Actualización en Pediatría

Actualización en TUBERCULOSIS

José T. Ramos
Servicio de Pediatría
Hospital Clínico San Carlos
5 de Febrero de 2016

13º curso actualización pediatría 2016

Presentación

- Objetivos
- Introducción
- Definiciones
- Epidemiología
- Clínica
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Resumen

13º curso actualización pediatría
fPS Fundación Pediatría y Salud
AEPap 2016

Objetivos

1. Divulgar la epidemiología de TB en niños
2. Descripción de formas clínicas de presentación de TB en niños
3. Ayuda en la interpretación de diagnóstico de TB
4. Discusión sobre utilidad de estrategias de prevención de TB y detección precoz
5. Actualización de tratamiento de TB en niños en nuestro medio

Introducción

- La tuberculosis (TB)es una enfermedad antigua: signos de TB ósea en momias del viejo mundo
- La tuberculosis es causada por el complejo Mycobacterium tuberculosis:

  Mycobacterium tuberculosis

  Mycobacterium bovis

  Mycobacterium africanum

  Mycobacterium microti y

  Mycobacterium canetti
- Aumento en la prevalencia/incidencia mundial: VIH
- Aumento en la prevalencia de resistencias

Introducción

- TB: impacto muy importante en la salud mundial
  - Prevalencia
  - Gravedad, más en < 4 años e Inmunodeprimidos
  - Fácil diseminación
- Dificultad de diagnóstico, más en niños
  - Latencia prolongada
  - Sintomatología inespecífica
  - Baja sensibilidad microbiológica
- Dificultad de tratamiento
  - Tratamientos prolongados; falta de formulación pediátrica
  - Resistencias

Definiciones

- Mantoux: prueba de la tuberculina
- IGRA (IF-γ release assay: prueba de liberación de IF-γ)
  - indica posible infección por *M. tuberculosis*
- Contacto o exposición a TB
  - Aquél que se produce en persona con enfermedad TB contagiosa: (Mantoux/IGRAs, Rx tórax y clínica negativos)
- Infección tuberculosa latente
  - Individuo asintomático con Mantoux o IGRA(+), clínica y Rx tórax (-)
- Enfermedad tuberculosa
  - Infección tuberculosa con clínica y/o Rx tórax positivos
- TB multirresistente (Multiply drug-resistant o MDR)
  - Resistente, al menos, a INH y RFP
  - TBC extremadamente resistente o XDR:

TBC MDR + Resistencia > 1 FQ + al menos 1 fármaco 2ª línea

AAP. Committe of Infectious Diseases Red Book. 2015

Epidemiología global de TB

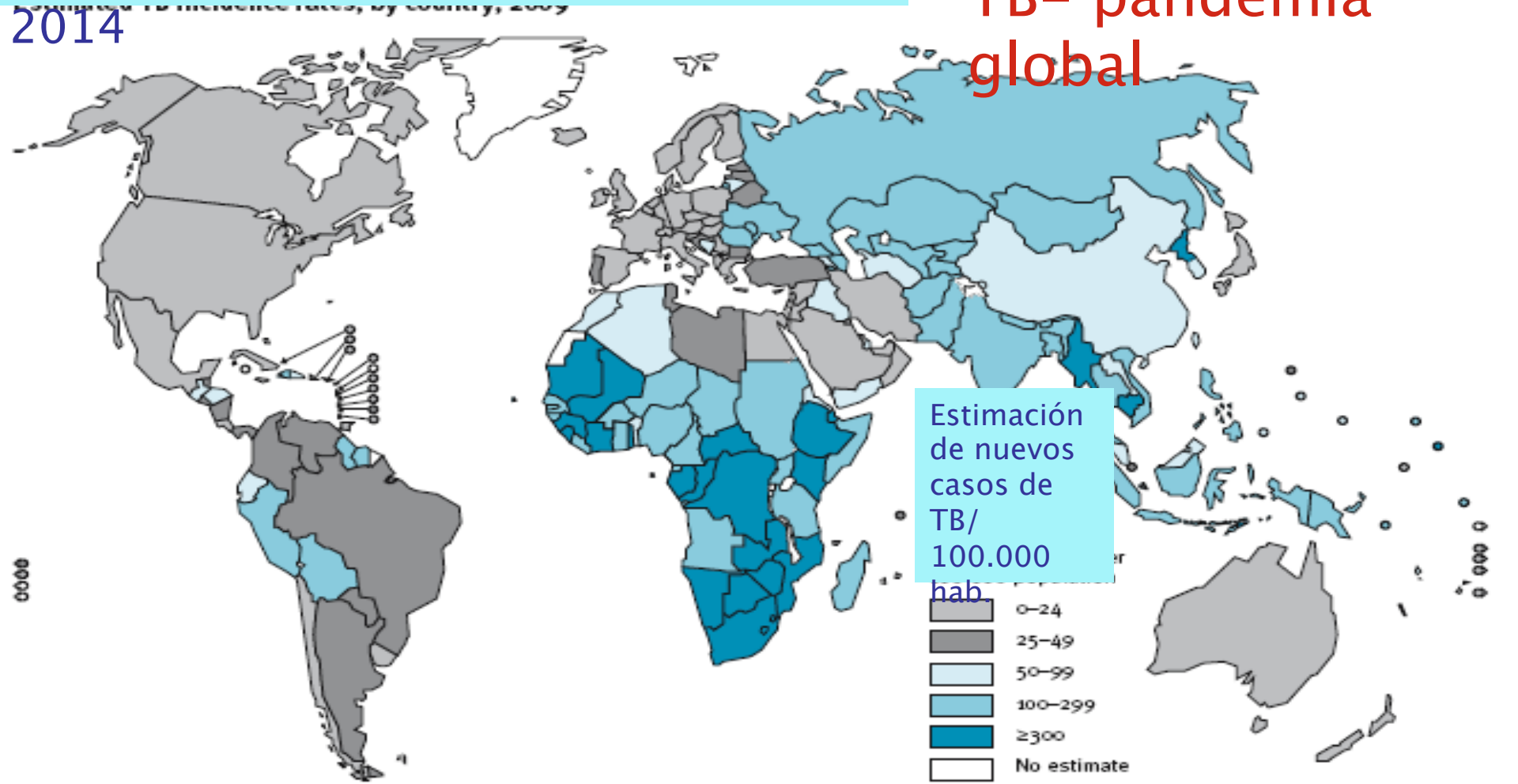
- En 2014: 9.6 x 10^6 casos en el mundo: Incidencia 139 / 100.000 habs.
- Globalmente 1/6 de nuevos diagnósticos de TB son VIH (+)
"2 enfermedades-un paciente": estrategia de control OMS TB/VIH
- La TB infantil representa entre un 9,6% y 11% de todos los nuevos casos
- 2014: 1.6 x 10^6. 2ª causa de mortalidad de etiología infecciosa en mundo
- 86 % de los casos ocurren en Asia y Africa

• Europa gran variabilidad entre países

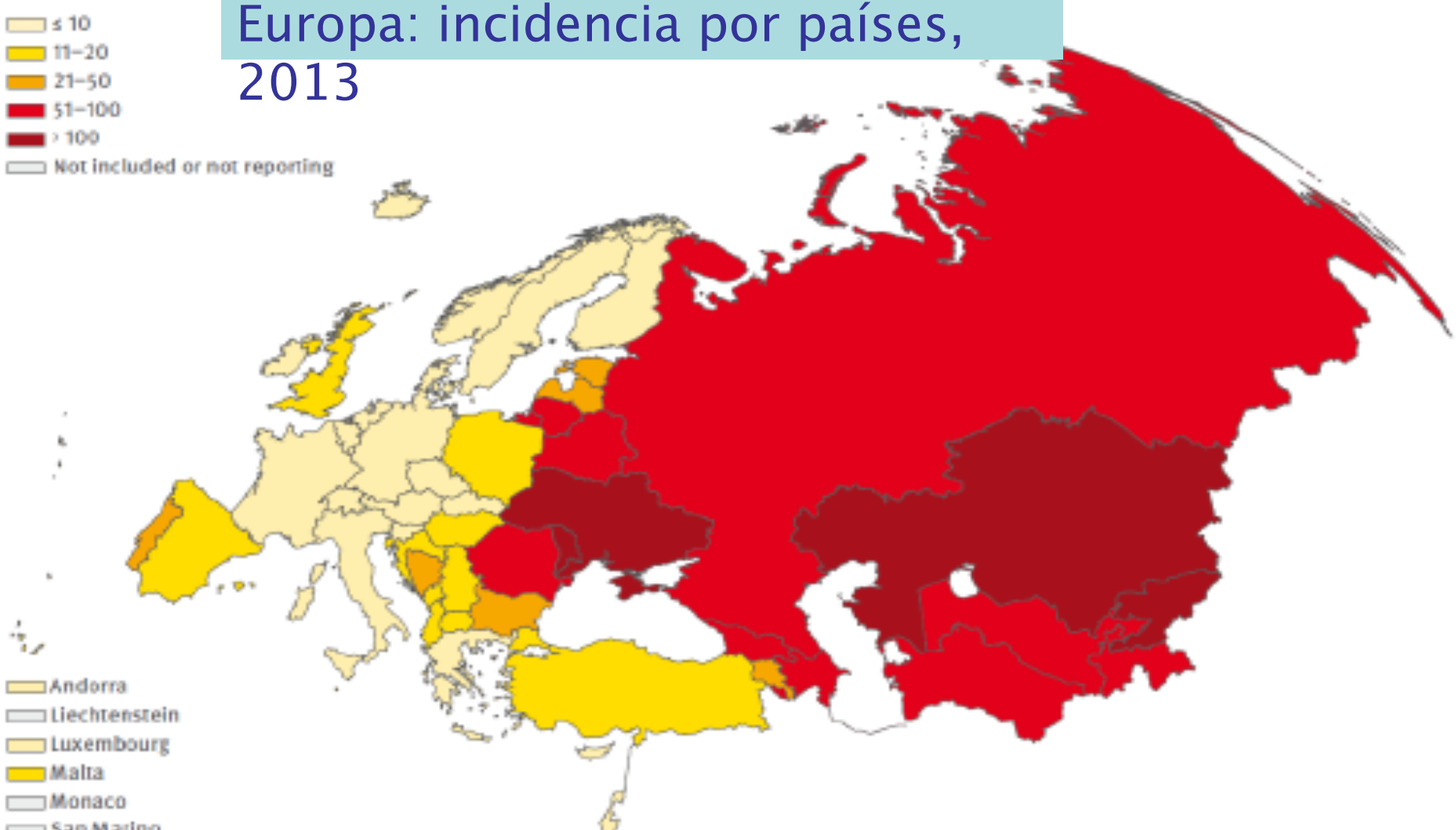
• Europa: prevalencia de Resistencia en nuevos Diagnósticos: 14%

Estimación de incidencia por países, 2014

TB- pandemia global



Europa: incidencia por países, 2013

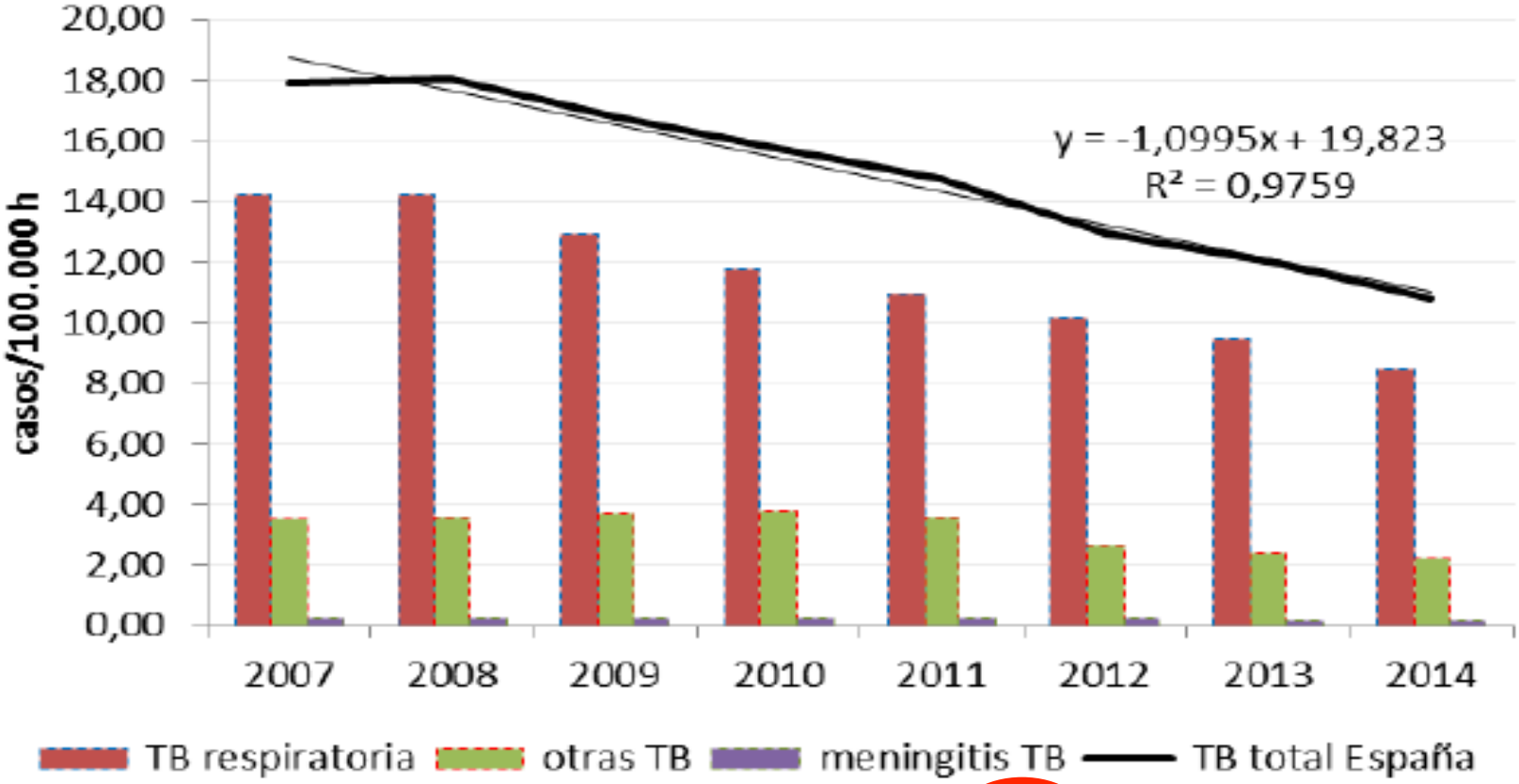


Casos de TB en España (2014)

Nuevos casos	n	%
- Baciloscopia ó Cultivo (+)	3390	68
- Baciloscopia + Cultivo (+)	1668	41
- Extrapulmonar		22 %
Total nuevos	5018 (10.8 x 10^6)	
Total < 15 años	299 (5.9%)	

Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación de tuberculosis en España. Año 2014. Madrid 2015

Figura 1. Evolución de las tasas de incidencia de tuberculosis en total y por categorías de localización. España, 2007-2014.



