



Sociedad Argentina de Pediatría

Dirección de Congresos y Eventos



8° Congreso Argentino de Neumonología Pediátrica

Tuberculosis Multidrogorresistente Extremadamente resistente

Diagnostico y Tratamiento



Dra. Sandra J. Inwentarz

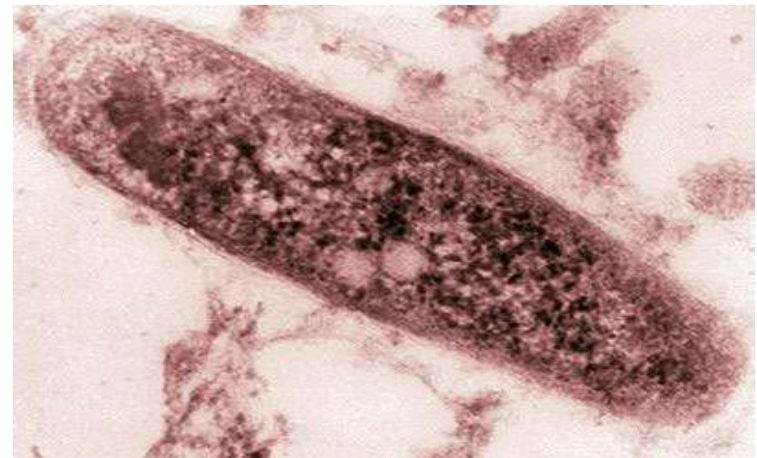
Médica Pediatra
Neumonóloga Universitaria
Docente Neumonología-UBA
Jefe de Departamento interino Neumonología
Consultorios Externos
Instituto Vaccarezza-UBA



Robert Koch 1843-1910



- El 24 de marzo de 1882 **descubre el bacilo de la tuberculosis**, también el del cólera. Premio Nobel 1905



Se estima una antigüedad de 200.000 años



Un enfermo
bacilífero sin
tratamiento
infectará a
10 personas
por año

-
De los adultos infectados
con inmunidad normal,
el 10% progresará a
enfermedad.

Niño infectado menor de 1 año



40% progresará a enfermedad

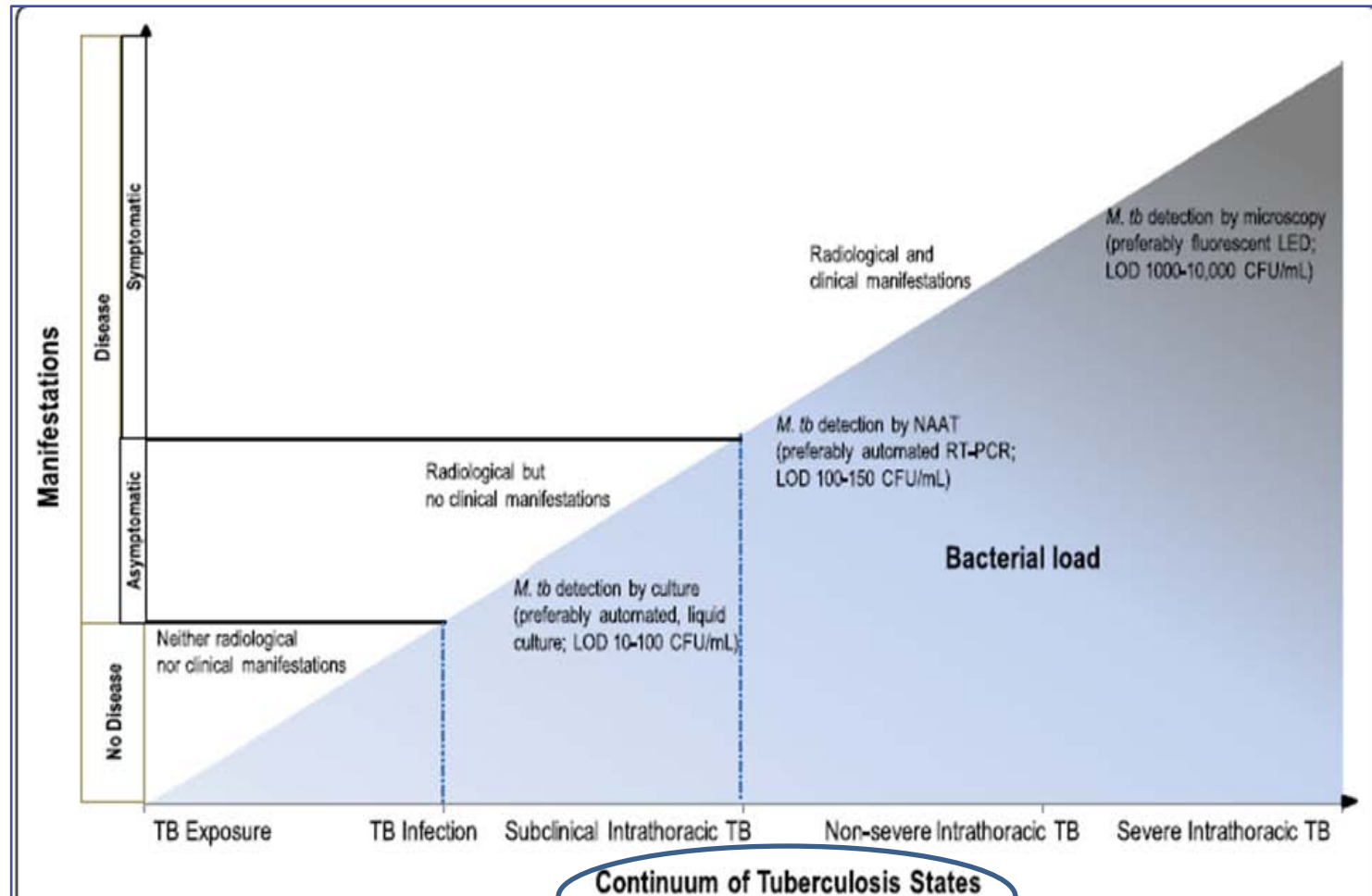
Tuberculosis exposure, infection and disease in children: a systematic diagnostic approach

Pneumonia 2016

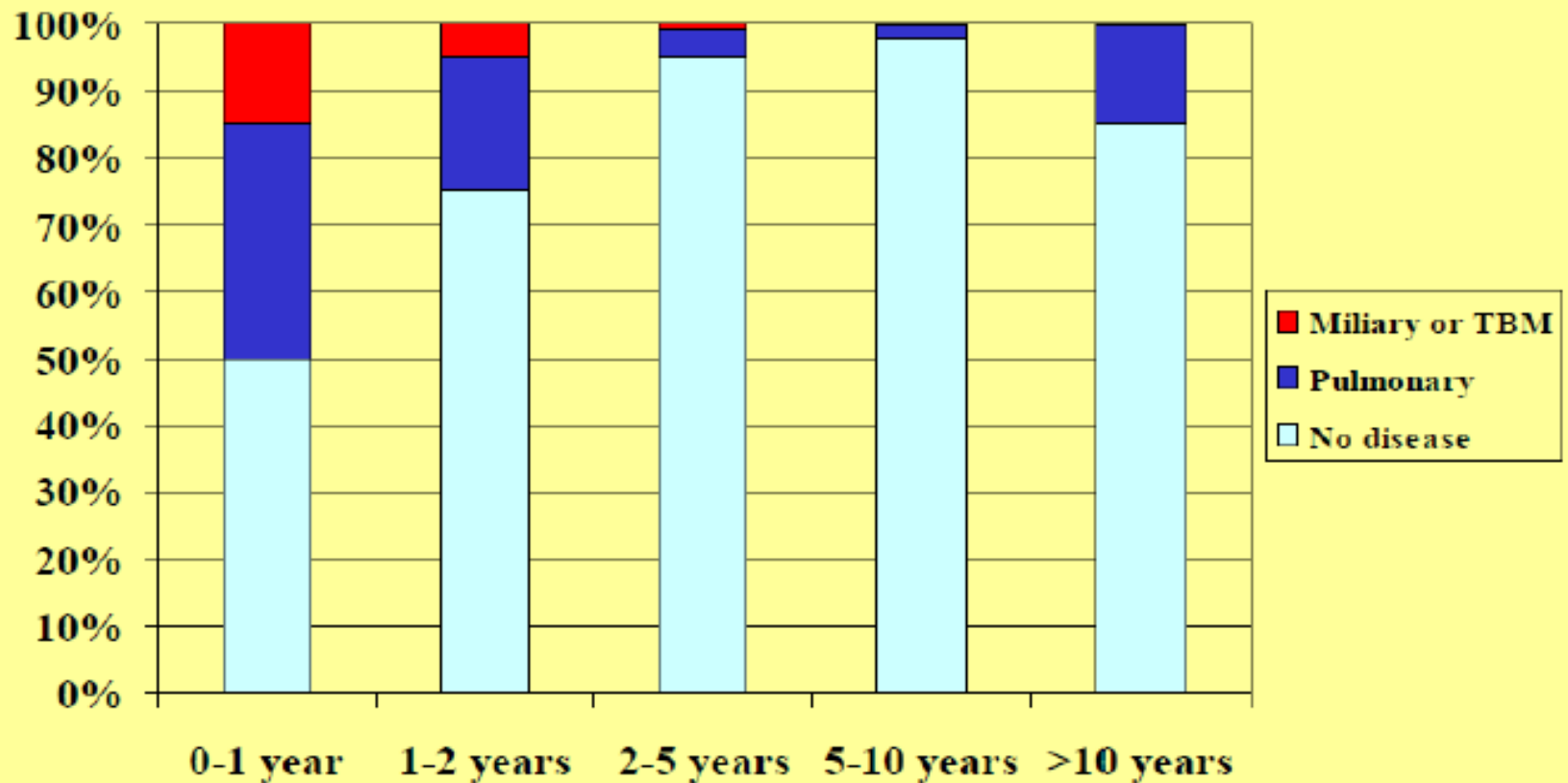


Claudia L. Royo-Pabon^{1,2} and Carlos M. Perez-Velez^{2,3,4,5*}

- Exposición TB
- Infección
- Enf subclínica / incipiente
- Enf no grave
- Enf grave



