

TUBERCULOSIS en PEDIATRIA

José T. Ramos
Servicio de Pediatría
Hospital Clínico San Carlos
17 de Febrero de 2017



Presentación

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



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 mundial (VIH): ligero descenso incidencia
- 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

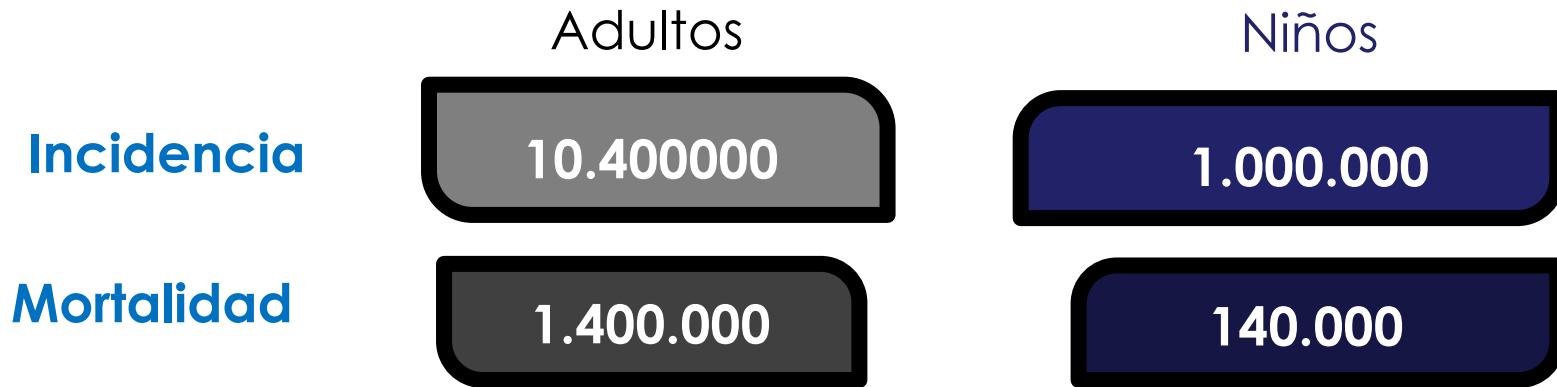
Definiciones

- **Mantoux:** prueba de la tuberculina
- **IGRA (IF- γ release assay:** prueba de liberación de IF- γ)
 - indica infección por *M. tuberculosis*
- **Contacto o exposición a TB**
 - Aquél que se produce en persona expuesta a 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:**