Disminución de incidencia de un 8% de 2007 a

Figura 2. Tasas de tuberculosis por grupos de edad y sexo. España, 2014.

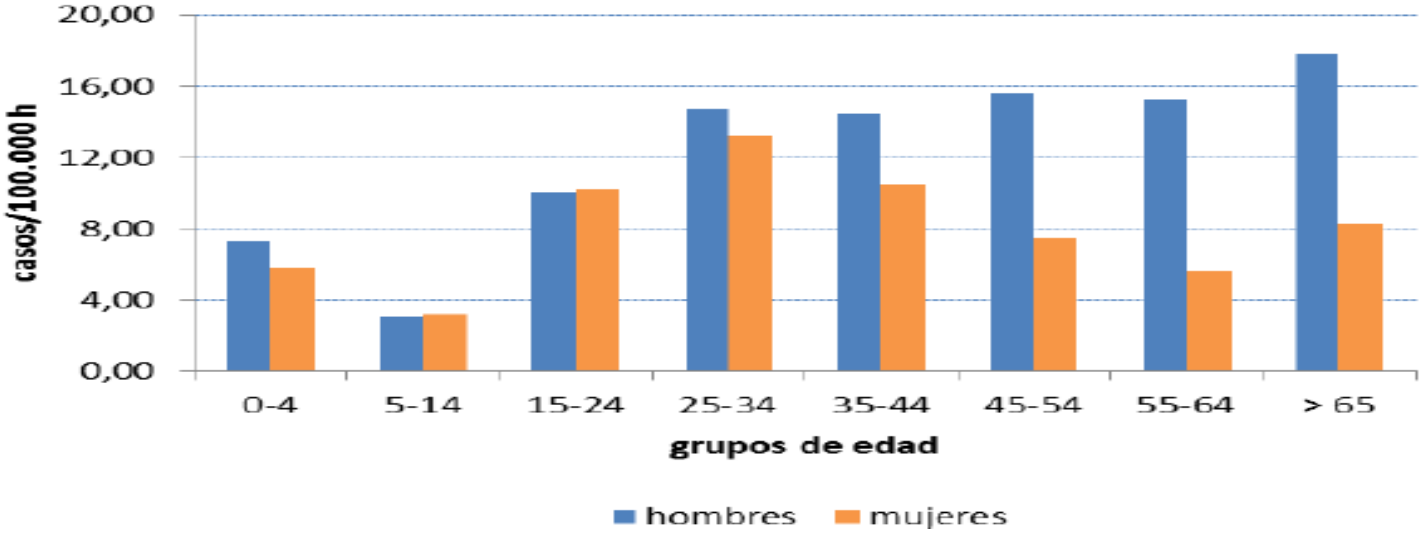


Tabla 2. Tasas de tuberculosis por categoría de declaración y grupo de edad. España,

Grupo edad	TB respiratoria	Meningitis TB	Otras TB	Total
0-4	5,17	0,44	0,96	6,57
5-14	2,37	0,04	0,71	3,13
15-24	8,69	0,11	1,36	10,16
25-34	11,55	0,10	2,35	14,00
35-44	9,73	0,15	2,62	12,50
45-54	9,26	0,08	2,21	11,56
55-64	8,20	0,11	2,05	10,35
> 65	8,78	0,23	3,36	12,37
Total	8,47	0,14	2,19	**10,80**

TB- epidemiología en España

- Descenso en incidencia: 13 CC.AA. (1998) tasa de incidencia: 38,4 casos/100.000 hab., variable entre CC.AA(> Ceuta-Melilla y Galicia)

- Incidencia actual (2014): 10.8 casos/ 100.000 habitantes

- Aumento en la proporción de inmigrantes y TB resistente

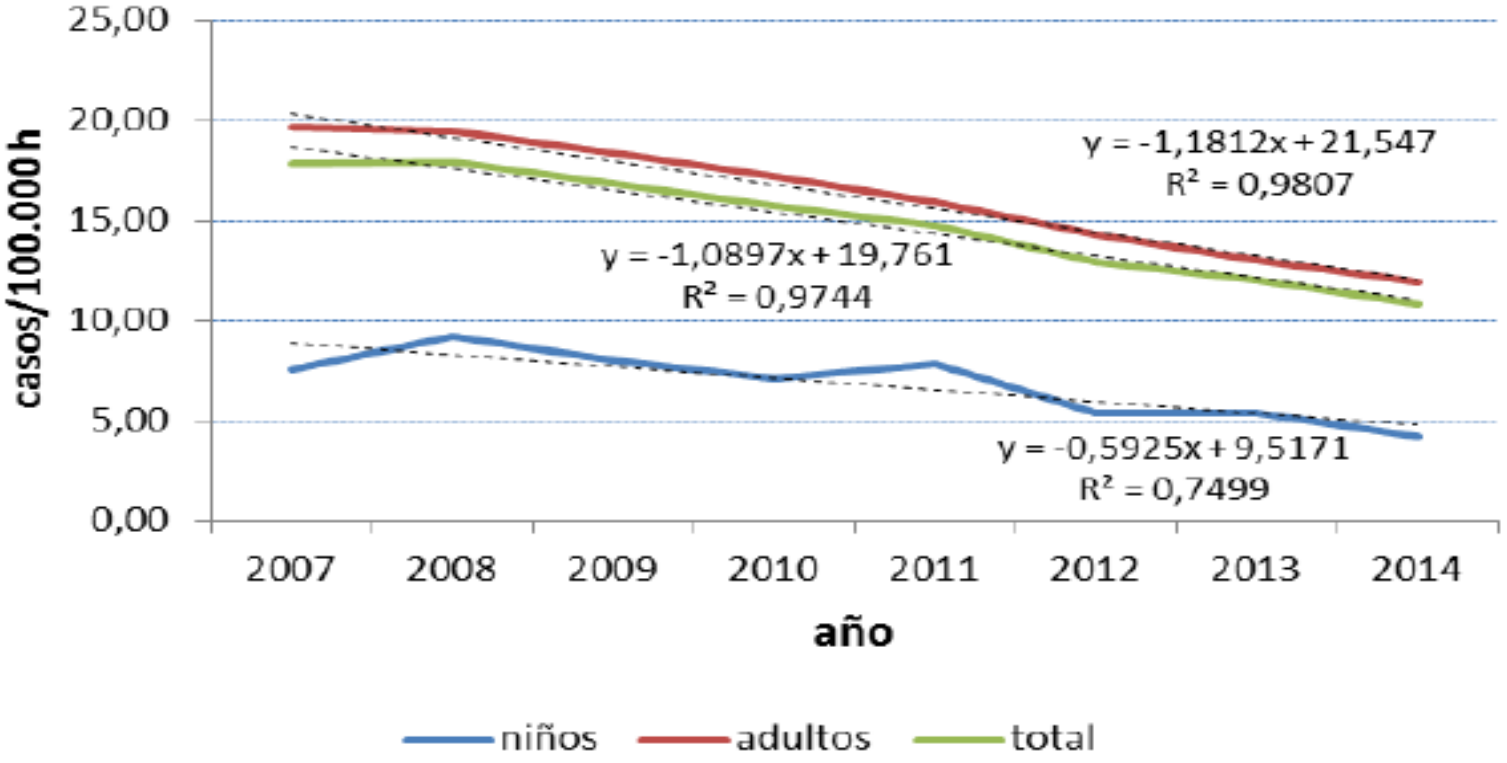
- 3 períodos de la vida asociados con riesgo de progresión:

  Infancia (sobre todo los 4 primeros años de vida),

  Entre los 15 y los 25 años y

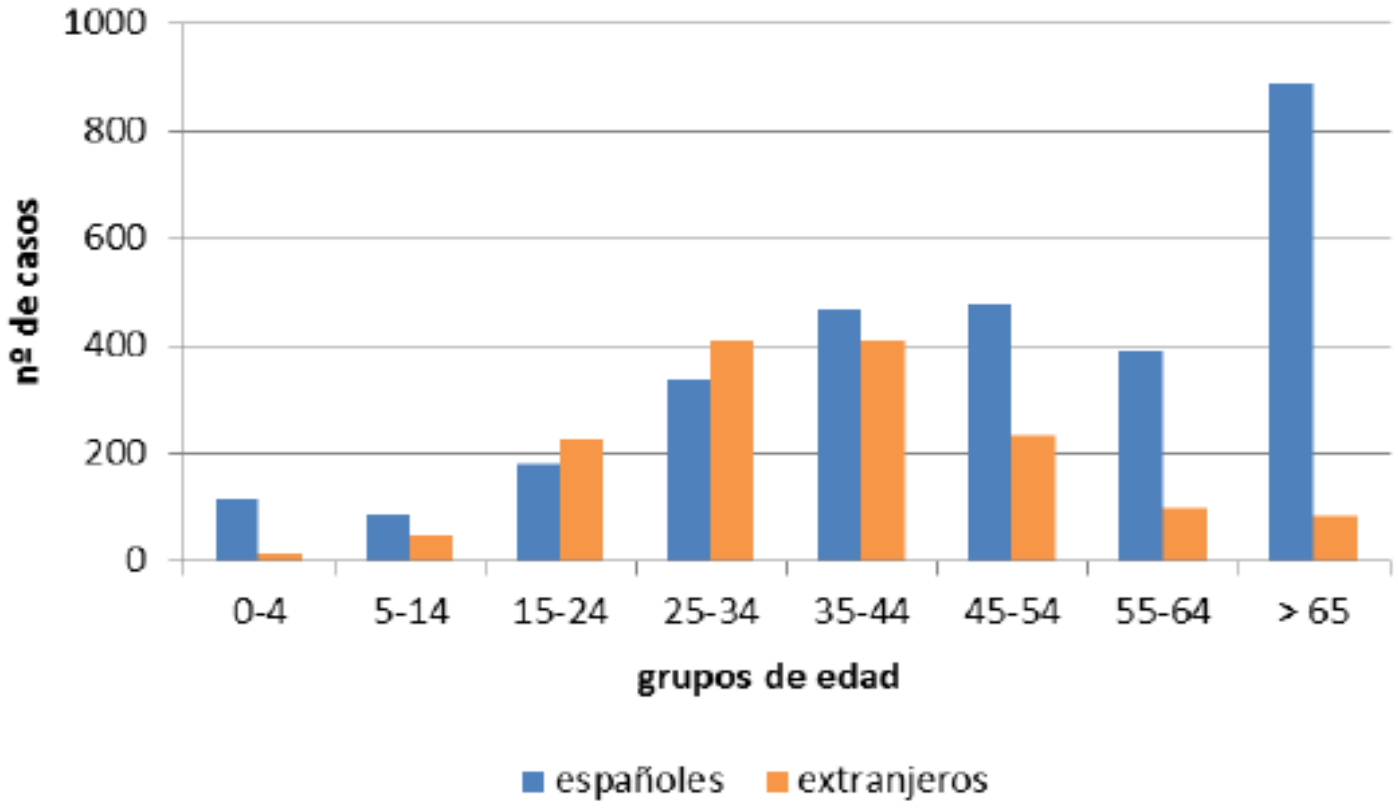
  Edad avanzada.

Figura 4. Evolución de las tasas de tuberculosis en niños (<15 años) y adultos. España, 2007-2014.



Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación de tuberculosis en España. Año 2014. Madrid 2015

Figura 5.Casos de tuberculosis por grupos de edad y país de nacimiento. España, 2014.



Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación de tuberculosis en España. Año 2014. Madrid 2015

Prevalencia de TB-latente en niños en España

Año	lugar	n	edad	prevalencia	autor
1989-90	Murcia	11417	≥6	0.39	Navarro Alonso et al[13]
1990-91	Las Palmas	1951	≥5	0.71	Bello and Gasco[12]
1990-91	Murcia	11502	≥6	0.61	Navarro Alonso et al[13]
1991	Logroño	1250	≥5	1.12	Rodrigo et al[11]
1991-92	Las Palmas	2505	≥5	0.99	Bello and Gasco[12]
1991-92	Murcia	10810	≥6	0.44	Navarro Alonso et al[13]
1992	Albacete	1532	≥5	0.78	Haro et al[8]
1992-93	Las Palmas	2208	≥5	1.18	Bello and Gasco[12]
1994-95	Barcelona	11080	≥5	0.76	Villalbí et al[9]
1997-98	Guadalajara[a]	249	≥5	0.40	Urbina Torija et al[10]
1999	Albacete	1251	≥5	0.72	Haro et al[8]
1999-2000	Madrid	2721	≥5	0.62	Ordobás Gavín et al[6]
2000-01	Girona (Baix Empordà)	683	≥5	0.88	Plaja Roman et al[7]
2001-02	Girona (Baix Empordà)	677	≥5	0.59	Plaja Roman et al[7]
2002-03	Girona (Baix Empordà)	601	≥5	1.16	Plaja Roman et al[7]
2004	Málaga	2117	≥5	1.16	Del Río Camacho

Figura 2

Incidencia anual de tuberculosis según edad y país de origen de los casos. Comunidad de Madrid, 1996-2004

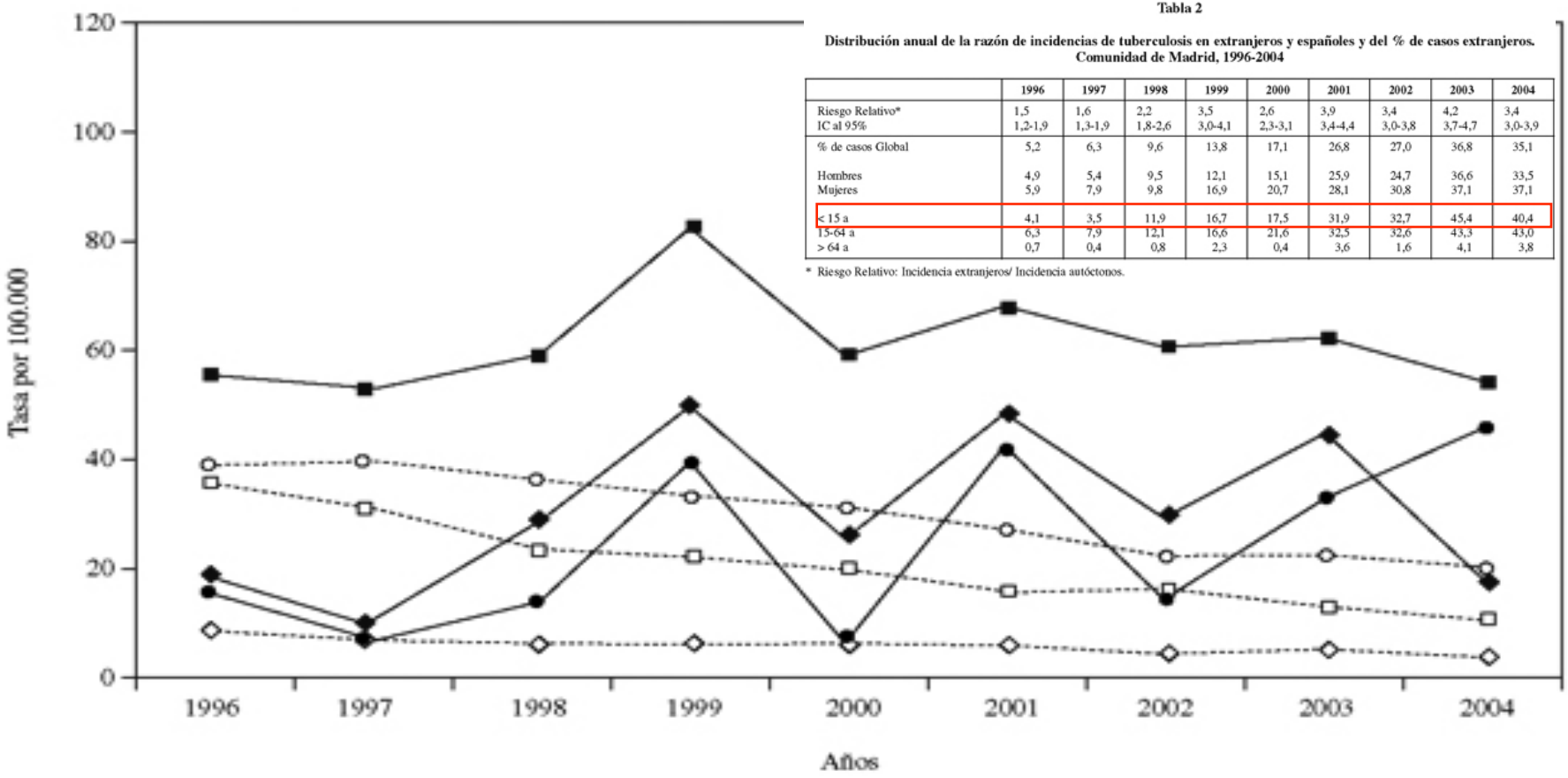


Tabla 2

Distribución anual de la razón de incidencias de tuberculosis en extranjeros y españoles y del % de casos extranjeros. Comunidad de Madrid, 1996-2004

	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Riesgo Relativo* IC al 95%	1,5 1,2-1,9	1,6 1,3-1,9	2,2 1,8-2,6	3,5 3,0-4,1	2,6 2,3-3,1	3,9 3,4-4,4	3,4 3,0-3,8	4,2 3,7-4,7	3,4 3,0-3,9
% de casos Global	5,2	6,3	9,6	13,8	17,1	26,8	27,0	36,8	35,1
Hombres	4,9	5,4	9,5	12,1	15,1	25,9	24,7	36,6	33,5
Mujeres	5,9	7,9	9,8	16,9	20,7	28,1	30,8	37,1	37,1
< 15 a	4,1	3,5	11,9	16,7	17,5	31,9	32,7	45,4	40,4
15-64 a	6,3	7,9	12,1	16,6	21,6	32,5	32,6	43,3	43,0
> 64 a	0,7	0,4	0,8	2,3	0,4	3,6	1,6	4,1	3,8

* Riesgo Relativo: Incidencia extranjeros/ Incidencia autóctonos.

Epidemiología de TB

Caso índice ➔ 8-12 casos secundarios

Caso 2º

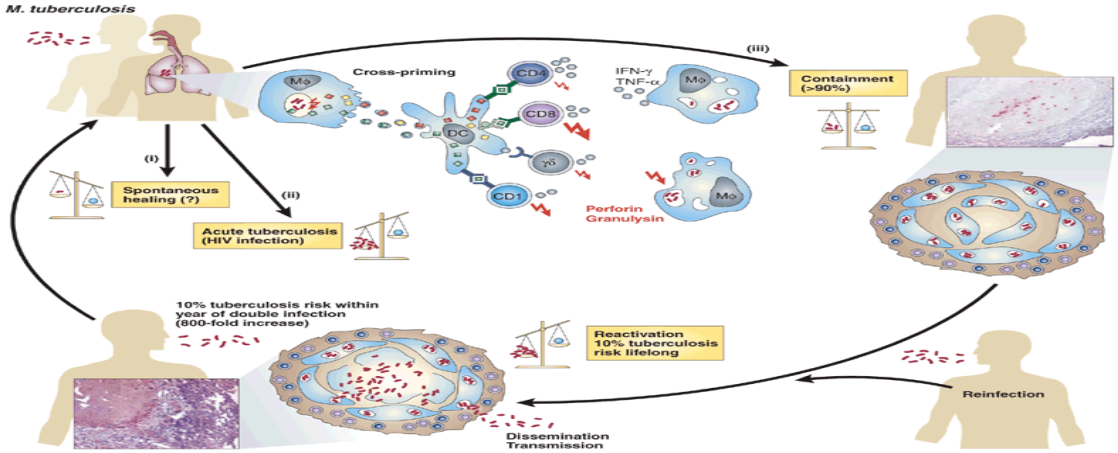
5% primeros 2 años

Dx precoz

5% Resto vida

Enfermedad 10%

TBL 9



Stefan H E Kaufmann
Nature Medicine 11, (2005)

El responsable del diagnóstico, del estudio de contactos de TB y cumplimiento terapéutico, no es el paciente ni sus padres..., es el sistema sanitario

Un diagnóstico de infección o enfermedad tuberculosa en un niño es un evento centinela que representa la transmisión reciente de *M. tuberculosis* en

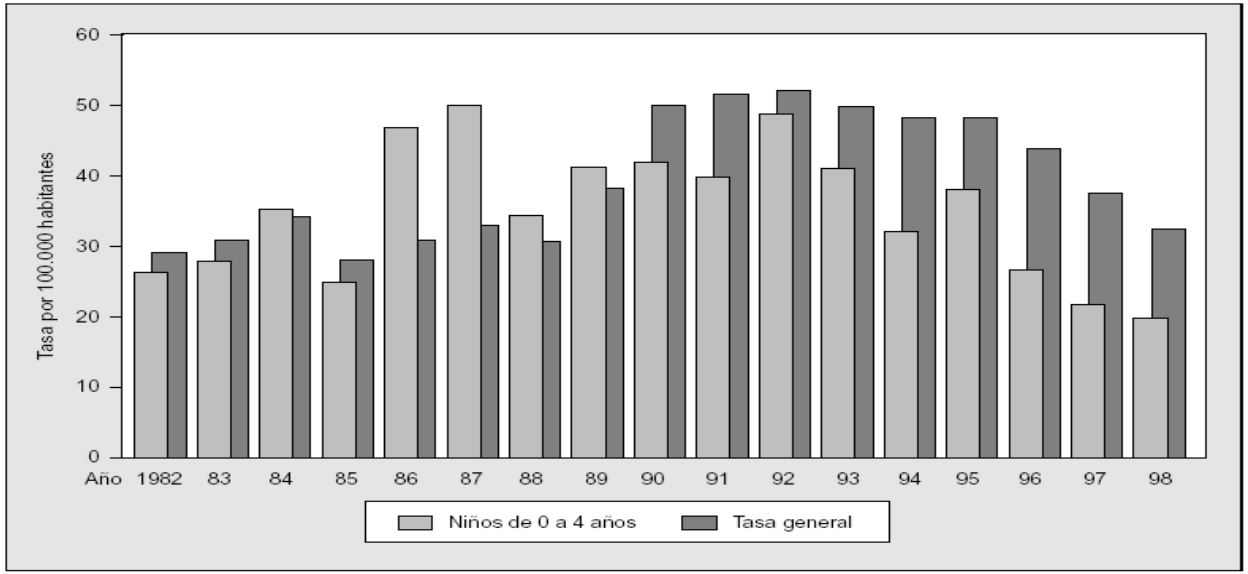


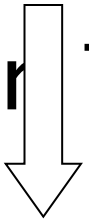
Figura 1. *Incidencia de tuberculosis en Cataluña, 1982-1998.*

An Esp Ped 2000; 53: 449-57

Historia natural de la TB en niños

Exposición a TB sin evidencia de infección

Infección TB latente



Enfermedad TB

Es obligado incluir al niño en uno de estas 3 situaciones.

TB enfermedad: factores de riesgo en niños

- Riesgo de enfermar sin quimioprofilaxis 5-10%
- Mayor riesgo cuanto menor edad
- La mayoría ocurren en los dos primeros años tras el contagio
- Máximo riesgo en inmigrantes: 5 años tras la llegada al país
- Condiciones vida, hacinamiento, falta de higiene, dificultad acceso a servicios salud

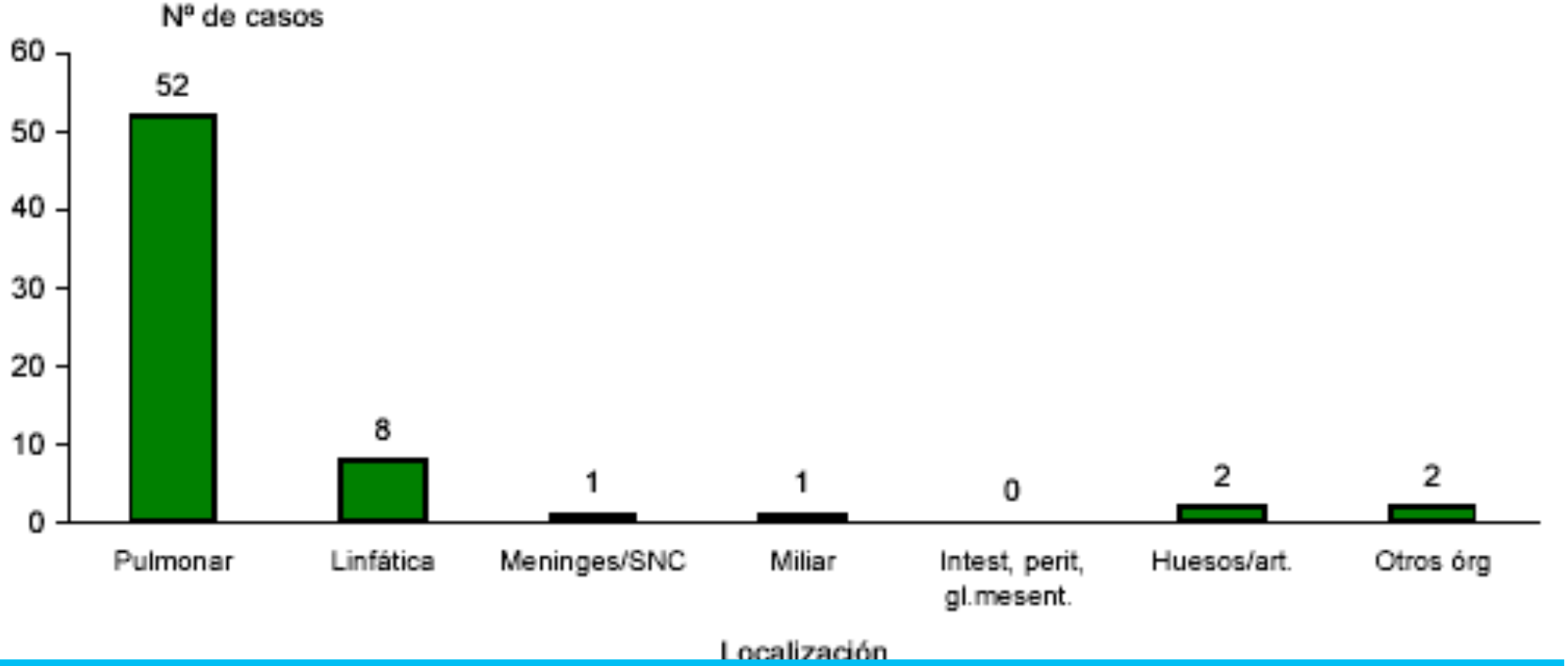
Riesgo de progresión de infección tuberculosa a enferme

Edad en años en primoinfección	Sin enfermedad (%)	Enfermedad (%)	TB miliar o meningitis (%)
< 1	50	30-40	10-20
1-2	75-80	10-20	2-3
2-5	95	5	0.5
5-10	98	2	<0.5
> 10	80-90	10-20	<0.5

Adaptado de Marais BJ. Am J Resp Crit Care Med 2006; 173: 1

Distribución de localización de TB en niños

Distribución de los casos de tuberculosis infantil según la localización anatómica. Registro Regional de Casos de Tuberculosis de la Comunidad de Madrid, 2006.