Riesgo de Desarrollar TB después de la Primoinfección

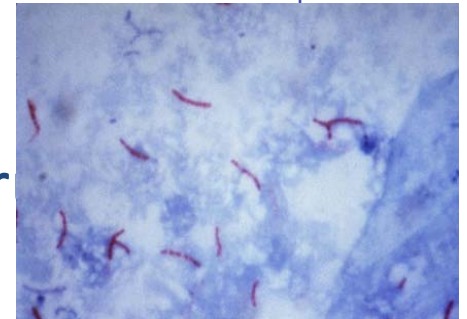


Adapted from Marais B, et al. Int J Tuberc Lung Dis 2004

<i>Monorresistente</i>	Resistente a una droga antituberculosa
<i>Polirresistente</i>	Resistente a 2 o más drogas que no sean ni H ni R
<i>(MDR TB)</i> <i>Multirresistente</i>	Resistente a isoniacida y rifampicina, H/R, que son los más potentes bactericidas
<i>(XDR TB)</i> <i>Extensamente resistente</i>	Resistente a isoniazida y rifampicina, más a una fluoroquinolona y al menos un inyectable de segunda línea (amikacina, kanamicina, o capreomicina)

Resistencia Primaria

- Pacientes infectados con cepas MDR, que no realizaron tratamiento previo
- Predomina en Niños
- Tasas inexistentes o muy bajas en Uruguay, Chile y Cuba
- Tasas > 4% o mayores en República Dominicana y Argentina



Keerta Dheda et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis and management of multidrug-resistant, and incurable tuberculosis. The Lancet Resp Med.vol 5.april 2017

*Francis J Curry. National Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2008: Drug resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians, Second Edition

*WHO.Global Tuberculosis Control. Surveillance, planning, financing. Geneva:WHO/HTM/TB/2004331.

www.who.int/tb/publications/global-report

*Almuddin, Zumla and H. Simon Schaaf. Tuberculosis. Clinic in Chest Medicine. December 2009-vol 30-number 4

Determinantes de Resistencia

- Adherencia?
- Mutaciones Genéticas
- Variabilidad Farmacocinética: concentraciones subóptimas de drogas en suero
- Variabilidad en los niveles de penetración de las drogas, dentro de las lesiones: Histoarquitectura de la cavidad tuberculosa?
- Barrera fisicoquímica para el ingreso de las drogas: Pericardio y Meninges
- Errores en el calculo x kg peso

Comorbilidades como Factores de Riesgo?

Diabetes tipo 2?

VIH?



Como Hacemos el Diagnostico?



- ❑ Antecedente Epidemiológico de contacto
- ❑ Anamnesis
- ❑ Examen Físico
- ❑ Clínica Compatible
- ❑ PPD 2ut
- ❑ Radiología
- ❑ Laboratorio
- ❑ Confirmación bacteriológica de ser posible
- ❑ Xpert-MTB/RIF-M-Git
- ❑ Ecografia
- ❑ TACAR?
- ❑ Serología para HIV-VDRL

Antecedente de Exposición

- Proximidad con el caso índice
- Baciloscopia, Cultivo y Antibiograma del caso índice
- Localización de la TB: Pulmonar /Laríngea
- Tratamientos realizados
- Abandonos/Fracasos terapéuticos
- Confección con VIH
- Drogadicción



Diagnóstico Clínico

- Asintomático
- Sintomático

Síndrome de Impregnación Bacilar

Síndrome Febril

Tos

Estridor

Síndrome Asmatiforme

Dolor Torácico

Expectoración mucosa/hemoptoica

Perdida de peso inexplicable

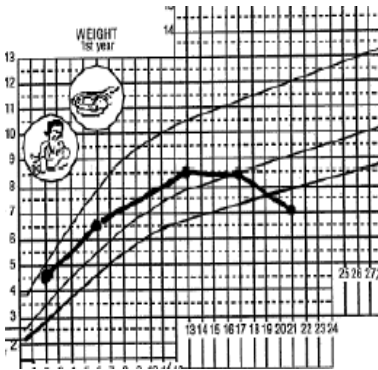
Fallas en el crecimiento

Diagnóstico Clínico

PEDIATRICS

B Mearais y col 2006

- 1-Tos más de 2 semanas de evolución
- 2-Retraso crecimiento, documentado
- 3-Anorexia-Apatia-Perdida del Apetito



La anorexia y la afectación del crecimiento en los últimos 3-6 meses, o pérdida > 10% del peso en cualquier intervalo de tiempo, son signos sensibles -aunque no específicos- en la mayoría de los síndromes clínicos de TB en niños pequeños

En > 3 años

Sensibilidad 82%

Especificidad 89%

En niños \leq de 3 años, la sensibilidad es 50 %

Diagnóstico

Reacciones de Hipersensibilidad



Eritema Nodoso

- Nódulos dolorosos de color rojo-violáceo, de 2 a 3 cm. de diámetro, en la superficie de extensión de las extremidades inferiores, de preferencia en la región pretibial, aunque también puede comprometer antebrazos y codos.
- Generalmente desaparecen espontáneamente en 1 a 2 semanas, dejando una superficie descamada algo parduzca.

Queratoconjuntivitis flictenular

- Pequeños nodulillos en el limbo esclerocorneal al que convergen vasos de neoformación
- Se observa un infiltrado leucocitario que se asemeja a una vesícula única o múltiple de aspecto amarillento rodeado de una zona de congestión localizada que puede ulcerarse
- Hay intensa fotofobia, lagrimeo continuo con blefarospasmo.
- Sin dolor ni prurito; esto último es de gran importancia para diferenciarlas de otras conjuntivitis.



PPD 2 UT



Derivado Proteico Purificado
Aplicación intradérmica de 0,1ml
La pápula debe ser medida en Mm
Medir Induración No Eritema
Leer a las 48 a 72 hs. de aplicada

0-5	Negativa
6-9	Dudosa
≥ 10	Positiva
≥ 5	Positiva en inmunodeficiencias

Falsos positivos:

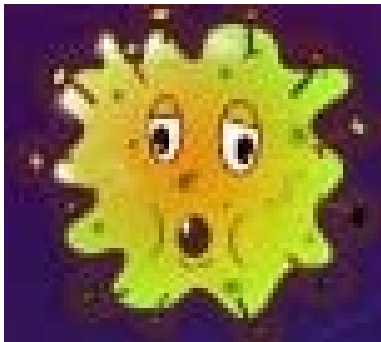
Pacientes con BCG previa???

Falsos negativos:

Tuberculosis muy avanzadas, Sarcoidosis, enfermedades virales agudas, insuficiencia renal crónica, desnutrición severa, neonatos y ancianos

IGRAs

- Dosaje de Interferón γ producida por los CD4 y CD8 de sangre periférica sensibilizados frente al antígeno microbiano
- Dos kits han sido aprobados por la FDA:



- Quantiferon-TB Gold In-Tube (QFT). Australia
- T-SPOT.TB. UK

- Madhukar Pai et al. Novel and Improved Technologies for Tuberculosis Diagnosis: Progress and challenges. Clinics and Chest Medicine. December 2009-volume 30-Number 4; 701-716
- Victorino Farga, José A. Caminero. Tuberculosis. 3ª edición. 2011
- Junaid Shaik, Manormoney Pillay, Prakash Jeena. The role of interferon gamma release assays in the monitoring of response to anti-tuberculosis treatment in children. Paediatric Respiratory Reviews 15 (2014) 264–267

IGRAs

Quantiferon-TB Gold In-Tube (QFT). Australia

- Es altamente específica
- Mide la cantidad de Interferón producida
- No es alterada por el Bacilo BCG como la PPD
- Diferencia la reactividad inducida por otras micobacterias



Quantiferon gold in tube ESAT-6
(early secreted antigen target-10), CFP-10 (culture
filtrated protein) y TB 7.7

- Fitohemaglutinina
- Solución salina.
- **Resultados: positivo, indeterminado o negativo**