*AAP. Committe of
Infectious Diseases
Red Book. 2015*

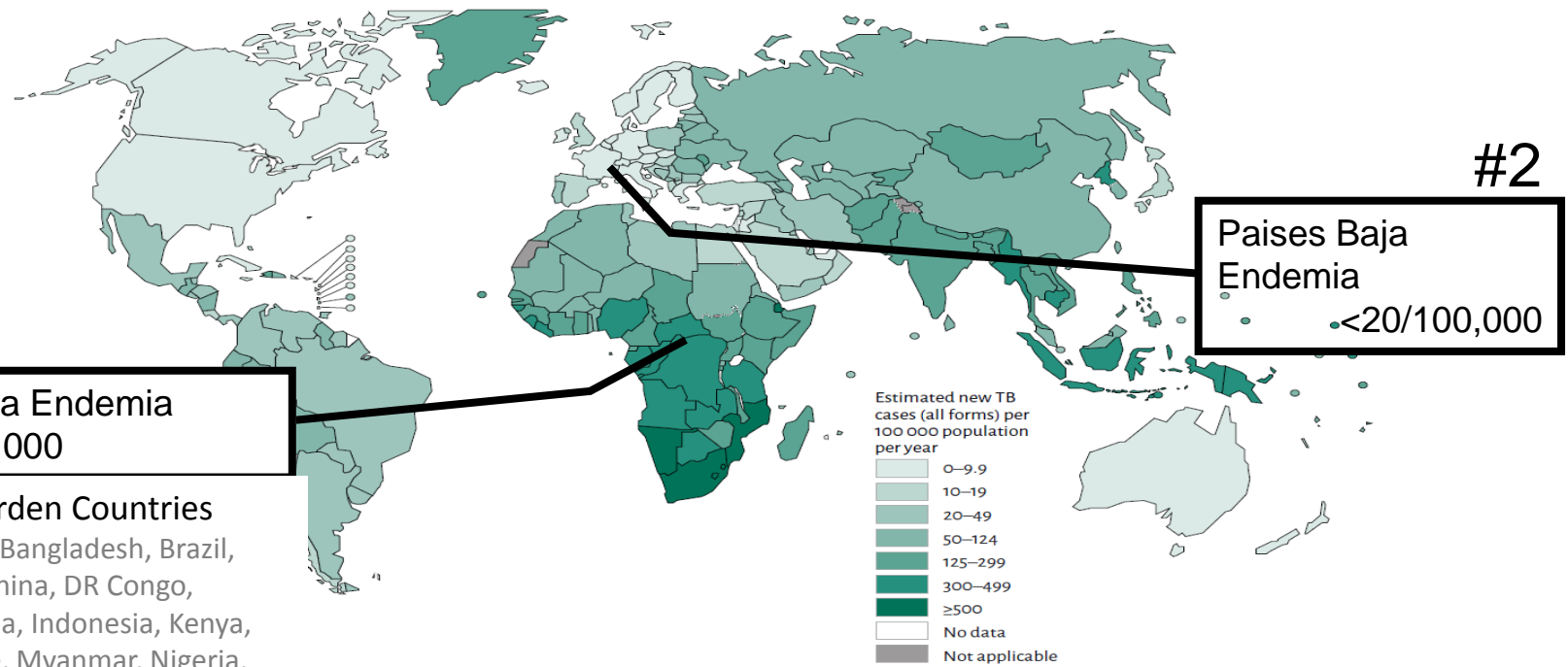
TBC MDR + Resistencia \geq 1 FQ + al menos 1 fármaco 2ª línea i.v.

- En 2015: 10×10^6 casos en el mundo: Incidencia 139 / 100.000 hab.
- Globalmente 1/8 de nuevos diagnósticos de TB son VIH (+)
- “2 enfermedades-un paciente”: estrategia de control OMS TB/VIH
- La TB infantil representa entre un 10 % de todos los nuevos casos



- 86 % de los casos ocurren en Asia y Africa
- Europa gran variabilidad entre países
- Europa: prevalencia de Resistencia en nuevos Diagnósticos: 14%
- España (2015): incidencia 10.5 /100.000 habitantes (30% inmigrantes)