No olvidar la TB congénita, aunque excepcional

Formas clínicas de TB

- La presentación clínica de la enfermedad TB es muy variable, desde formas asintomáticas hasta formas diseminadas

- La enfermedad puede afectar a cualquier órgano o sistema

- La inmunidad celular es el componente fundamental en la forma de presentación y en riesgo de diseminación

- Mayor riesgo de diseminación a menor edad

- Siempre es necesario un alto grado de sospecha por inespecificidad de síntomas

Formas clínicas de TB

Predominio de TB pulmonar: 3 patrones:

Enfermedad parenquimatosa primaria

Niño: Predominio adenopatía hiliar a condensación

Patrón de atelectasia-condensación

Enfermedad primaria progresiva

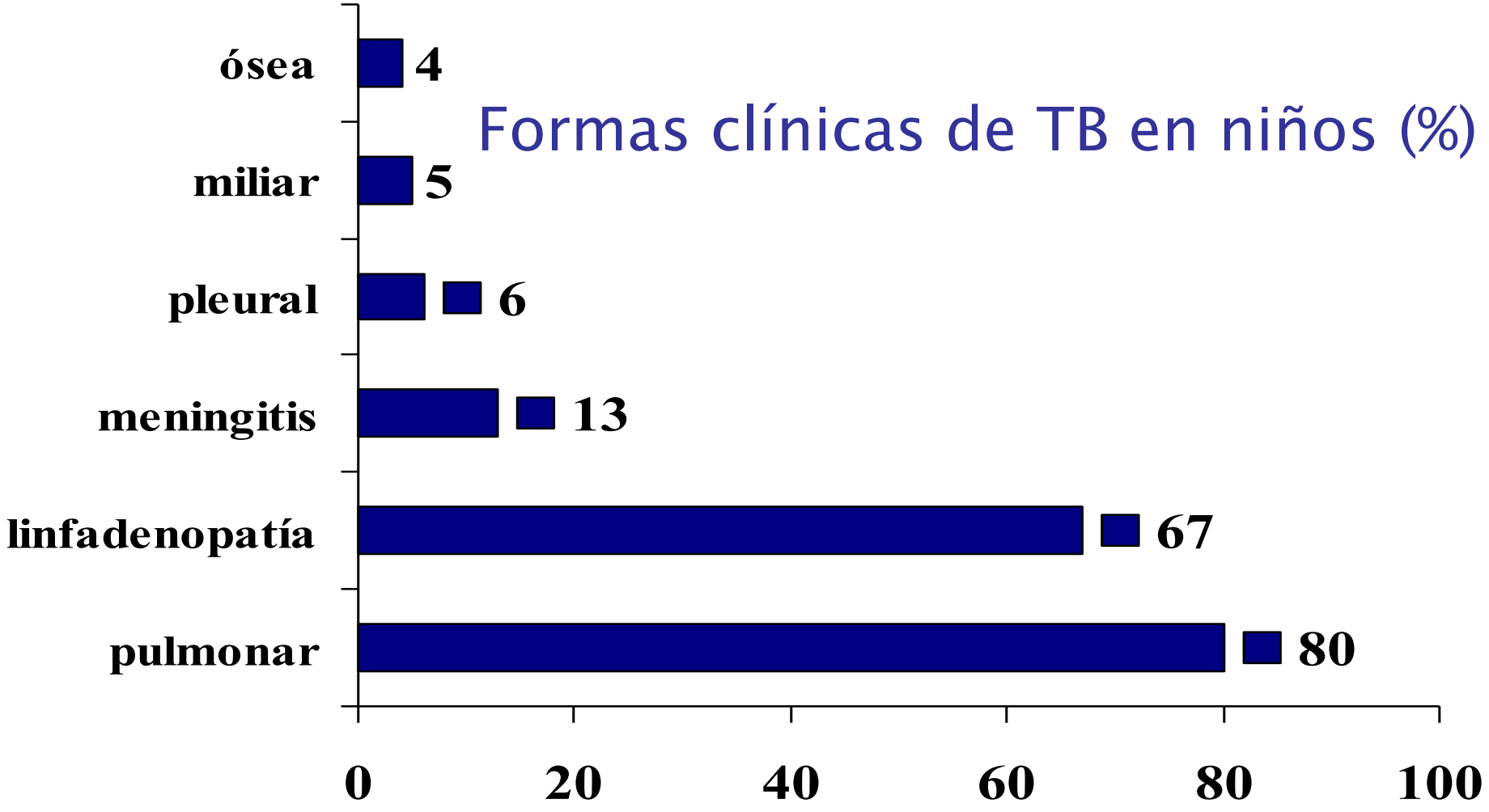
Deficiente contención de infección inicial con destrucción parenquimatosa: cavidad

Enfermedad reactivada

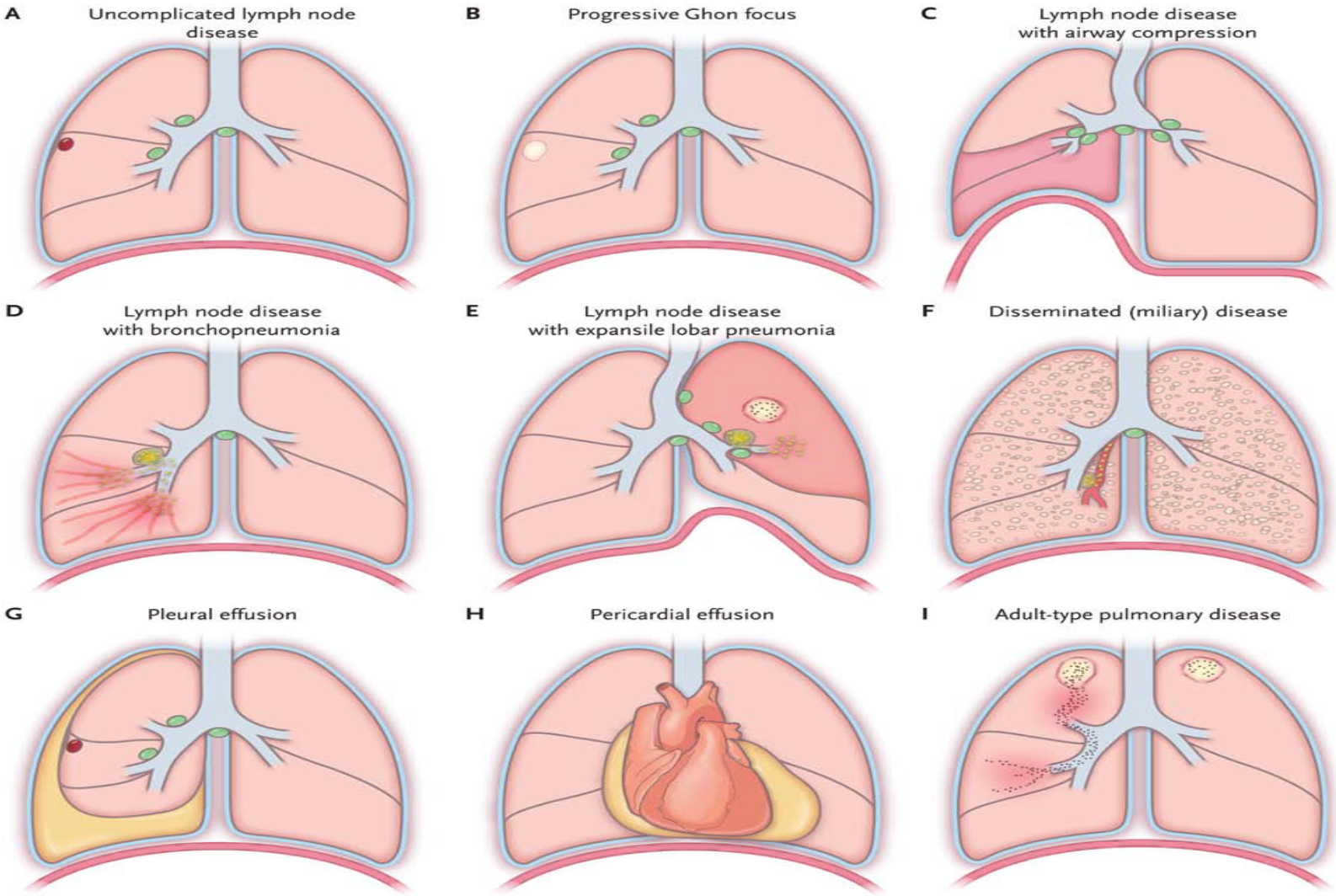
Más frecuente en adolescentes.

Habitualmente síntomas constitucionales

Formas clínicas de TB en niños (%)



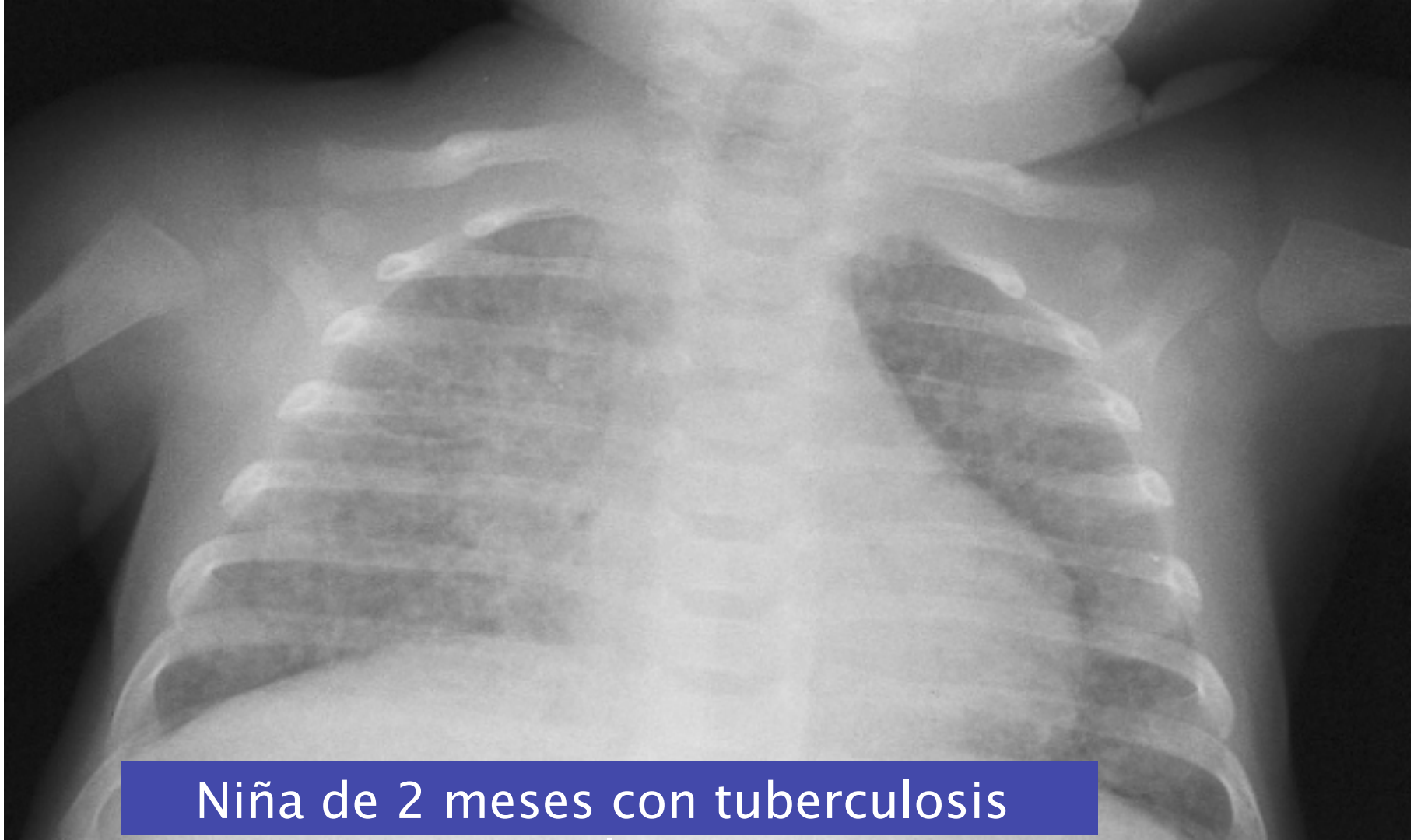
Adaptado de Cruz AT. Pediatrics in Review 2009; 31: 243-255


A
Uncomplicated lymph node disease
B
Progressive Ghon focus
C
Lymph node disease with airway compression
D
Lymph node disease with bronchopneumonia
E
Lymph node disease with expansile lobar pneumonia
F
Disseminated (miliary) disease
G
Pleural effusion
H
Pericardial effusion
I
Adult-type pulmonary disease