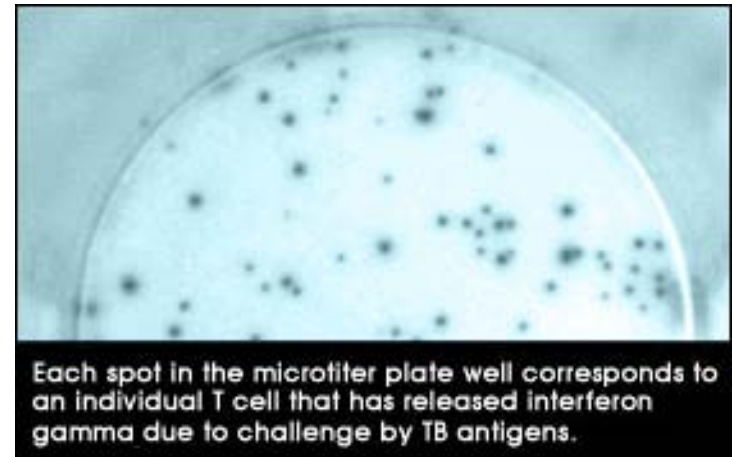


- Madhukar Pai et al. Novel and Improved Technologies for Tuberculosis Diagnosis: Progress and challenges. Clinics and Chest Medicine. December 2009-volume 30-Number 4; 701-716
- Victorino Farga, José A. Caminero. Tuberculosis. 3ª edición. 2011
- Junaid Shaik, Manormoney Pillay, Prakash Jeena. The role of interferon gamma release assays in the monitoring of response to anti-tuberculosis treatment in children. Paediatric Respiratory Reviews 15 (2014) 264-267

IGRAs

T-SPOT.TB. UK

- Detecta el número de células que liberan Interferón al reconocer antígenos bacilares
- Se cuentan las “células formadoras de manchas” o “Spot forming cells” SFC
- Su positividad no indica TB activa



- Madhukar Pai et al. Novel and Improved Technologies for Tuberculosis Diagnosis: Progress and challenges. Clinics and Chest Medicine. December 2009-volume 30-Number 4; 701-716
- Victorino Farga, José A. Caminero. Tuberculosis. 3ª edición. 2011
- Junaid Shaik, Manormoney Pillay, Prakash Jeena. The role of interferon gamma release assays in the monitoring of response to anti-tuberculosis treatment in children. Paediatric Respiratory Reviews 15 (2014) 264–267

IGRAs

- Su utilización ha ido en aumento en países con incidencia de TB baja o intermedia:

US, UK, Canadá, Japón, Italia, Alemania, Suiza, Australia, Corea, Republica Checa, Dinamarca, Eslovenia, Holanda.

- Recomiendan su uso
de 3 maneras:

- Reemplazar la PPD
- Utilizar una u otra de igual manera
- 2 pasos: -1) PPD

-2) IFN γ

- Madhukar Pai et al. Novel and Improved Technologies for Tuberculosis Diagnosis: Progress and challenges. Clinics and Chest Medicine. December 2009-volume 30-Number 4; 701-716
- Victorino Farga, José A. Caminero. Tuberculosis. 3ª edición. 2011
- Junaid Shaik, Manormoney Pillay, Prakash Jeena. The role of interferon gamma release assays in the monitoring of response to anti-tuberculosis treatment in children. Paediatric Respiratory Reviews 15 (2014) 264–267
- D. Moreno Perez, et al. Diagnostico de la tuberculosis en la edad pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología pediátrica y la Sociedad española de Neumología Pediátrica. J anped. 143.1-11.2009.12.017

IGRAs

- Es una técnica altamente sensible y específica para el **diagnóstico de infección**
- La PPD sigue siendo el test **de elección** para el diagnóstico de infección
- Las IGRAs son pruebas complementarias para aumentar la especificidad o reducir la interferencia por BCG
- Todavía no puede ser utilizada para reconocer a los individuos de alto riesgo de desarrollar TB activa una vez infectados

- Madhukar Pai et al. Novel and Improved Technologies for Tuberculosis Diagnosis: Progress and challenges. Clinics and Chest Medicine. December 2009-volume 30-Number 4; 701-716
- Victorino Farga, José A. Caminero. Tuberculosis. 3ª edición. 2011
- Junaid Shaik , Manormoney Pillay , Prakash Jeena . The role of interferon gamma release assays in the monitoring of response to anti-tuberculosis treatment in children . Paediatric Respiratory Reviews 15 (2014) 264–267

IGRAs

- El rendimiento varía entre las diferentes publicaciones
- También es variable entre países con baja/alta incidencia
- El resultado no se ve afectado por la BCG
- La repetición no genera efector “Booster”
- **En los niños debe ser un estudio más a utilizar**

- Madhukar Pai et al. Novel and Improved Technologies for Tuberculosis Diagnosis: Progress and challenges. Clinics and Chest Medicine. December 2009-volume 30-Number 4; 701-716
- Victorino Farga, José A. Caminero. Tuberculosis. 3ª edición. 2011
- Junaid Shaik , Manormoney Pillay , Prakash Jeena . The role of interferon gamma release assays in the monitoring of response to anti-tuberculosis treatment in children . Paediatric Respiratory Reviews 15 (2014) 264–267
- D. Moreno Perez, et al. Diagnostico de la tuberculosis en la edad pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología pediátrica y la Sociedad española de Neumología Pediátrica. J anped. 143.1-11.2009.12.017

Laboratorio

- Leucocitosis con neutrofilia
- Linfocitosis
- VSG ↑
- Transaminasas ↑
- Fosfatasa Alcalina ↑
- Hipoproteïnemia
- ADA en líquidos orgánicos



Diagnostico de Certeza

Confirma el diagnóstico en el 60/65% de todos los casos

- Lavado Gástrico
- Esputo
- Esputo Inducido
- Fibrobroncoscopia
- Lavado bronquial
- Punción Biopsia del Liquido Pleural
- Punción Biopsia Ganglionar

Baciloscopia
Cultivo

Antibiograma

Metodos Fenotipicos
Metodos Genotipicos

Identificación
de Especie

- Material de Biopsias:
- Líquidos Orgánicos:

- Transbronquial
- Ganglionar
- Peripleuritis

Tuberculosis in Children

Ben J. Marais¹ and H. Simon Schaaf²
Cold Spring Harb Perspect Med 2014;4:a017855

- Pleural
- LCR
- Articular
- Orina
- Ganglionar
- Abscesos

Diagnostico de Certeza

Baciloscopía



Extendido



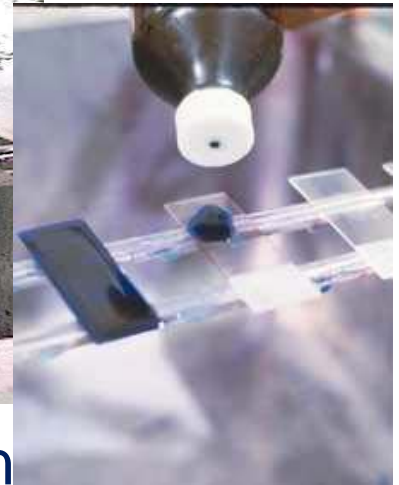
Fijación



Coloración

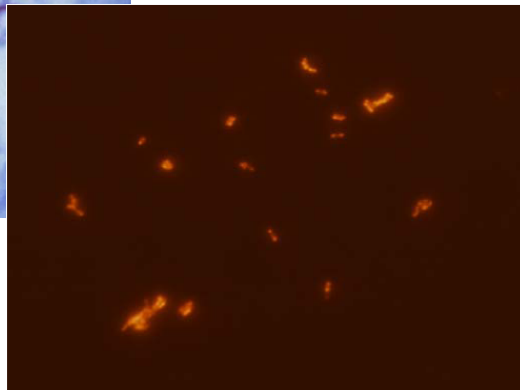
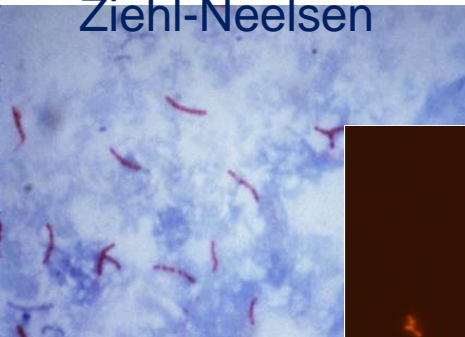


Decoloración



Contraste

Ziehl-Neelsen



Auramina-Rodamina (fFuorescencia)

Diagnostico de Certeza

- **Métodos Fenotípicos**

Medio sólido

- Lowestein-Jensen:

Tiene mucha especificidad, permite efectuar estudio de sensibilidad por el método de las proporciones de Canetti, Rist y Grosset



Medio Liquido

- Bactet
- Mgit -semiautomático



Desarrollo en MGIT (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*)



Diagnostico de Certeza

El resultado se obtiene dentro de las 2 horas

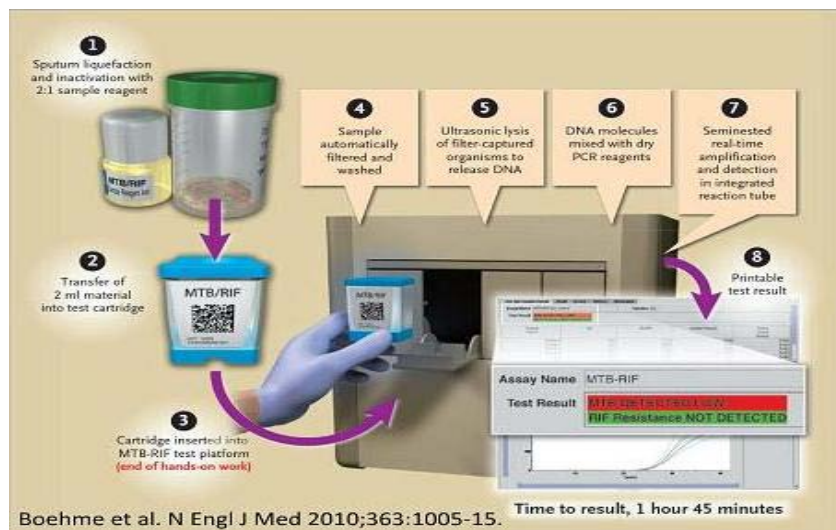
Sondas moleculares específicas, PCR en tiempo real.