Tres Escenarios



#1
Paises Alta Endemia
>125/100,000

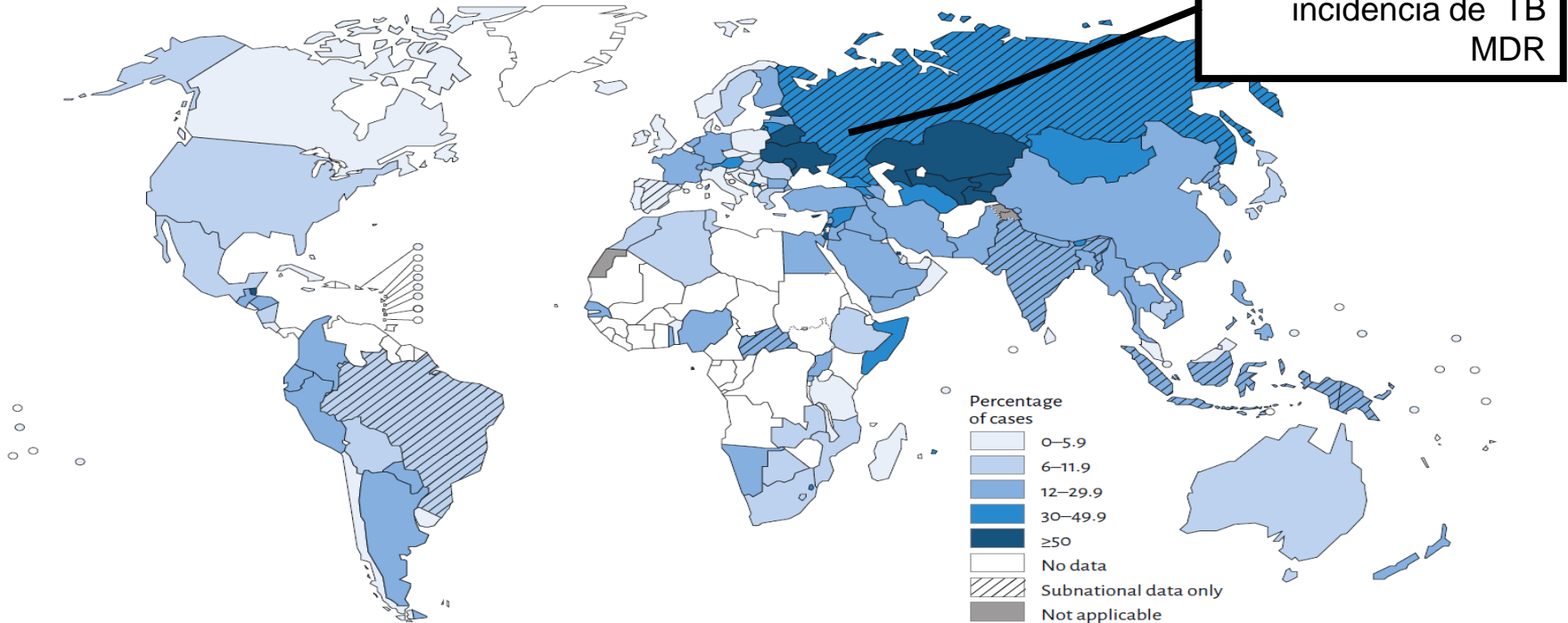
- 22 High Burden Countries**
Afghanistan, Bangladesh, Brazil, Cambodia, China, DR Congo, Ethiopia, India, Indonesia, Kenya, Mozambique, Myanmar, Nigeria, Pakistan, Philippines, Russian Federation, South Africa, Thailand, Uganda, Tanzania, VietNam, Zimbabwe

#2
Paises Baja Endemia
<20/100,000

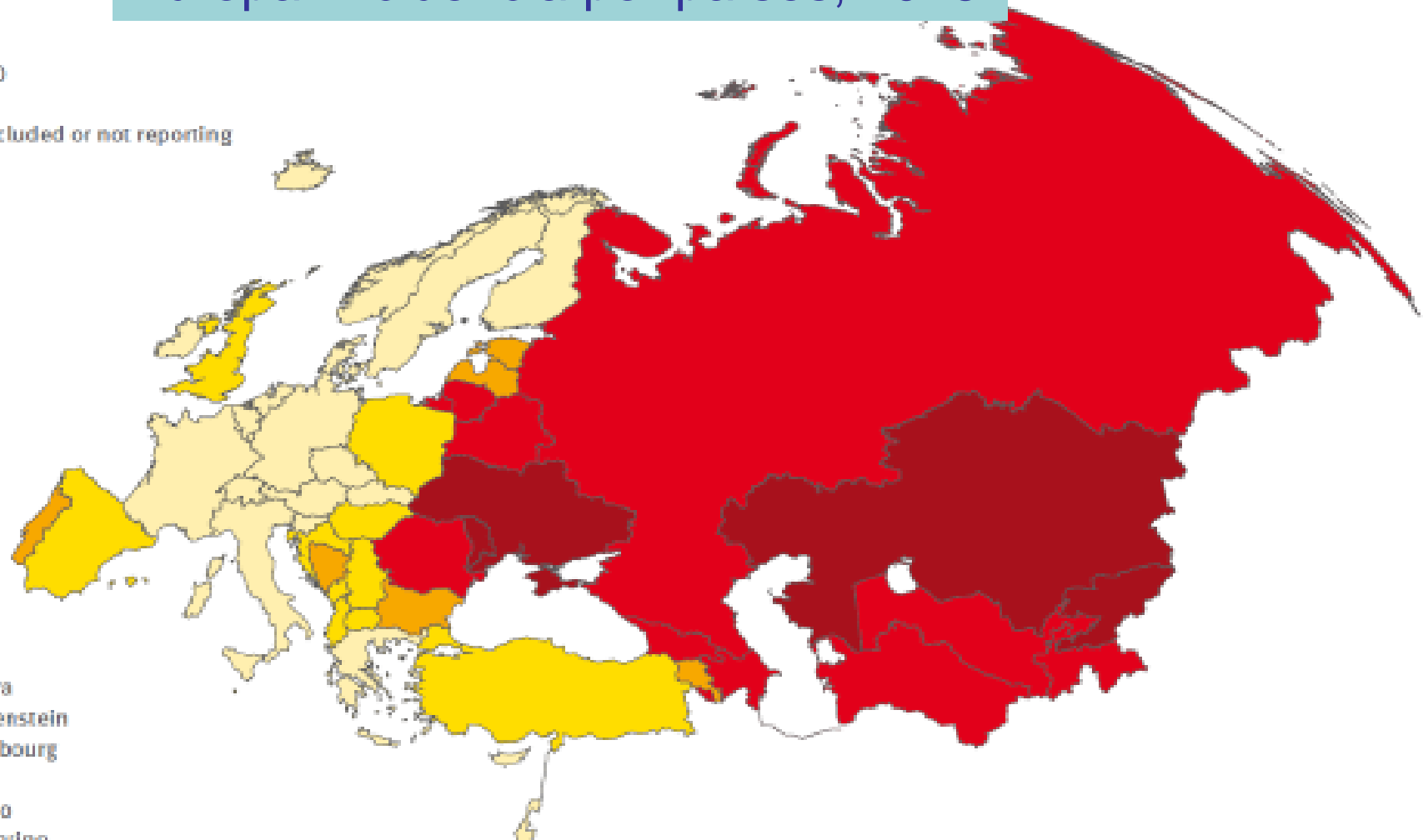
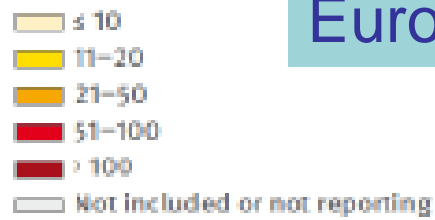
Tres Escenarios