Complejo de Ghon con calcificación parenquimatosa e hilar

Niño de 7 años con ensanchamiento mediastínico

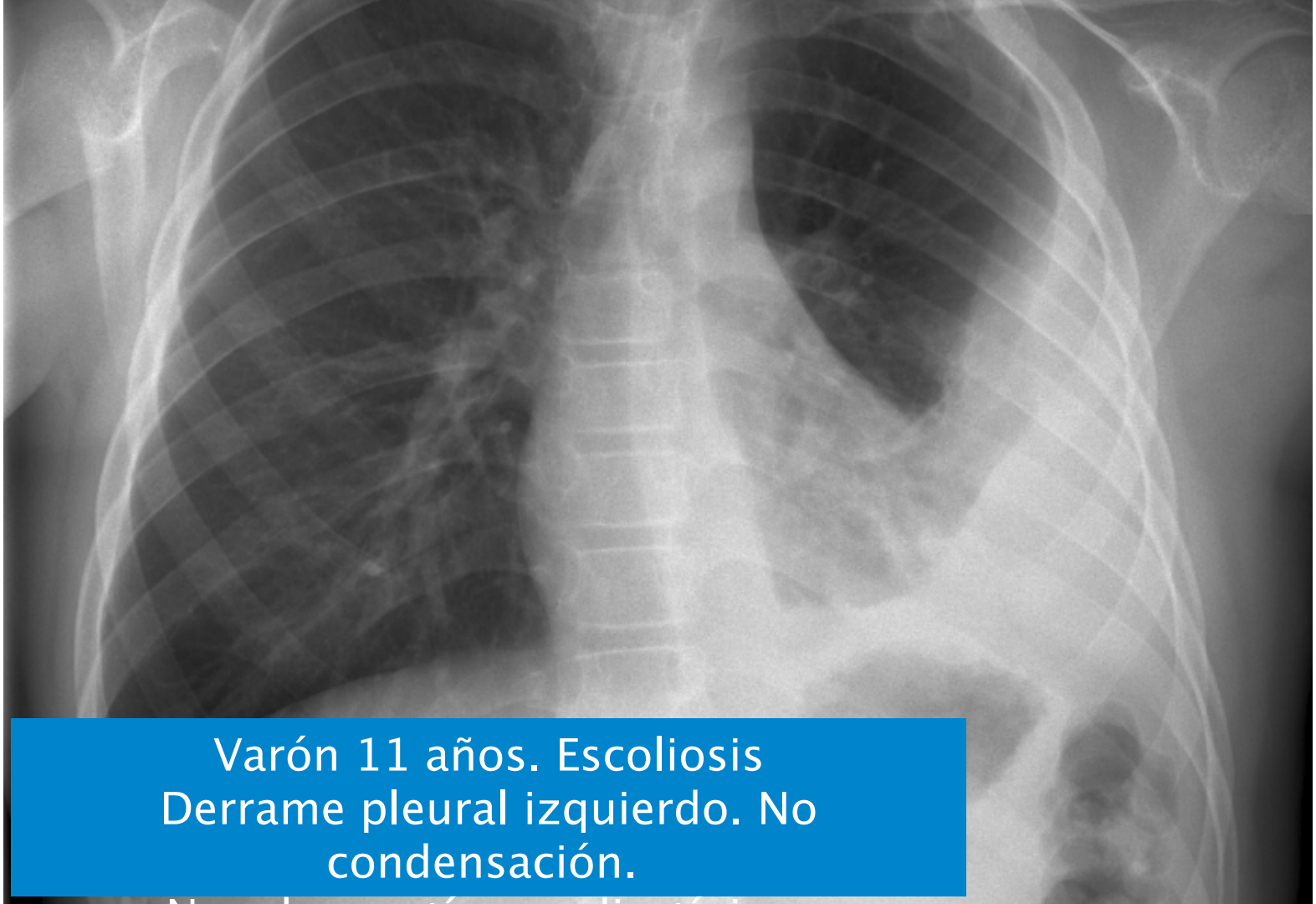
Reacción paradójica con estridor por aumento del tamaño de las adenopatías a las 2 semanas del inicio del tratamiento



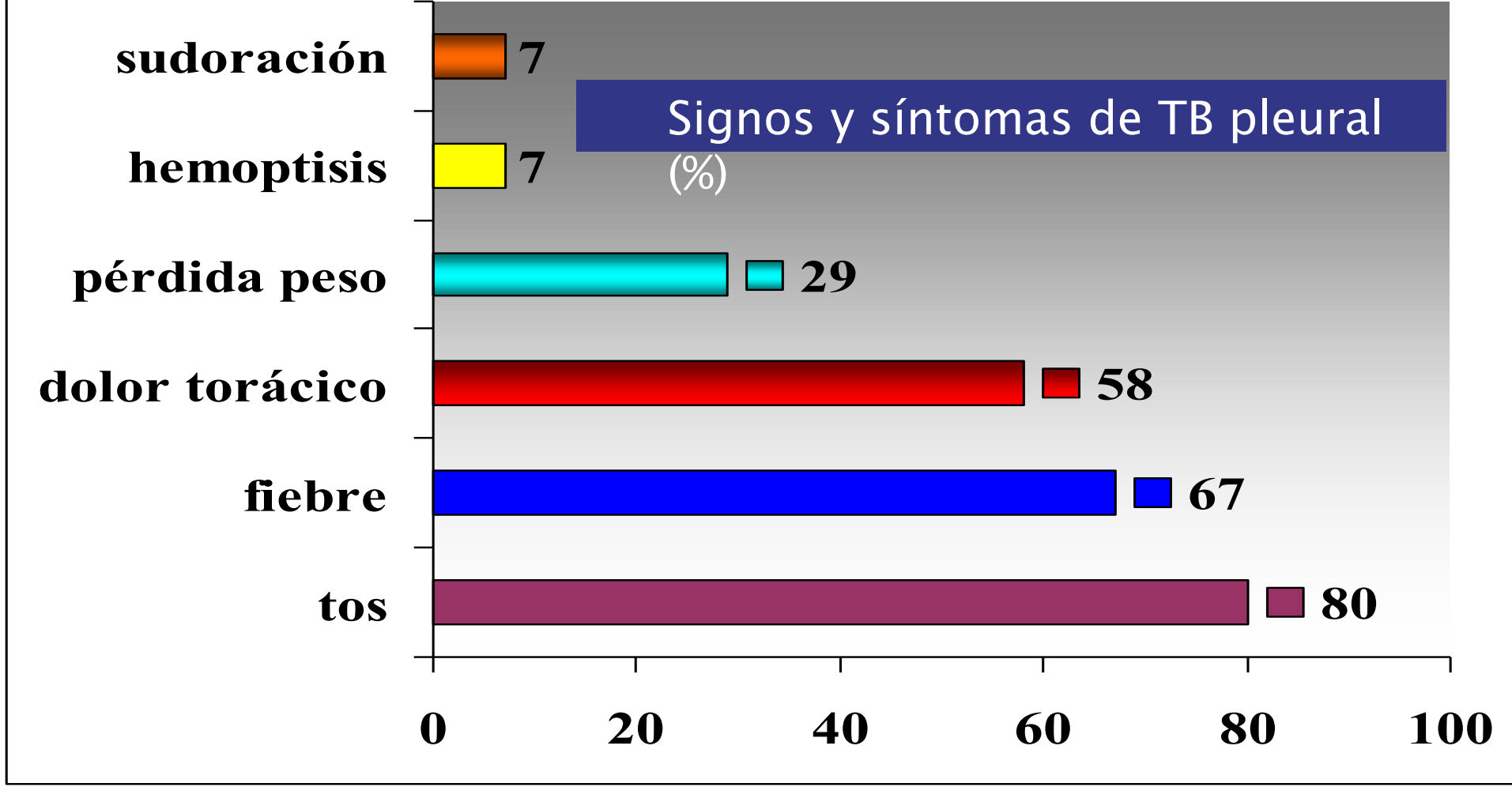
Niña de 2 meses con tuberculosis

Signos y síntomas de la tuberculosis pulmonar en ni

Clínica	Lactantes	Niños	Adolescentes
Fiebre	Frecuente	Infrecuente	Frecuente
Sudoración	Raro	Raro	Infrecuente
Tos	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Tos productiva	Raro	Raro	Raro
Hemoptisis	Nunca	Raro	Raro
Disnea	Frecuente	Raro	Raro
Estertores	Frecuente	Infrecuente	Raro
Sibilancias	Frecuente	Infrecuente	Infrecuente
Hipoventilación	Frecuente	Raro	Infrecuente



Varón 11 años. Escoliosis
Derrame pleural izquierdo. No condensación.



Cruz AT, Pediatr Infect Dis J 2009; 28:981-84

Eritema nodoso en primoinfección tuberculosa

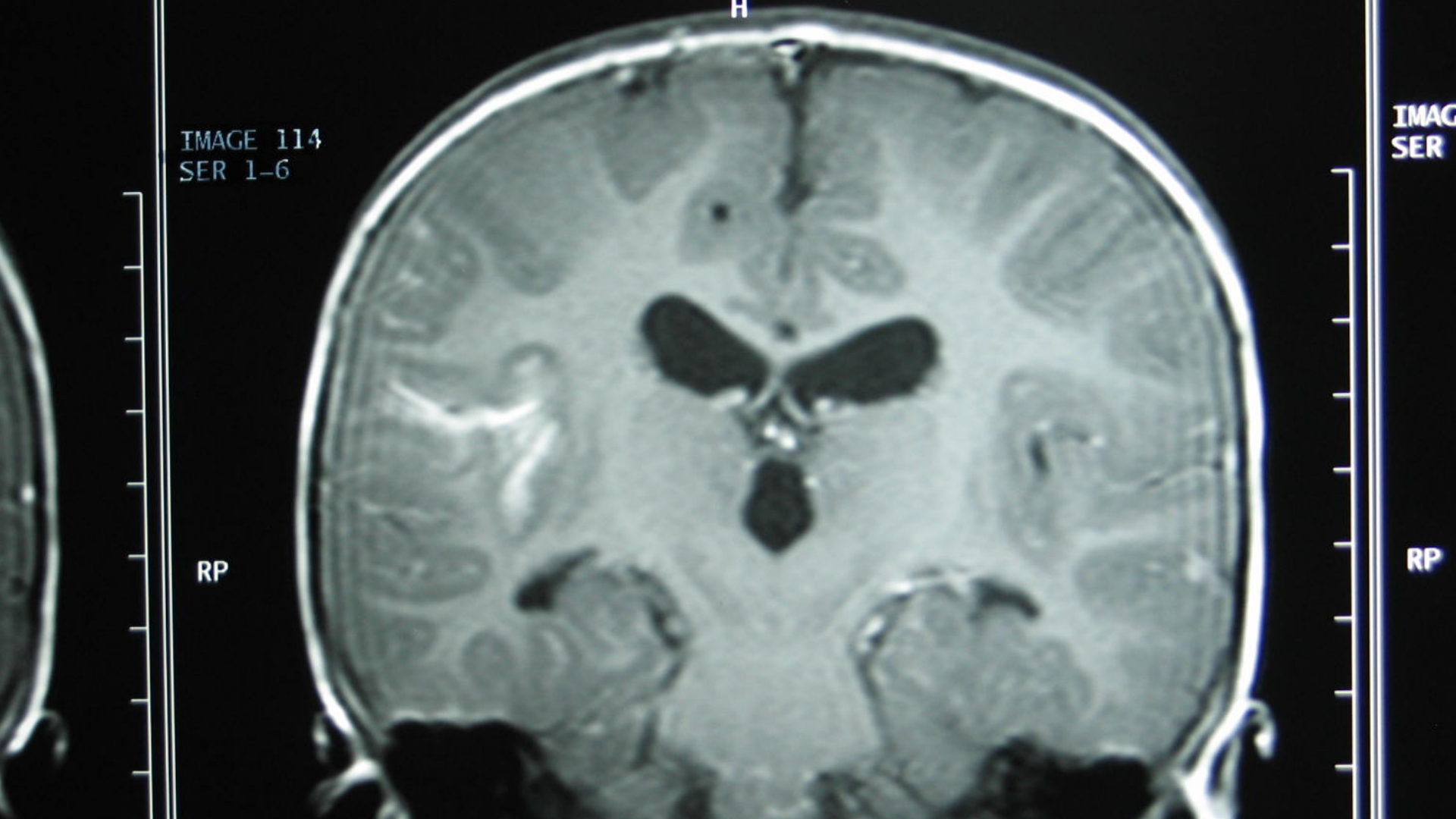
LINFADENITIS CERVICAL

El diagnóstico diferencial de TB se hace sobre todo con linfadenitis por otras micobacterias, que son mucho más frecuentes.