Métodos Moleculares

- PCR-Amplificación de Acidos Nucleicos
- Amplifica la secuencia del gen rpoB
- Gene Xpert mtb Rif
- Geno Type MTBDRsl

Detecta Mt y resistencia a R

Detecta resistencia a Q/Ags 2L



Varios metaanálisis recientes mostraron estimaciones de sensibilidad baja de los análisis de PCR para formas paucibacilares de TB (TB extrapulmonar y enf pulmonar con baciloscopia negativa), que representan la gran mayoría de los casos de TB infantil.

[Int J Mycobacteriol.](#) 2016 Dec; Gutierrez C

Theron G, Peter J, Richardson M, Warren R, Dheda K, Steingart KR. *GenoType® MTBDRsl assay for resistance to second-line anti-tuberculosis drugs.* *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 9. Art. No.: CD010705. DOI:10.1002/14651858.CD010705.pub3.

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

- Es una técnica Génica que identifica Especie
- Método enzimático que produce una amplificación exponencial de una secuencia de ADN
- Identifica un número pequeño de MT en muestras biológicas
- Sensibilidad del 100% si la muestra es rica en bacilos
- En material paucibacilar la sensibilidad cae a 50%

- No diferencia viabilidad bacilar
- No diferencia entre infectado/enfermo
- Define en 9 horas la especie de detectada por baciloscopia
- Permite tratamiento y aislamiento precoz
- Útil en pacientes inmunosuprimidos
- Amplicor TB / MTD Gen Probe (secuencias de ARNr)

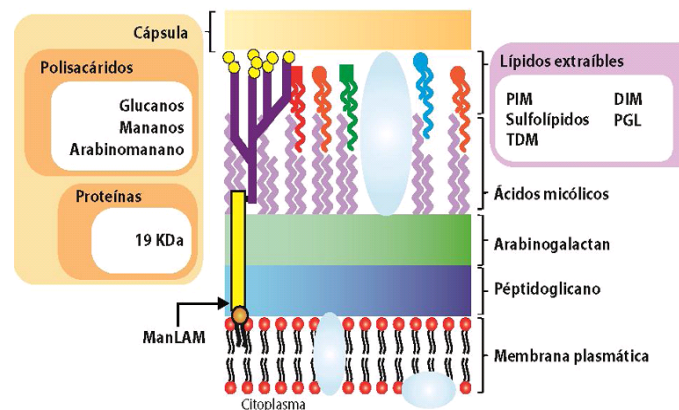
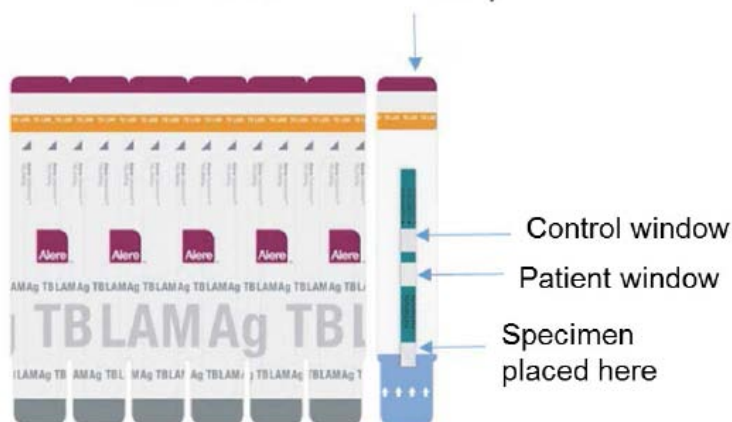
C. Muñoz, A. Gené, I. Pérez, A. Mira, J. Roca1, C. Latorre. Diagnóstico de la tuberculosis en niños. Evaluación de la técnica reacción en cadena de la polimerasa. ANALES ESPAÑOLES DE PEDIATRÍA. VOL. 47 Nº 4, 1997
SÁNCHEZ K. Escenario de la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa como prueba diagnóstica en tuberculosis. Gac Méd Caracas 2009;117(3):220-225.

Diagnostico-LF-LAM strip

Lateral flow urine lipoarabinomannan assay for detecting active tuberculosis in HIV-positive adults

Individual LF-LAM strip

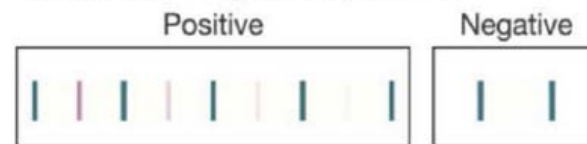
A



B



- Hold the card alongside the patient window and read the result
- If the result line is hard to define refer to the package insert
- Store the card in the kit pouch away from direct light and heat
- Do not use the card beyond the expiration date



In this Cochrane review, we found that LF-LAM, whether the test is used for diagnosis or screening, has low sensitivity to detect TB. However, in HIV-positive people with low CD4 counts who are seriously ill, LF-LAM may help with the diagnosis of TB.

Citation: Shah M, Hanrahan C, Wang ZY, Dendukuri N, Lawn SD, Denkinger CM, Steingart KR. Lateral flow urine lipoarabinomannan assay for detecting active tuberculosis in HIV-positive adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD011420. DOI: 10.1002/14651858.CD011420.pub2.

Diagnostico

Diagnostic test	Sensitivity % (95% confidence interval)	Specificity % (95% confidence interval)
Liquid culture (gold standard)	100	100
Conventional sputum-smear microscopy ^{50,51}	61 (31–89)	98 (93–100)
Xpert MTB/RIF ⁴⁹	92 (70–100)	99 (91–100)
Clinical diagnosis ^{52 a}	24 (10–51)	94 (79–97)

WHO. Global tuberculosis report 2013. 1. Tuberculosis – epidemiology. 2. Tuberculosis, Pulmonary – prevention and control. 3. Tuberculosis – economics. 4. Tuberculosis, Multidrug-Resistant. 5. Annual reports. I. World Health Organization. ISBN 978 92 4 156465 6 (NLM classification: WF 300)

Diagnostico Broncoscopico

El rendimiento diagnóstico de la Broncoscopía y la TAC es similar

- Dudas diagnosticas
- Necesidad de definir complicaciones:
 - Adenopatías compresivas
 - Atrapamiento aéreo o atelectasia
 - Bronquiectasias
 - Fistulas bronco-pleurales
- Cambio de manejo terapéutico
- Permite la recolección de muestras respiratorias, la enucleación endoscópica en la obstrucción crítica de las vías respiratorias y la aspiración transbronquial
- No expone a los niños a la radiación.

Clasificación Radiológica

No severa:

Adenomegalias hiliares

Compresión de la vía aérea

Ocupación Lobar

Colapso Segmentario

Derrame Pleural

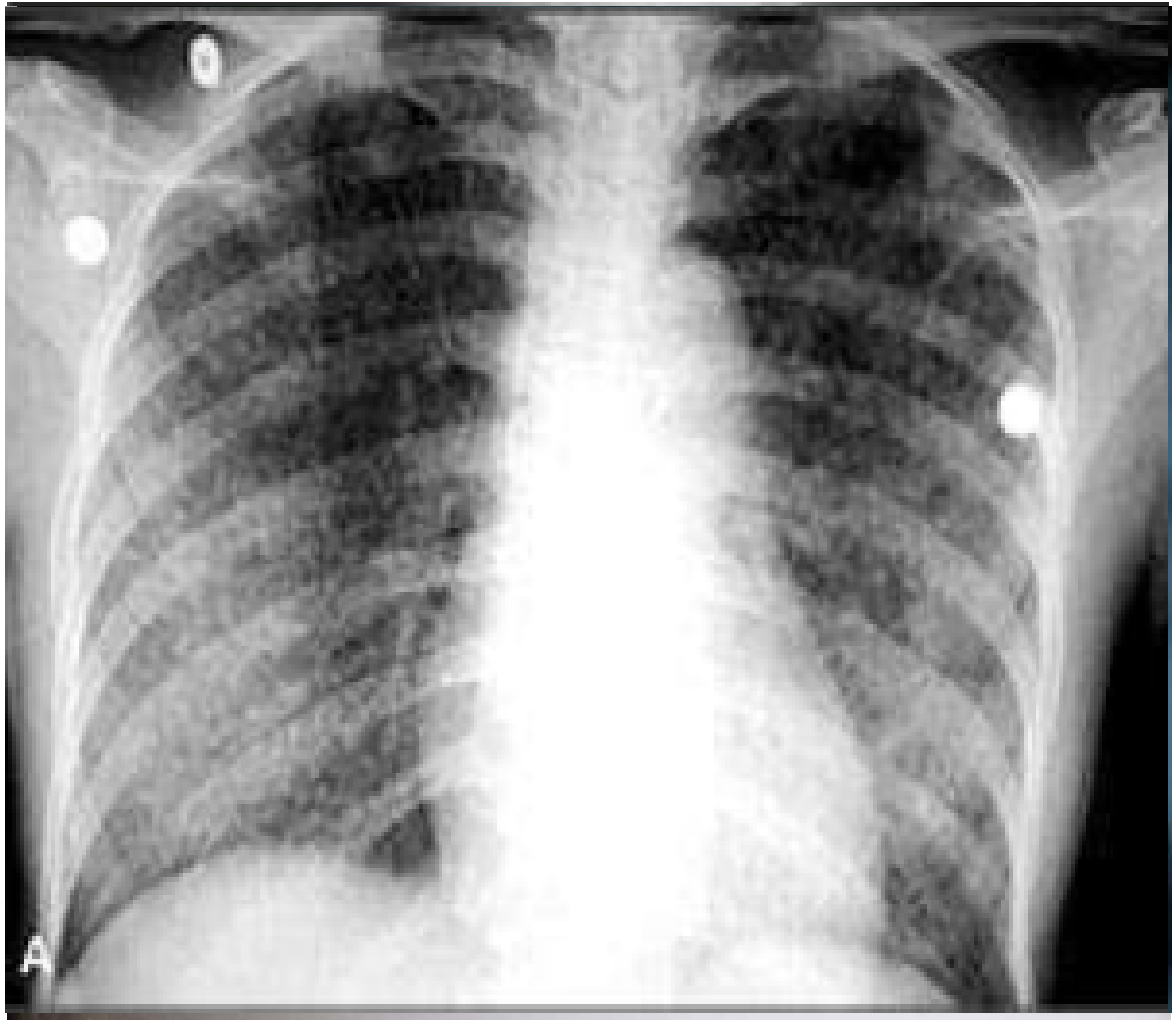
Severa:

Cavidades

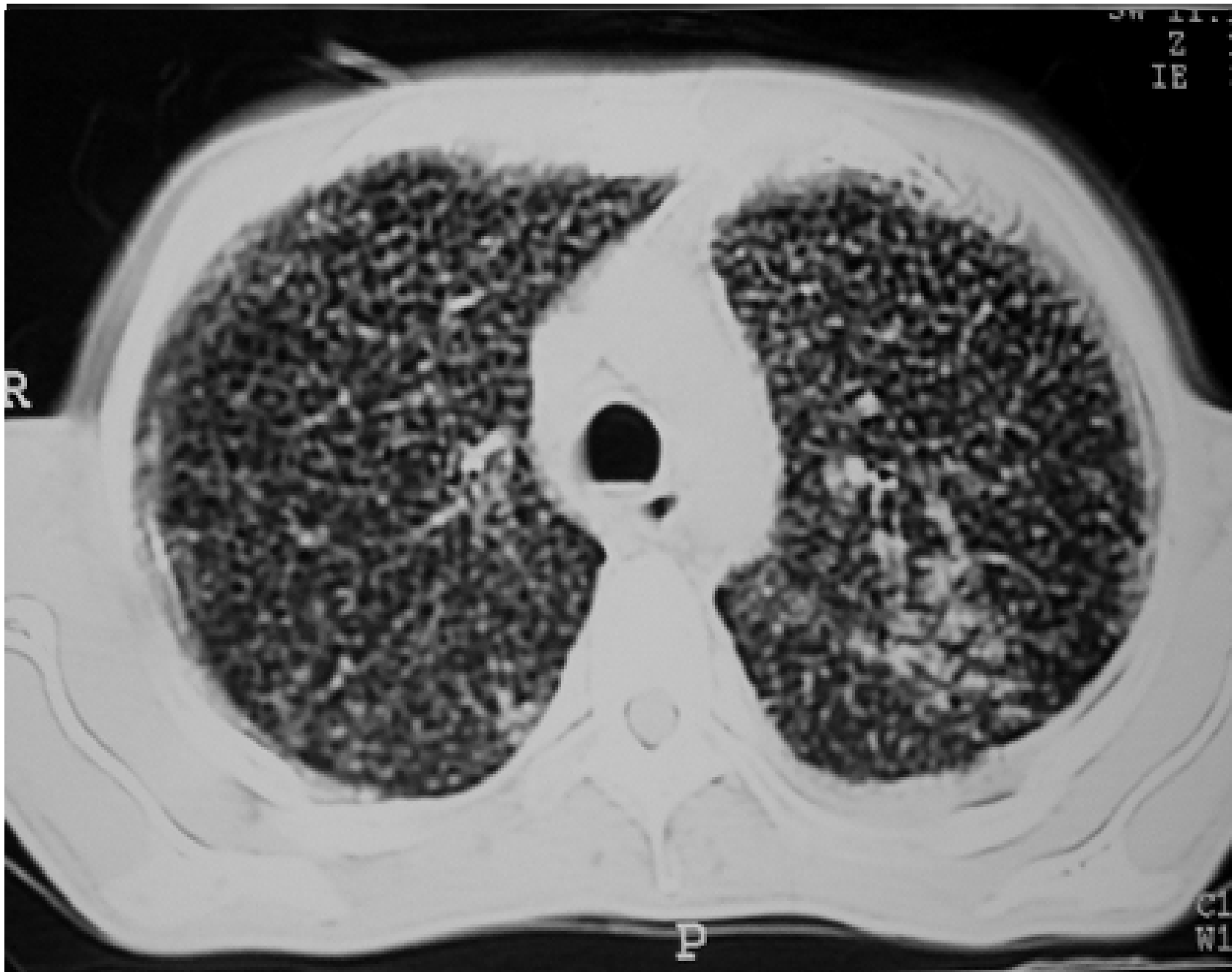
Diseminación Miliar

Bronconeumonías

extendidas



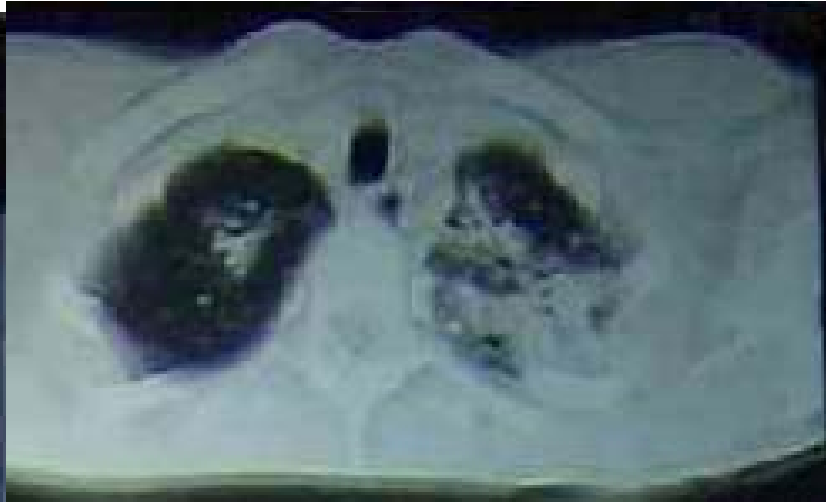
SW 11.
Z
IE



R

P

C1
W1



TACAR?

- La TAC Pulmonar no esta considerada un estudio de rutina para el diagnostico de TBC
- Es un estudio sencillo
- Mínimamente invasivo
- De bajo costo actualmente.
- Permite un diagnóstico y tratamiento precoz
- Evita el desarrollo de enfermedad pulmonar grave y diseminada.

Cuando hay dudas radiológicas!!!

Imaging of thoracic tuberculosis in children: current and future directions

Pediatr Radiol (2017) 47:1260–1268

Kushaljit Singh Sodhi¹ • Ashu S. Bhalla² • Nasreen Mahomed³ • Bernard F. Laya⁴

Ecografía Mediastinal

- Se encontró linfadenopatía mediastinal en el 67% de los niños utilizando ecografía del mediastino
- Los ganglios linf son estructuras hipoecoicas bien definidas, de forma oval, con refuerzo posterior
- Util para seguimiento de la respuesta al tratamiento

Sabine Bélar, et al. Sonographic Findings of Abdominal Tuberculosis in Children with Pulmonary Tuberculosis. The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 36, Number 12, December 2017