#3

Percentage of previously treated TB cases with MDR-TB^a



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

Epidemiología en España: últimos 30 años

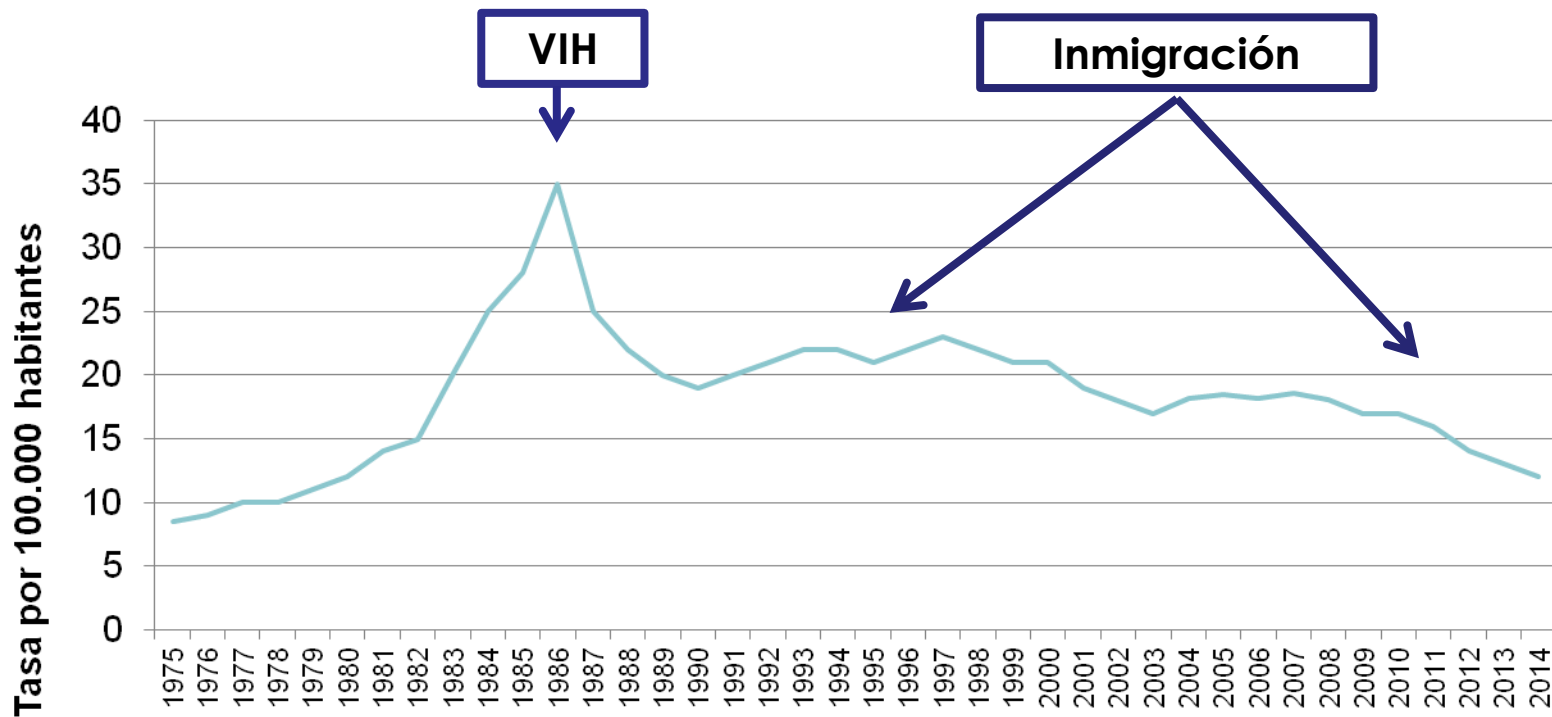
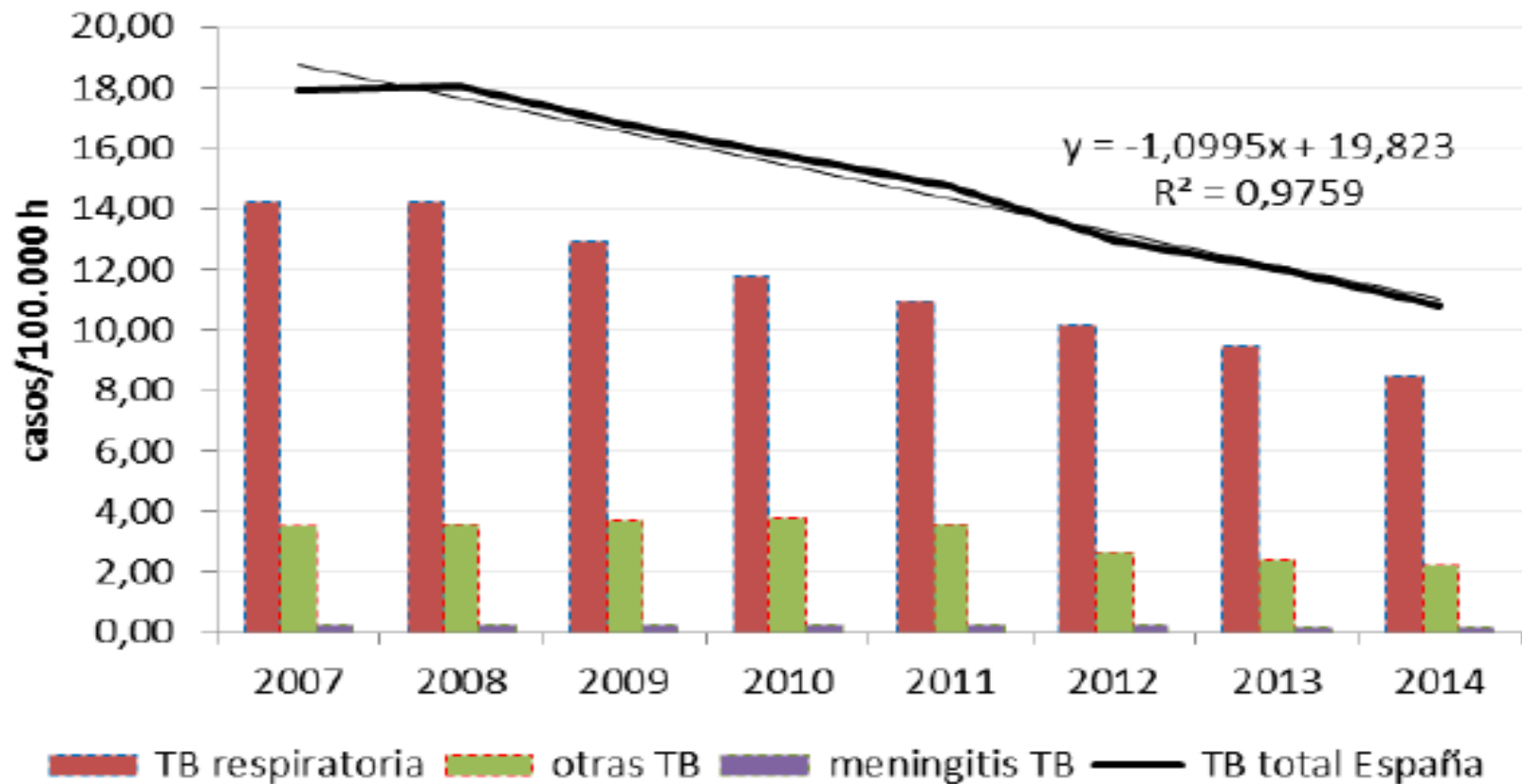