	Adenitis tuberculosa	Otras micobacterias
Edad de presentación	> 5 años habitualmente	< 5 años habitualmente
Síntomas acompañantes	- Subagudo, color violáceo de piel próxima, fistulización. - Fiebre, síntomas respiratorios, síntomas constitucionales	- Subagudo, color violáceo de piel próxima, fistulización. - Generalmente sin otros síntomas acompañantes
Localización	- Suele ser bilateral -Cervical posterior, axilar, supraclavicular	- Suele ser unilateral - Cervical anterior, submaxilar, preauricular
Rx tórax	Alterada con frecuencia	Siempre normal
Epidemiología	Contacto TB o Zona endémica	No contacto con enfermo TB

Meningitis tuberculosa

- Diseminación hematógena: con frecuencia TB miliar asociada
- Mayoría menores de 3 años
- LCR: Leve pleocitosis de predominio mononuclear, hipoglucorraquia e hiperproteinorraquia
- Mantoux e IGRA: Con frecuencia negativo
- Síntomas inespecíficos: Alto grado de sospecha clínica


H
IMAGE 114
SER 1-6
RP
IMAG
SER
RP

Criterios de ingreso de TB en niños

- Menores de dos años.
- Formas pulmonares graves (derrame pleura, atelectasia fran
- Formas graves o diseminadas
- Formas extrapulmonares, salvo formas ganglionares aislada
- Formas bacilíferas: Poco frecuente en niños: formas cavitad
- Sospecha de TB resistente a fármacos
- Fracaso de tratamiento previo (tras al menos 2 meses del m
- Sospecha o riesgo de incumplimiento terapéutico.
- Tuberculosis en el inmunodeprimido

Diagnóstico

Todos los niños de riesgo deberán ser estudiados y clasificados como:

Expuestos,
Infectados o
Enfermos

- Historia de contacto u otros factores epidemiológicos
- Síntomas clínicos
  - Alto índice de sospecha
- Positividad de pruebas inmunológicas: Mantoux/IGRAs
- Alteraciones radiológicas
- Detección microbiológica

Diagnóstico de TB pulmonar

TBC latente: PPD (+). Rx Tórax normal

TBC activa: PPD (+). Rx Tórax anormal o clínica otra localización

Diagnóstico Rx: Rx Tórax A-P y lateral: 10% PPD (+)

CT Tórax: No justificado habitualmente

Broncoscopia fibro-óptica: puede ser útil en algunos casos de TB: establece compromiso bronquial, grado obstrucción, y necesidad de corticoides.

Rentabilidad pruebas diagnósticas

- Mantoux (Sensibilidad 85-90%). Falsos + (BCG)

Se necesita un periodo de tiempo entre 8-12 semanas después de la infección para que el Mantoux se haga positivo, y representa el desarrollo de inmunidad celular frente a *MTB*

- Baciloscopia de jugo gástrico/esputo y cultivo de esputo/jugo gástrico (30%-40%)

  80% en lactantes con enfermedad endobronquial avanzada

- Esputo inducido/aspirado nasofaríngeo = sensibilidad jugo gástrico
- PCR en tejidos y fluidos (50-60%)
- Radiología (75%) y TAC (90%)
- Histología

-Zar HJ. The Lancet. 2005; 365:130-134

-Hatherill M. Arch Dis Child 2009;94:195-201

-Owens S. Arch Dis Child. 2007;92:693-6

Mantoux

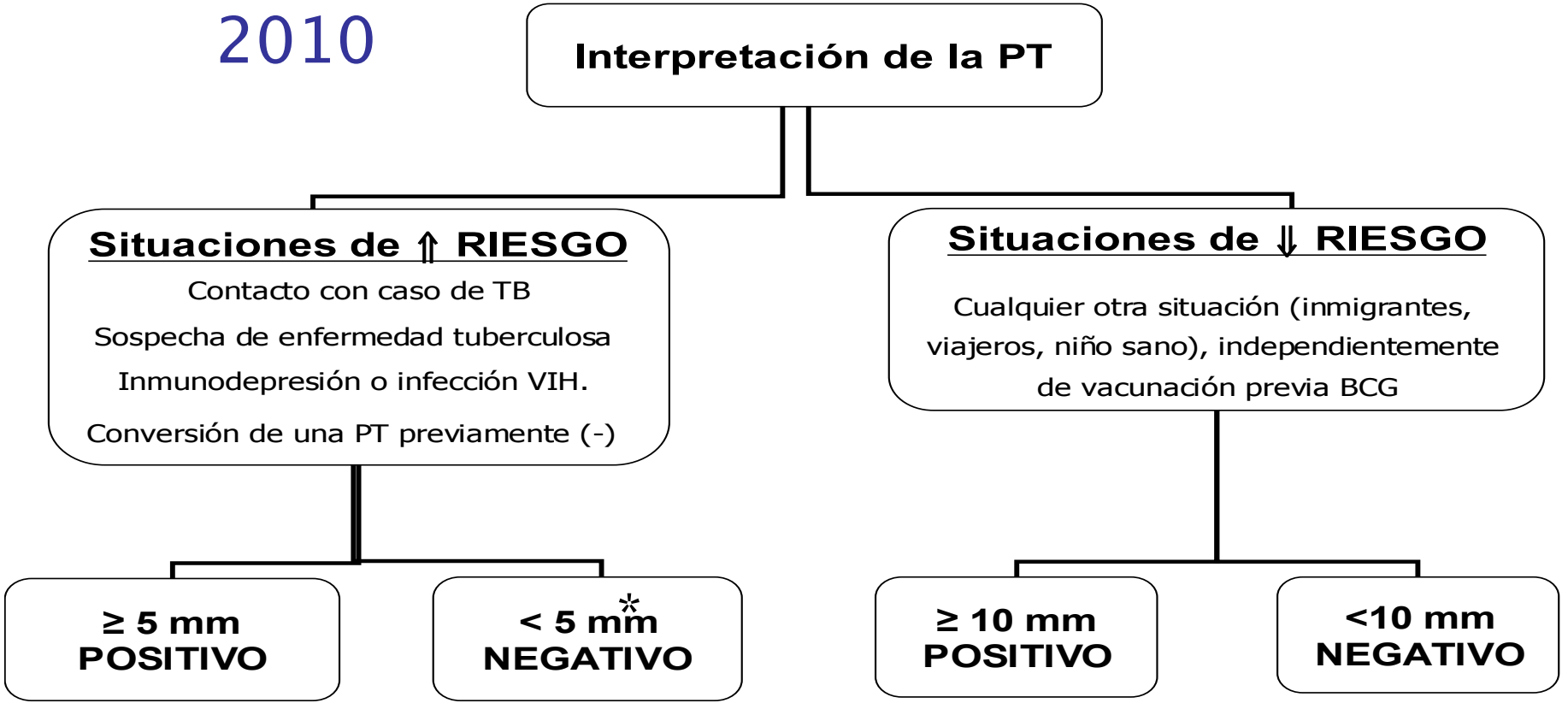
- Derivado proteico purificado, filtrado del cultivo de *Mycobacterium tuberculosis,* esterilizado y concentrado
- Intradérmica, aguja calibre 26. 0,1 ml (2U de tuberculina PPD RT-23, equivalente a 5UI de PPD-S), pápula 6-10 mm
- Lectura: 48-72 h
- Reactividad a las 2-12 semanas desde infección (mediana 4 sem)
- Induración: en mm (no +/-) transversal a eje mayor brazo

Mantoux (PPD): 0.1 ml intradérmico: 2 UI-RT23

PPD (+): ≥ 5 mm en niños de riesgo *SEIP.An Esp Ped 2003;59:582*

PPD (+): ≥ 10 mm en cualquier otro caso

Documento de consenso SEIP 2010



* Niños con conversión tuberculínica en últimos 2 años

Moreno D. Anal Esp Ped 2010; 4:

Mantoux: valor predictivo

Falsos positivos

- Vacuna BCG (cepas atenuadas de *M. bovis*)
- Infección por micobacterias atípicas
- Rotura de vaso o infección en la zona de inyección

Falsos negativos (10-40%).

- Individuo: infecciones, vacunas virus vivos, depleción proteica, inmunodeprimidos, < edad
- Tuberculina: almacenamiento, contaminación
- Método de administración

Recomendaciones para la realización de la prueba de la tuberculina en niños y adolescentes

Documento de consenso SEIP 201 *Moreno D. Anal Esp Ped 2010; 4: 283:e1-*

Inmediata: – Contacto con persona con TB activa (sospecha o certeza)

– Clínica o radiología sugestiva de enfermedad

– Inmigrantes o adoptados

– Niños viajeros procedentes de zonas endémicas. Recomendable 10 semanas después del regreso

– Antes Tto.inmunosupresor, esteroides o anti-TNF

Anual: – Infectados por VIH

– Adolescentes en prisión

Rx tórax

- Niño: primoinfección. Patrón muy variable
  - Adenopatías hiliares ó mediastínicas: muy llamativas vs. infiltrado
  - Hiperinsuflación segmentaria y/o atelectasia (enfisema obstructivo <2 años)
  - Consolidación alveolar ó intersticial
  - Derrame pleural
  - TB miliar
- Adolescente: reactivación
  - Cavitación

TAC tórax en la TB infantil

- ITBL (PPD positivo y asintomáticos)

50%-63% TAC adenopatías

¿Qué significado tienen los ganglios descubiertos en TAC?: Escaso

¿Son indicativos de enfermedad tuberculosa?

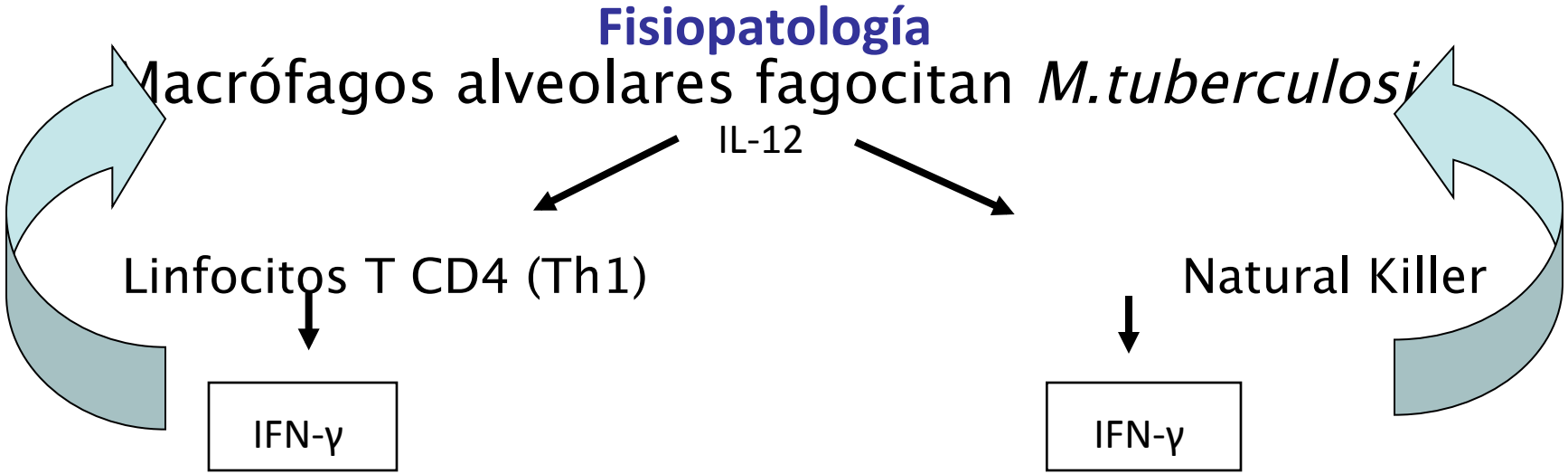
¿Hay indicación de tratamiento distinto?

Considerar TAC en < 2 años, contacto con TB-Resistente, o niños sintomáticos

Moreno D. Anal Esp Ped 2010; 4: 283e1-283e

Rx Tórax	Diagnóstico diferencial
Infiltrado focal	Neumonía bacteriana, Tuberculosis, Patógenos de neumonía atípica Linfoma, infección fúngica
Infiltrado multifocal	Neumonía bacteriana, Tuberculosis, PCP, Patógenos de neumonía atípica
Imagen miliar	Tuberculosis, hongos
Lesión cavernosa	Tuberculosis (en VIH con CD4 > 200), absceso bacteriano (*S. aureus, Pseudomonas*)
Derrame pleural	Neumonía bacteriana, Tuberculosis, Linfoma, insuficiencia cardíaca
Adenopatía hiliar bilateral	Tuberculosis, Patógenos de neumonía atípica Hongos endémicos, sarcoidosis

Nuevas técnicas diagnósticas para TB



- Inmunodiagnóstico: producción de IFN-γ tras estímular linfocitos T con antígenos ESPECÍFICOS de *M. tuberculosis*= IGRAS (Interferón-γ release assays)
- Ausentes en *M. bovis*, en Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) y mayoría de MA; excepción: M. *kansasii, M. szulgai* y *M. marinum*

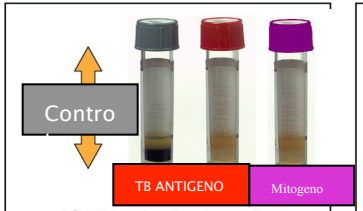
Nuevas técnicas diagnósticas “in vitro”de la tuberculosis.

- Tipos de IGRA:
  - QuantiFERON-TB (Cellestis, Victoria y Australia)
    - Medición directa
  - T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, UK)

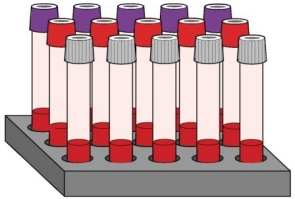
QuantiFERON®-TB Gold In-Tube

Assay Quick Reference Guide

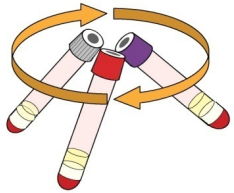
Stage One – Blood Incubation and Harvesting



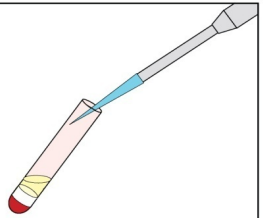
After blood collection, mix QuantiFERON®-TB Gold tubes thoroughly, by shaking vigorously for 5 seconds.



As soon as possible, and within 16 hours of collection, incubate tubes upright at 37°C for 16-24 hours.

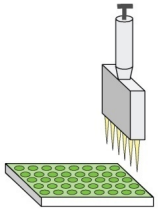


Centrifuge tubes at 2000-3000 g (RCF) for 15 minutes.

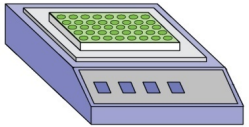


Harvest at least 200 µL plasma from each tube. Store in racked microtubes or uncoated microplates.