102 niños con TB Pulmonar

Diagnosticada Microbiológicamente

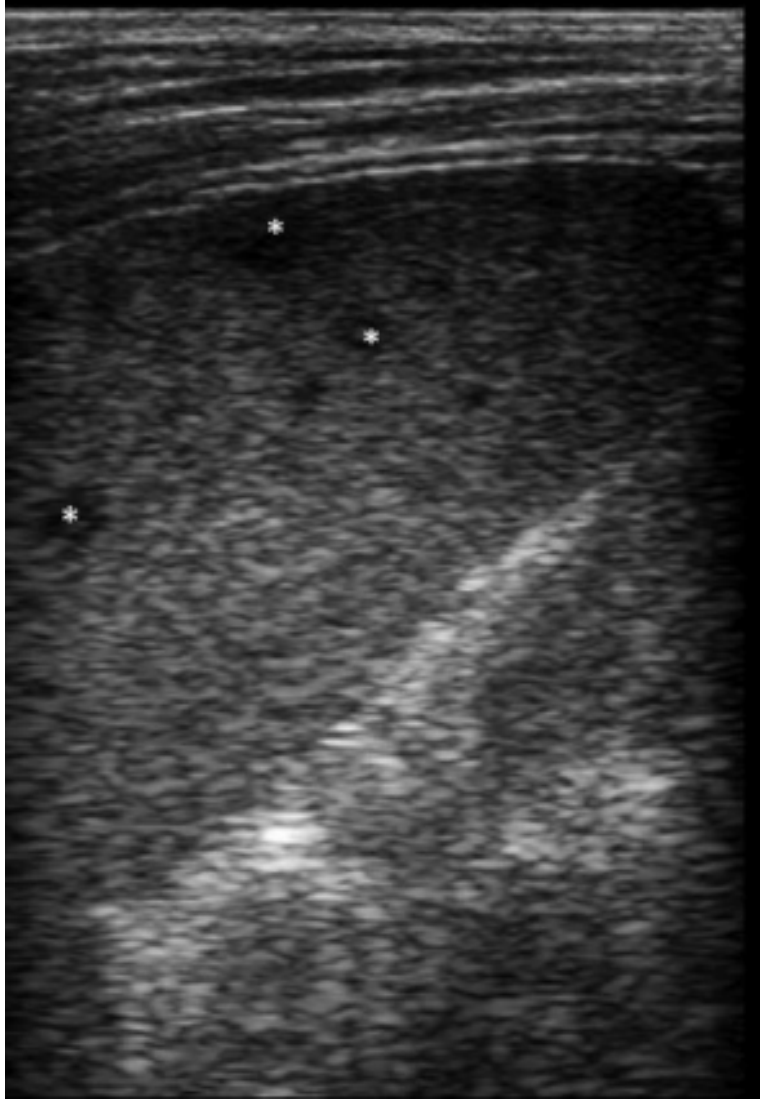
Diagnosticados Clínicamente

Ecografía Abdominal

64% linfadenopatía abdominal sugestiva de TB
44% micro-abscesos esplénicos

36% linfadenopatía abdominal sugestiva de TB
13% micro-abscesos esplénicos

Diagnostico Ecográfico



Splenic microabscesses (*) in a 12-year-old HIV-infected boy.



Multiple enlarged lymph nodes in the peri-pancreatic region in a 10-year-old HIV-uninfected girl. LN indicates lymph node.

- ❑ **Tuberculosis confirmada**
Confirmación bacteriológica obtenida

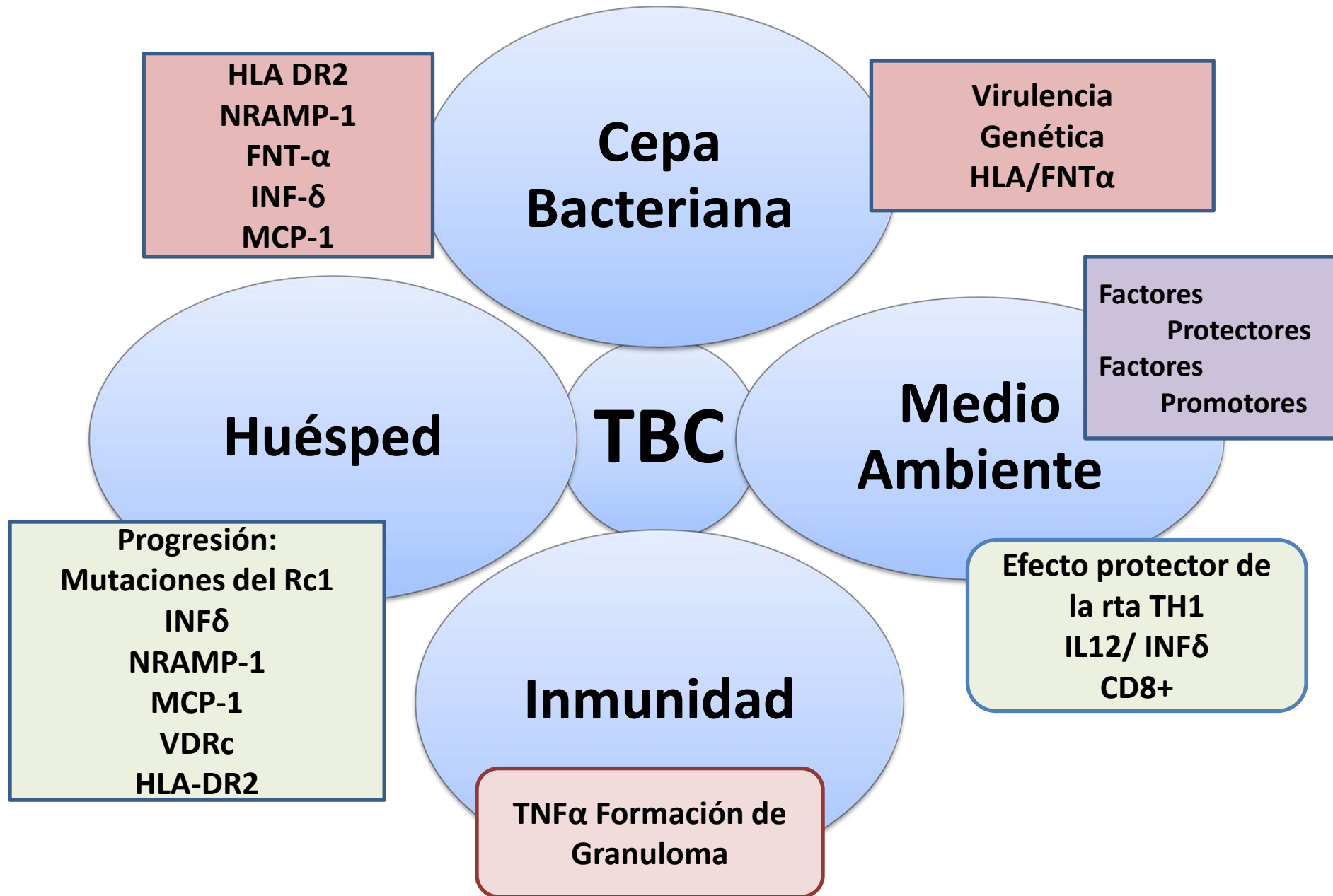
- ❑ **Tuberculosis no confirmada (antes probable y posible)**
Confirmación bacteriológica NO obtenida Y al menos 2/4 de :
 - Síntomas / signos sugestivos de tuberculosis
 - Rx Tx compatible con tuberculosis
 - contacto con un foco tbc o evidencia inmunológica de infección M.TB
 - Respuesta positiva al tratamiento de la tuberculosis

- ❑ **Tuberculosis poco probable**
Confirmación bacteriológica NO obtenida Y
Criterios para la "tuberculosis no confirmada" NO cumplidos



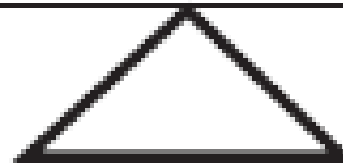
¿Por que es tan dificultoso el diagnostico en el niño y el Adolescente?





Pathogen

Host Immunity



Dynamic balance

Pathogen

Infecting dose (limited variation)

Virulence/drug resistance

Persistence

*Preferential growth in the lung apices

Host Immunity

Innate Immunity

Acquired Immunity

Local defenses

*Immune immaturity <3 yr

*Pronounced lymphadenopathy <5 yr

*Excessive tissue necrosis >10 yr

S O Ñ I N

- Generalmente de contacto intradomiciliario
- Escasa signo sintomatología
- Paucibacilar
- Síntomas compartidos con otras entidades



- Por que existe tanto riesgo de presentar TB en la *Adolescencia?*

VULNERABILIDAD SOCIAL

- Grandes cambios Biológicos
- Embarazos a temprana edad
- El medio en el cual se identifican
- Culturas y Subculturas
- VIH
- Abuso de Sustancias
 - Alcohol
 - Tabaco
 - Marihuana
 - Paco

Abandonos del Tratamiento



TB MDR/XDR



www.hiren.info

• **Iniciamos Tratamiento?**

Tratamiento TB MDR

- ✓ No utilizar fármacos que tengan resistencia cruzada:
- ✓ Rifamicinas: Rifampicina, Rifabutina, Rifapentina, Rifalazil
- ✓ Quinolonas: resistencia cruzada in vitro, es variable, no se observa en las de última generación
- ✓ Aminoglucósidos: generalmente Kanamicina y Amikacina

*Francis J Curry. National Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2008: Drug resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians, Secon Edition

*Almuddin, Zumla and H. Simon Schaaf. Tuberculosis. Clinic in Chest Medicine. December 2009-vol 30-number 4

*Grupo de trabajo en Tuberculosis Farmacorresistente de la Asociacion Latinoamericana del Torax (ALAT). Guías Latinoamericanas de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis farmacorresistentes.

