las pruebas de sensibilidad del adulto contagiante.
- Debe tenerse en cuenta que los niños menores de 5 años, desnutridos y HIV positivos son los de mayor riesgo de enfermar.



MUCHAS GRACIAS



normagonzalez@buenosaires.gob.ar