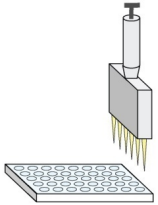
Stage Two – Human IFN-γ ELISA



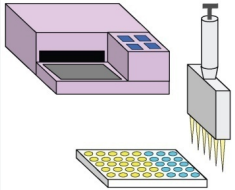
Add 50 µL of conjugate solution to each well. Add 50 µL of plasma or standard.



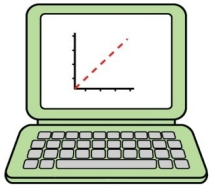
Shake covered plate for 1 min. Incubate for 120 minutes at Room Temperature.



Wash plate ≥ 6 times. Add 100µL of substrate. Incubate 30 min. at Room Temperature.



Add 50 µL of stop solution. Read absorbance within 5 min. at 450 nm (620-650 nm ref).



Calculate Results using QuantiFERON®-TB Gold In-Tube Analysis Software.

cellestis

IGRAs

Sensibilidad

- Entre un 67%-87%
  - En caso de síntomas sugestivos un resultado (-) no excluye TB

Especificidad

- QTF y ST 92%-100%
- PPD 56%-80%

Especificidad superior a Mantoux: Gran ayuda en vacunados con BCG

- No discrimina infección latente y enfermedad
- Faltan estudios en inmunodeprimidos, para predecir progresión de a enfermedad o para monitorización. También en < 5 años
- Puede negativizarse con el tiempo

Características de IGRAs

Ventajas

- Una sola visita: resultado en 24 horas
- Interpretación más objetiva del resultado
- Control interno positivo y negativo
- Probablemente más específico
  - Mejor para infección por MA y BCG
- Podría tener un papel en monitorizar respuesta al tto?
- La repetición del análisis no provoca efecto booster

Inconvenientes

- Coste: 30-40 vs 1 $. Laboratorio y personal cualificado
- Resultados indeterminados

Complementarios al Mantoux

Podría ser superior en: vacunación reciente BCG, ausencia de exposición a TB, sospecha micobacteria atípica

Evidencias del valor Dx de γ-Interferon en TB

T-SPOT-TB y QuantiFERON-TB son más específicos que PPD para el Dx de TB-latente en población vacunada de BCG.

T-SPOT-TB parece algo más sensible que PPD en inmunocompetentes con TB latente y activa, así como en inmunodeprimidos

QuantiFERON-TB parece tener una sensibilidad similar a la del PPD en inmunocompetentes con TB-latente y mayor sensibilidad en TB activa

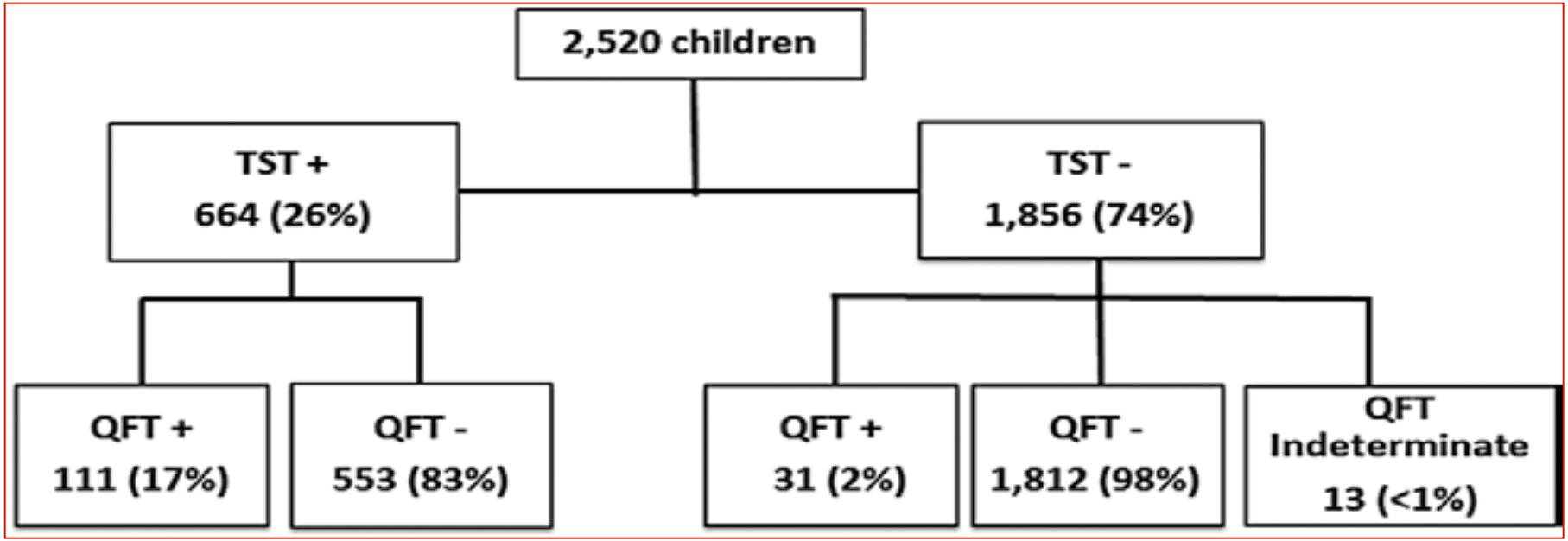
An Update on the Diagnosis of Tuberculosis Infection

Luca Richeldi

Am J Respir Crit Care Med Vol 174. pp 736–742, 2006

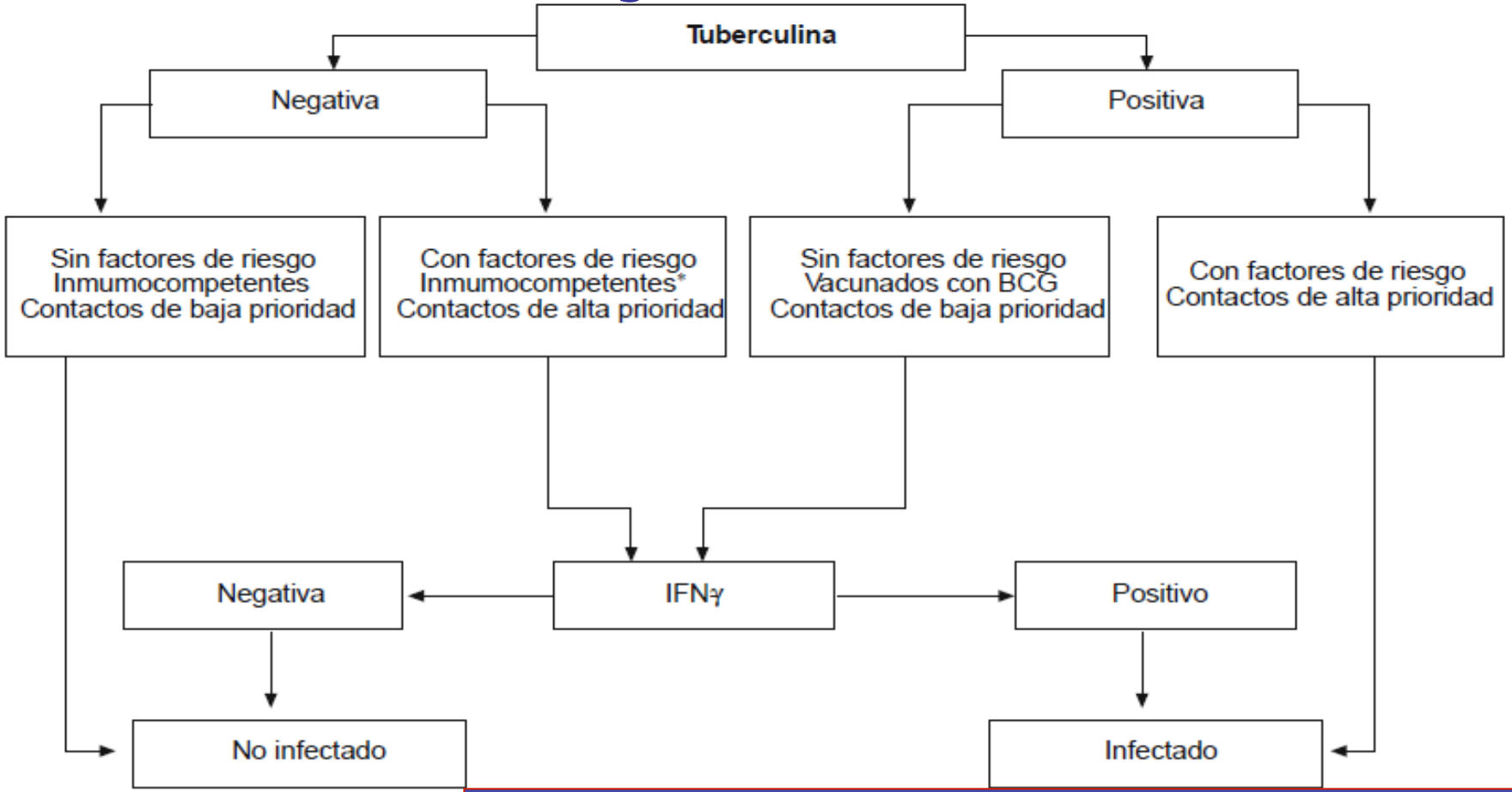
Evaluation of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and Tuberculin Skin Tests Among Immigrant Children Being Screened for Latent Tuberculosis Infection

Meredith M. Howley, MS, John A. Painter, DVM, MS,* Dolores J. Katz, PhD,* Edward A. Graviss, PhD, MPH,† Randall Reves, MD, MSc,‡ Suzanne F. Beavers, MD,* and Denise O. Garrett, MD, MSc,* for the Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium*



The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 34, Number 1, January 2015

Consideraciones diagnósticas en el uso de IGRA#



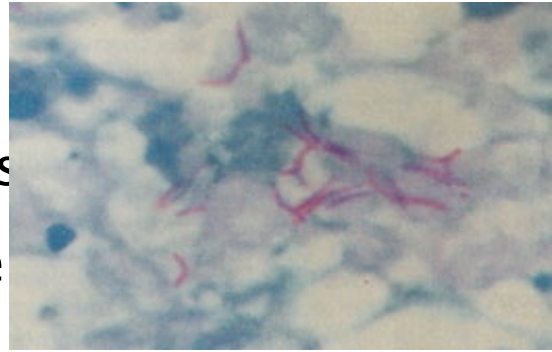
*Evaluar situación clínica

AAP 2015: IGRA=>Alternativa o complementario en ≥ 5 a.

Diagnóstico microbiológico

- Esputo espontáneo (3). Rara vez utilizado en pediatría
- Jugos gástricos (3). Aspirado por SNG en ayunas con niño aún en cama

Confirmación microbiológica niños: 30-40%



Tinción de *Ziehl-Neels*

- Cultivo medio sólido (Lowenstein): Resultado 4-6 s
- Cultivo medio líquido (BACTEC): Rapidez: 2-3 se
- PCR: Mayor rentabilidad con pruebas repetidas (2)

  Específico

  Sensibilidad similar o algo mayor que tinción (menor que cultivo)

  Aumenta rapidez diagnóstica: < 7 días

  Permite estudio de sensibilidad a INH y RIF

En todos los aislamientos es obligado realizar estudio de resistenc

Nuevos procedimientos diagnósticos en TB pulmonar

- Esputo inducido

Owens S, Arch Dis Child

Esputo inducido salino 3-5%

No requiere hospitalización

Medidas de aislamiento

No debe realizarse en el niño con compromiso respiratorio

Un único procedimiento: rentabilidad similar a 3 jugos gástricos

Esputo inducido en Dx de TB pulmonar

- Estudio prospectivo 250 niños ingresados: sospecha TB pulmonar.
- Edad: 1 mes –5 años (mediana 13 meses). Dx etiológico 25%

- Comparación de 3 esputos inducidos y 3 aspirados gástricos
(en días consecutivos) en todos los pacientes

Zar HJ, Lancet.

Rentabilidad de cultivos y baciloscopia positivos

Esputo inducido: 22%

Aspirado gástrico: 16% (p:0.018)

INDUCED SPUTUM VERSUS GASTRIC LAVAGE FOR MICROBIOLOGICAL CONFIRMATION OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN INFANTS AND YOUNG CHILDREN.