*Caminero J. Tratamiento de la Tuberculosis resistente a múltiples fármacos y pacientes en retratamiento. European Respiratory Journal; 2005;vol 6, num 3: 217-225

Debemos iniciar tratamiento en ausencia de confirmación Bacteriológica:

- Contacto cercano de caso MDR
- Contacto cercano de paciente que fallece por TB durante el tratamiento con sospecha de MDR
- Contacto cercano de caso índice con fracaso terapéutico
- Contacto cercano con Tratamiento previo con drogas de 2 línea

James A Seddon, Anneke C Hesselning, Peter Godfrey-Faussett, H Simon Schaaf. High treatment success in children treated for multidrug-resistant tuberculosis: an observational cohort study. *Thorax* 2014;69:471–477. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-203900

Navaneetha Pandian Poorana Ganga Devi & Soumya Swaminathan. Drug-Resistant Tuberculosis: Pediatric Guidelines. *Curr Infect Dis Rep* (2013) 15:356–363 DOI 10.1007/s11908-013-0363-z

Fármacos Antituberculosos de 2° Línea

Fluoroquinolonas-Grupo A

Fármaco	Dosis Diaria	Efectos Adversos	Interacciones
Ciprofloxacina	Vía Oral 500-750 mg/día x2	Dolor Abdominal, Diarrea, Ruptura de tendón, (raramente)	Disminuye su concentración con antiácidos, calcio, zinc, hierro, prod. lácteos
Ofloxacina Comp. 200/400 mg	Vía Oral 20 mg/kg/día	Dolor Abdominal, Diarrea, Ruptura de tendón, (raramente)	Disminuye su concentración con antiácidos, calcio, zinc, hierro, prod. lácteos

Fármacos Antituberculosos de 2° Línea

Fluoroquinolonas-Grupo A

Fármaco	Dosis Diaria	Efectos Adversos	Interacciones
Levofloxacin Comp. 250/500 mg	Vía Oral >5 años: 10 mg/kg/día x1 <5 años: 15/20 mg/kg/día x 2 500-1000 mg Comp de 250/500	Dolor Abdominal, Diarrea, Ruptura de tendón, (raramente)	Disminuye su concentración con antiácidos, calcio, zinc, hierro, prod. lácteos
Moxifloxacin Comp. 400 mg	Vía Oral 400 mg/día 10 mg/kg/día	Dolor Abdominal, diarrea, Cefalea, alucinaciones, aumento de las transaminasas, QT prolongado	Con otras drogas que prolongan el QT

Fármacos Antituberculosos de 2° Línea. Inyectables-Grupo

Fármaco	Dosis	Efectos Adversos	Interacciones
Amikacina IV/IM Viales 1 gr	0,75/1 gr/día Max dosis acumulativa 50 gr < 50 kg: 0,75 gr/día > 50 kg: 1 gr/día 15/30 mg/kg/día	daña el nervio óptico y vestibular de manera irreversible, falla renal reversible, rash, Nauseas	no utilizar junto a otras drogas nefro u ototóxicas, no administrar con penicilina en la misma tubuladura
Capreomicina IV/IM Viales 1 gr	0,75/1 gr/día Max dosis acumulativa 50 gr < 50 kg: 0,75 gr/día > 50 kg: 1 gr/día 15/30 mg/kg/día	daña el nervio óptico y vestibular de manera irreversible, falla renal reversible, rash, Nauseas Hipokalemia Hipomagnesemia	no utilizar junto a otras drogas nefro u ototóxicas, no administrar con penicilina en la misma tubuladura
Kanamicina IV/IM Viales 1 gr	0,75/1 gr/día Max dosis acumulativa 50 gr < 50 kg: 0,75 gr/día > 50 kg: 1 gr/día 15/30 mg/kg/día	daña el nervio óptico y vestibular de manera irreversible, falla renal reversible, rash, Nauseas	no utilizar junto a otras drogas nefro u ototóxicas, no administrar con penicilina en la misma tubuladura

Fármacos Antituberculosos de 2° Línea

Administración Oral

Fármaco	Dosis Diaria	Efectos Adversos	Interacciones
Rifabutina	150-450 mg	Anemia, dolor abdominal, coloración naranja/amarronada de líquido orgánicos, uveítis, aumento enzimas hepáticas	Inductor del Citocromo P450
Etionamida Comp. 250 mg	15/20 mg/kg/día x1/2--Aumentar gradualmente Adm. c/ alimentos 750 mg-1 gr	intolerancia gastrointestinal severa, nauseas, vómitos, hepatitis tóxica, alteraciones del SNC.	Riesgo de neurotoxicidad con Cicloserina, aumento transitorio de los niveles de Isoniacida
Protionamida	0,75/1 gr	Intolerancia gastrointestinal severa, nauseas, vómitos, hepatitis tóxica, alteraciones del SNC	Riesgo de neurotoxicidad con Cicloserina, aumento transitorio de los niveles de Isoniacida

Fármacos Antituberculosos de 2° Línea

Administración Oral-Grupo C

Fármaco	Dosis Diaria	Efectos Adversos	Interacciones
Tiacetazona	50 mg x3	Hipersensibilidad, intolerancia gastrointestinal, vértigo, hepatitis.	Agrava la ototoxicidad de los Aminoglucósidos.
Cicloserina Caps 250 mg	250 x 3 Max !000 mg/día 15/20 mg/kg/día	Alteraciones del SNC, ansiedad, confusión, mareos, psicosis, cefaleas.	Agrava los efectos del SNC de H, Et, Prt.
Terizidona	250 x 3 Max !000 mg/día 15/20 mg/kg/día	Alteraciones del SNC, ansiedad, confusión, mareos, psicosis, cefaleas.	Agrava los efectos del SNC de H, Et, Prot.
PAS Acido Para-amino Salicílico	200 mg/kg/día x2/4 Max. 10 gr C/alimentos lácteos 4 gr x3 Granulado 4gr fracc	Intolerancia Gastrointestinal, nauseas, vómitos, diarrea, hipersensibilidad.	Aumenta niveles de H, agrava el riesgo de hepatotoxicidad de Etionamida, disminuye la absorción de digoxina.

Fármacos Antituberculosos

Grupo C

Fármaco	Dosis Diaria	Efectos Adversos	Interacciones
Linezolid Susp 20 mg/ml Comp 600 mg Viales 600 mg	10 mg/kg/día 600 mg/día	Alteraciones gastrointestinales, Cefalea, Trombocitopenia, anemia, neuropatía.	Evitar administrar: buspirone, meperidone, fluoxetina, serotonina
Clofazimina	3-5mg/kg/día 100 mg/día	Ictiosis, alteraciones gastrointestinales, nauseas, vómitos.	Se altera la absorción si se administra antiácidos.

Fármacos Antituberculosos de actividad desconocida y Administración Oral

Fármaco	Dosis Diaria	Efectos Adversos	Interacciones
Amoxicilina/ Clavulánico	80 mg/kg/día x3 125-875 x2 250-500 x3	Alteraciones gastrointestinales, diarrea, rash.	Aumenta el riesgo de rash con Allopurinol, evitar las tetraciclinas.
Meropenem	20/40 mg/kg IV x3 (6000 mg) Administrado con Acido Clavulanico		
Claritromicina	7,5/15 mg/kg/día x2 200 mg x 2 500 mg x2	Alteraciones Gastrointestinales Rash, Hepatitis, QT prolongado, arritmias	Inhibe la CYP3A4 del citocromo 450 Altera la absorcion de la TARV

WHO. Management of MDR-TB : a field guide : a companion document to guidelines for programmatic management of drug-resistant tuberculosis : integrated management of adolescent and adult illness (IMAI). "WHO/HTM/TB/2008.402a". ISBN 978 92 4 154776 5

Fármacos Antituberculosos de actividad desconocida y Administración Oral

Fármaco	Dosis Diaria	Efectos Adversos	Interacciones
Imipenem/ Cilastatina	15/25 mg/kg c/6 hs IV/IM	GI-N V D Flebitis/Tromboflebitis Convulsiones Rash cutáneo	Inductor de las Betalactamasas Disminuye la conc de Ac Valproico No utilizar con ganciclovir
Ertapenem	3 m-12 a: 15mg/kg/dosis cada 12 hs 1 gr perfundir IV en 30 min Viales 1 gr	Nauseas-Diarrea Flebitis Erupcion Cutánea Prurito	Disminuye los niveles séricos de Ac Valproico
Isoniacida Altas dosis	15/20mg/kg/día	Hepatitis Tóxica Neuropatía periférica, intolerancia gastrointestinal	Incrementa los niveles de Fenitoína y Carbamazepina

WHO. Management of MDR-TB : a field guide : a companion document to guidelines for programmatic management of drug-resistant tuberculosis : integrated management of adolescent and adult illness (IMAI). "WHO/HTM/TB/2008.402a". ISBN 978 92 4 154776 5

Nuevos Fármacos Antituberculosos

Fármaco	Dosis Diaria	Efectos Adversos	Interacciones
Bedaquilina	<p>≥33 kg: 400mg diarios por 14 días, Seguido por 200 mg tres veces x semana por 22/24 semanas <33 kg: consultar con el especialista</p> <p>Ingerir con las comidas</p>	<p>Prolongación del QT Controlarlo cada 2 semanas, las primeras 12 semanas</p>	
Delamanid	<p>≥35 kg: 100 mg x 2 20 a 34 kg: 50mg x2 <20 kg: consultar con el especialista</p> <p>Ingerir con las comidas</p>	<p>Nauseas-Vómitos Mareos-Ansiedad Prolongación del QT</p>	

K. Dheda et al. / Clinical management of adults and children with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis Clinical Microbiology and Infection 23 (2017) 131e140

FLAME?? En TB diseminada 6 meses??

Fármaco	Dosis Diaria	Efectos Adversos	Interacciones
Faropenem	30/40 mg/kg c/6 hs IV/IM En 3/4 tomas diarias	Nauseas-Diarrea-Dolor Abdominal Rashes-Cefalea Sudoración Dolor Muscular	Valproato Furosemida Monitorear función renal
Linezolid Susp 20 mg/ml Comp 600 mg Viales 600 mg	10 mg/kg/día-1 vez x día 15 mg/kg/día en neonatos hasta 28 días de vida-3 meses 600 mg/día	Alteraciones gastrointestinales, Cefalea, Trombocitopenia, anemia, neuropatía.	Evitar administrar: buspirone, meperidone, fluoxetina, serotonina
Moxifloxacina Comp. 400 mg	Vía Oral 400 mg/día 20 mg/kg/día 25 mg/kg/día neonatos	Dolor Abdominal, diarrea, Cefalea, alucinaciones, aumento de las transaminasas, QT prolongado	Con otras drogas que prolongan el QT

Panel 4: WHO categorisation⁶⁸ of second-line antituberculosis drugs recommended for the treatment of rifampicin-resistant and multidrug-resistant tuberculosis

Group A: fluoroquinolones*

- Levofloxacin
- Moxifloxacin
- Gatifloxacin

Group B: second-line injectable agents

- Amikacin
- Capreomycin
- Kanamycin
- Streptomycin†

Group C: other core second-line agents*

- Ethionamide or prothionamide
- Cycloserine or terizidone
- Linezolid
- Clofazimine

Group D: add-on agents (not part of the core multidrug-resistant tuberculosis regimen)

D1

- Pyrazinamide
- Ethambutol
- High-dose isoniazid

D2

- Bedaquiline
- Delamanid

D3

- Para-aminosalicylic acid
- Imipenem plus cilastatin‡
- Meropenem‡
- Amoxicillin plus clavulanate‡
- Thioacetazone§

Dosis Recomendadas de las Drogas de 2 línea en Niños

Panel 7: Recommended dosing of second-line drugs in children, with maximum daily dose in brackets

Pyrazinamide

- 30–40 mg/kg per day (2000 mg)

Kanamycin, amikacin, or capreomycin

- 15–20 mg/kg per day (1000 mg)

Levofloxacin

- 15–20 mg/kg per day (1000 mg)

Moxifloxacin

- 10 mg/kg per day (400 mg)

Ethionamide or prothionamide

- 15–20 mg/kg per day (1000 mg)

Cycloserine or terizidone

- 15–20 mg/kg per day (750 mg)

Para-aminosalicylic acid

- 150–200 mg/kg per day (12 g)

Clofazimine

- 2–3 mg/kg per day (100 mg)

Linezolid

- In children 10 years or older: 10 mg/kg per day (600 mg)
- In children younger than 10 years: 10 mg/kg twice daily (600 mg)

Delamanid

- Weight of 35 kg or more: 100 mg twice daily
- Weight of 20–34 kg: 50 mg twice daily
- Weight of less than 20 kg: consult with expert

Bedaquiline

- Weight of 33 kg or more: 400 mg daily for 14 days followed by 200 mg three times a week for 22 weeks
- Weight of less than 33 kg: consult with expert

Amoxicillin plus clavulanate

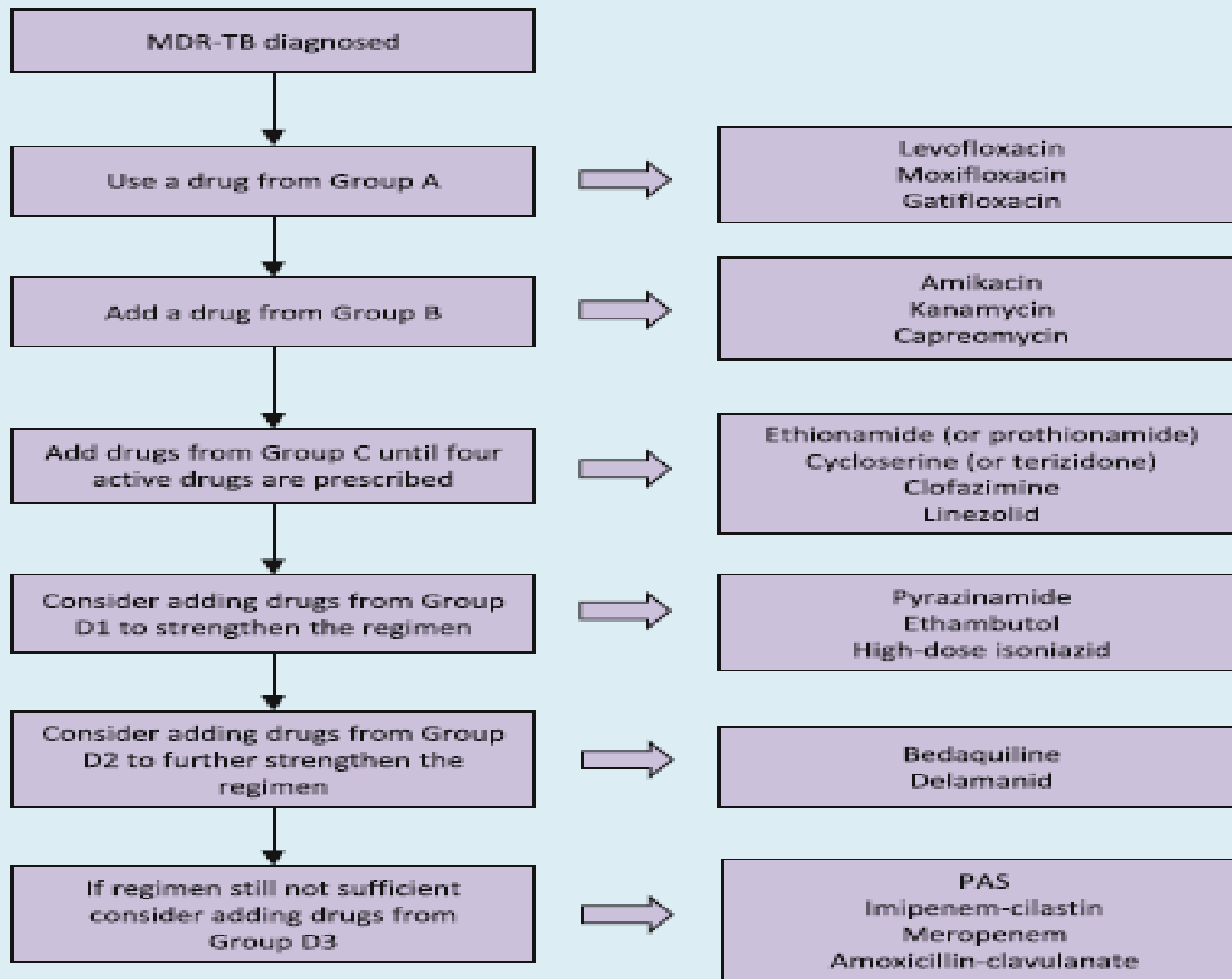
- 80 mg/kg of amoxicillin component divided into two doses (4000 mg amoxicillin plus 500 mg clavulanate)

Meropenem*

- 20–40 mg/kg intravenously every 8 h (6000 mg)

* Meropenem is only to be used in combination with amoxicillin plus clavulanate.





- En enfermedades no muy severas puede reducirse la duración del tratamiento a 12/15 meses
- También pueden realizarse los nuevos regímenes de 9/12 meses
- Esto se puede realizar en aquellos sin tratamiento previo, habiendo excluido resistencia a Quinolonas e inyectables de 2 línea o es altamente improbable
- Es importante el monitoreo de las reacciones adversas
- En pacientes VIH debe iniciarse TARV lo mas rápido posible, independientemente del numero de CD4
- Lo mas recomendado es en las primeras 8 semanas de tratamiento

K. Dheda et al. / Clinical management of adults and children with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis *Clinical Microbiology and Infection* 23 (2017) 131e140

Keerta Dheda et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis and management of multidrug-resistant, and incurable tuberculosis. *The Lancet Resp Med*.vol 5.april 2017

WHO. Management of MDR-TB : a field guide : a companion document to guidelines for programmatic management of drug-resistant tuberculosis : integrated management of adolescent and adult illness (IMAI). "WHO/HTM/TB/2008.402a". ISBN 978 92 4 154776 5

Stephanie Thee, et al. Pharmacokinetics and Safety of Moxifloxacin in Children With Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*® 2015;60(4):549–56

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Tratamientos Adultos Totales	671	754	662	451	444	432	415	456	363	105
Tratamientos Pediátricos Totales	40	70	33	37	37	36	30	49	52	20
Tratamientos MR/XDR Adultos	15	15	11	8	16	17	23	27	35	4
Tratamientos MR/XDR Pediátricos	0	1	0	0	1	6	2	6	12	1
Perdida de seguimiento Pediátricos	10	16	6	5	0	1? Pase	1 Recuperos	1 rados	0	0?
Porcentaje De Abandonos Pediátricos	25%	22%	18%	13%	0%	2,7%	3,3%	2%	0%	0%?



Instituto Vaccarezza





SAP

SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRÍA



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas



sandrainwentarz@yahoo.com.ar

sandra@inwentarz.com.ar