Cumulative yield of *M. tuberculosis* from repeated IS or GL spec

Ruiz Jiménez M, BMC Infectious Diseases 2013;13:2

	Patients	Culture +	Smear+	PCR +	Cumulative yield
Total	**17**	**8 (47%)**	**2 (11.8%)**	**4 (23.5%)**	**10 (58.9%)**
Induced sputum					
Total	**17**	**5 (29.4%)**	**2 (11.8%)**	**3 (17.6%)**	**7 (41.2%)**
1º specimen	17	4 (23.5%)	1 (5.9%)	2 (11.8%)	5 (29.4%)
2º specimen	17	4 (23.5%)	0 (0%)	2 (11.8%)	5 (29.4%)
3º specimen	17	5 (29.4%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	5 (29.4%)
Gastric lavage					
Total	**17**	**8 (47%)**	**1 (5.9%)**	**2 (11.8%)**	**8 (47%)**
1º specimen	17	7 (41.2%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	7 (41.2%)
2º specimen	17	5 (29.4%)	1 (5.9%)	0 (0%)	5 (29.4%)
3º specimen	17	5 (29.4%)	1 (5.9%)	2 (11.8%)	5 (29.4%)

- The diagnostic yield from three sequential LG was 8/17 (47%) and that from one sample from LG and one sample from IS on the same day was 8/17 (47%).
- Only one infant (2 IS samples) had transient oxygen desaturation recovered spontaneously. No other

Prevención y Tratamiento

* Prevalencia e incidencia en aumento de cepas resistentes, sobre todo en población inmigrante

* Importancia de cribado a todo inmigrante

* En inmigrantes: mayor riesgo de enfermedad extrapulmonar

• La quimioprofilaxis y tratamiento empírico dependerán de la probabilidad de resistencias, incluyendo historia de tratamiento previo y epidemiología local

• Una vez conocido identificada de la cepa causal del niño o de fuente, la profilaxis y tratamiento se harán según el patrón de susceptibilidad

TB- Resistencias a INH en España

-Prevalencia en aumento

* 1749 cepas años 1995-1997

INH: 3.8%; RIF: 1.0%,

Martin Casabona N, Med Clin (Barc). 2000 ; 115:493-8

* Total 1083 cepas aisladas en 2006 procedentes de 120 laboratorios de microbiología de 16 comunidades autónomas

* Prevalencia de Resistencia INH: 4.9%

Jimenez M, Rev Esp Quimiot 2008; 21

* Población inmigrante: 12%

Cuando la prevalencia de R es mayor del 4%, sería necesario comenzar actualmente con 4 fármacos

Mellado MJ. An Pediatr (Barc) 2009;71(5):

TB- Resistencias a INH y MDR en España

Tabla 7. Resultados de las pruebas de sensibilidad a los fármacos antituberculosos según el tratamiento previo de los casos, 2014

Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación de tuberculosis en España. Año 2014. Madrid 2015

	nuevos		tratados previamente		desconocidos		total	
	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
Nº casos con resultados de las pruebas de sensibilidad (N)	1492	91,93	110	6,78	21,00	1,29	**1623**	100,00
nº cepas resistentes a H pero no a R	72	88,89	6	7,41	3,00	3,70	81	4,99
nº cepas resistentes a R pero no a H	3	75,00	1	25,00	0	0	4	0,25

Profilaxis primaria o postexposición

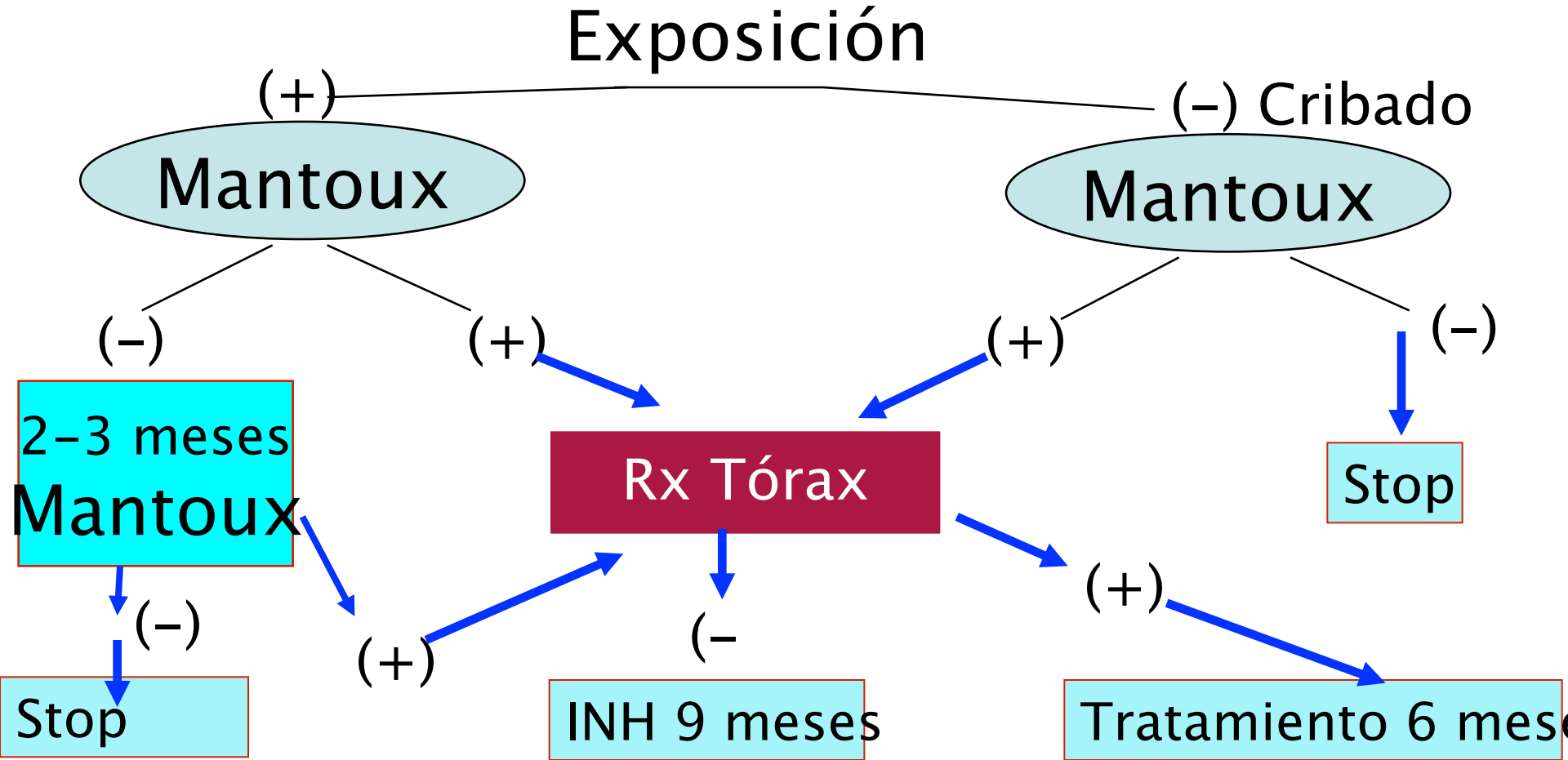
Tratamiento de dos meses con un fármaco

1) Isoniacida (H) 2 meses a 10 mg/kg/día (max 300 mg/día).
2) Si exposición a cepa resistente a H:
Rifampicina (R) 10 mg/kg/día (max 600 mg/día) 2 meses.
3) Si exposición a cepa multirresistente (resistencia a H y R):
No hay datos en niños. Se recomienda vigilancia estrecha y prolongada.

Repetir Mantoux a los 2-3 meses, tanto si se administra tratamiento profiláctico o no:

1) Mantoux $\leq$ 5mm:
Suspender la profilaxis, continuar la vigilancia del caso índice hasta confirmar que deja de ser bacilífero y completar el tratamiento.
2) Mantoux $\geq$ 5 mm: el paciente se ha infectado.
Realizar nueva Rx para descartar enfermedad, valorar TAC en lactantes.
Si la Rx es normal y el paciente está asintomático,
se considera Infección tuberculosa latente
y se completará la profilaxis con H hasta 9 meses.

Algoritmo de manejo de contactos o TB en niños



Profilaxis secundaria

1) Primera elección: **Isoniacida (H)** 10 mg/kg/día,
9 meses (posible 6 meses en casos especiales)
12 meses en inmunodeprimidos

2) Pauta intermitente:
Casos en que sea difícil asegurar cumplimiento diario H
- **H** 15 mg/kg/día, 3 días por semana, 9 meses (posible 6m)
- Las primeras 4 semanas es obligada la administración diaria

3) Intolerancia a H o exposición a TB resistente a H:
- **Rifampicina (R)** 10 mg/kg/día, 6-9 meses.
- En población adolescente puede administrarse durante 4 meses

4) Dificultad para asegurar cumplimiento adecuado
- **H** 10 mg/kg/día + **R** 10 mg/kg/día 3 meses

Tratamiento de la enfermedad

Dos fases: Inicial /inducción/bactericida 2 m: reducción población de bacilos, mejoría clínica, reducción capacidad contagiante.

Mantenimiento/esterilización ≥ 4 m: bacilos estado quiescente

Forma	Tratamiento	Corticoides	Cirugía
Pulmonar Adenitis	2m HRZ(E)* + 4m HR * Incluye (E) hasta conocer S	Atelectasia TB endobronquial	
Pleuritis	2m HRZ(E)* + 4m HR	Recomendado	Toracocentesis. Fístula/empiema
Diseminada/miliar Meningitis	2m HRZ (E o Estrepto/Amika) + 4-10 m HR	Atelectasia o Hipoxemia Recomendado	
Osteoarticular	2m HRZ (E)* + 10 m HR	Compresión medular	Inestabilidad de columna.
Pericarditis	2m HRZ (E)* + 4m HR	Recomendado	Pericardiocentesis Pericardiectomía
Abdominal	2m HRZ (E)* + 4m HR		Estenosis, Perforación

TRATAMIENTO

- Tratamientos combinados:

Rifinah® :

Isoniacida y Rifampicina.

Rifater ® :

Isoniacida+Rifampicina+Pirazinami

Rimstar ® :

Isoniacida+ Rifampicina +Pirazinamida+ Etambutol

TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE (TB-MDR)

- Monorresistencia: resistencia a uno de los fármacos antiTB de primera línea (H,R,Z,E)
- Polirresistencia: resistencia a más de uno de los antiTB de primera línea, distintos de la combinación H+R.
- TB Multirresistente: resistencia al menos a H+R.

* Tratamiento controlado por un experto, no estudios en niños.
* Selección de fármacos según estudio de R de cepa de paciente (o caso índice).
* En el régimen inicial deben incluirse todos los fármacos sensibles de primera línea, un aminoglucósido y una quinolona.
* Fase de mantenimiento: 18-24 meses.

Tabla 2. Método alternativo de agrupar los fármacos antituberculosos (Organización Mundial de la Salud, 2008)

Grupos	Fármacos	Siglas
Grupo I. Fármacos antituberculosos orales de 1.ª línea	Isoniacida, rifampicina, etambutol, pirazinamida	H, R, E, Z
Grupo II. Agentes antituberculosos inyectables	Estreptomicina, kanamicina, amikacina, capreomicina, viomicina	S, Km, Am, Cm, Vi
Grupo III. Fluorquinolonas	Ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino*, gatifloxacino*	Cfx, Ofx, Lfx, Mfx, Gfx
Grupo IV. Fármacos antituberculosos bacteriostáticos orales 2.ª línea	Etionamida, protionamida, cicloserina, terizidona*, PAS, tioacetazona**	Eto, Pto, Cs, Trd, Th
Grupo V. Fármacos antituberculosos con eficacia dudosa, no recomendados de rutina en TB-MDR	Clofazimina, amoxicilina clavulánico, claritromicina, linezolid, imipenen, dosis altas de isoniazida	Cfz, Amx-Clv, Clr, Lzd

Monitorización durante el tratamiento

Analítica basal

- Es recomendable hemograma con VSG y función hepática.
- Habitualmente no hay alteraciones, aunque puede haber anemia, leucocitosis y VSG elevada (útil para evolución)

Monitorización en seguimiento

- Idealmente terapia directamente observada **(TDO)**
- Controles clínicos frecuentes (mensuales)
- No monitorización de transaminasas

  Solo cuando clínica sugestiva de hepatotoxicidad ó

  Mayor riesgo de hepatotoxicidad: TB miliar o meníngea
- Rx de control: AAP recomienda a los 2 meses (Red Book 2015)

  En algunas unidades se realiza único control a los 6 meses

RESUMEN

1. La TB en niños es en gran medida una enfermedad prevenible y tratable
2. El riesgo de adquirir tuberculosis no es uniforme para toda la población: más elevado en población inmigrante
3. El riesgo de progresión a enfermedad es dependiente de la edad y estado inmunitario
4. Las formas más frecuentes de TB en niños son la pulmonar, linfática y meníngea
5. Como la rentabilidad microbiológica es baja, el Dx con frecuencia se basa en criterios epidemiológicos, PPD + y Rx compatible
6. Se requiere un alto grado de sospecha diagnóstica para inicio de tratamiento precoz
7. El tratamiento empírico inicial debe hacerse con 4 fármacos, con seguimiento clínico estrecho

Bibliografía recomendada

-Al-Dabbagh M, Lapphra K, McGloin R, Inrig K, Schaaf HS, Marais BJ, Sauve L, et al. Drug.resistant tuberculosis. Pediatric guidelines. Pediatr Infect Dis J 2011; 30(6):501-505.
-Baquero Artigao F, Mellado Peña M.J. Tuberculosis. En Moro M, Málaga S, Madero L. Tratado de Pediatría Cruz. 11ª ed. Editorial Médica Panamericana.2014 ;p 842-849
- Cruz AT, Starke J. Tuberculosis in children. Pediatrics in Review 2009; 31: 243-255
- Getahun H, Matteelli M.D, Chaisson R. Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. N Engl J Med. 2015; 372: 2127-35.
- Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños. An Pediatr (Barc) 2007; 66: 597-602 .
- Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar y formas complicadas de tuberculosis pulmonar. An Pediatr (Barc) 2008; 69: 271-278.
- Méndez Echevarría A, Mellado Peña MJ, Baquero Artigao F, García Miguel MJ. Tuberculosis. En Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Infectología Pediátrica SEIP-AEP. Editorial Ergon 2011 (en prensa)
-Moreno-Pérez D, Andrés-Martín A, Altet Gómez N, Baquero-Artigao F, Escribano Montaner A, Gómez-Pastrana Durán D, et al. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. An Pediatr (Barc). 2010; 72: 283.e1-283.e14 .
- Marais BJ, Graham SM, Cotton MF, Beyers N. Diagnostic and management challenges for childhood tuberculosis in the era of HIV- J Infect Dis. 2007; 196: (suppl1) S76-S85
- Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whotaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. Lancet Infect Dis. 2008; 8: 498-510.
- Ramos Amador JT, Cela ME, Galiano MJ, Ruiz Contreras J. Tuberculosis en la infancia . Medicine 1995; 6 (85): 3712-3723.
- Zafra Anta MA, Sánchez Vicente AL, Rivero Calle I (v.2/2015). Guía AEP. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la