Figura 1. Evolución de las tasas de incidencia de tuberculosis en total y por categorías de localización. España, 2007-2014.



Disminución de incidencia de un 8% de 2007 a 2014

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

Centro Nacional de Epidemiología. Informe epidemiológico sobre la situación de tuberculosis en España. Año 2014.

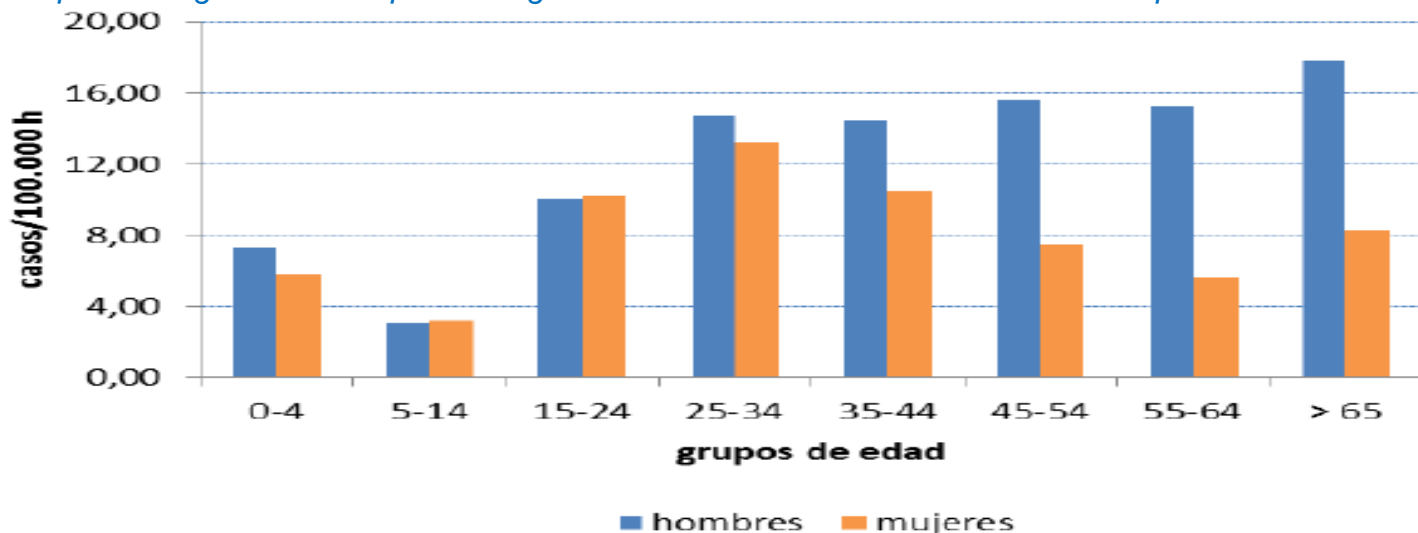


Tabla 2. Tasas de tuberculosis por categoría de declaración y grupo de edad. España,

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 (2015): 10.5 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.

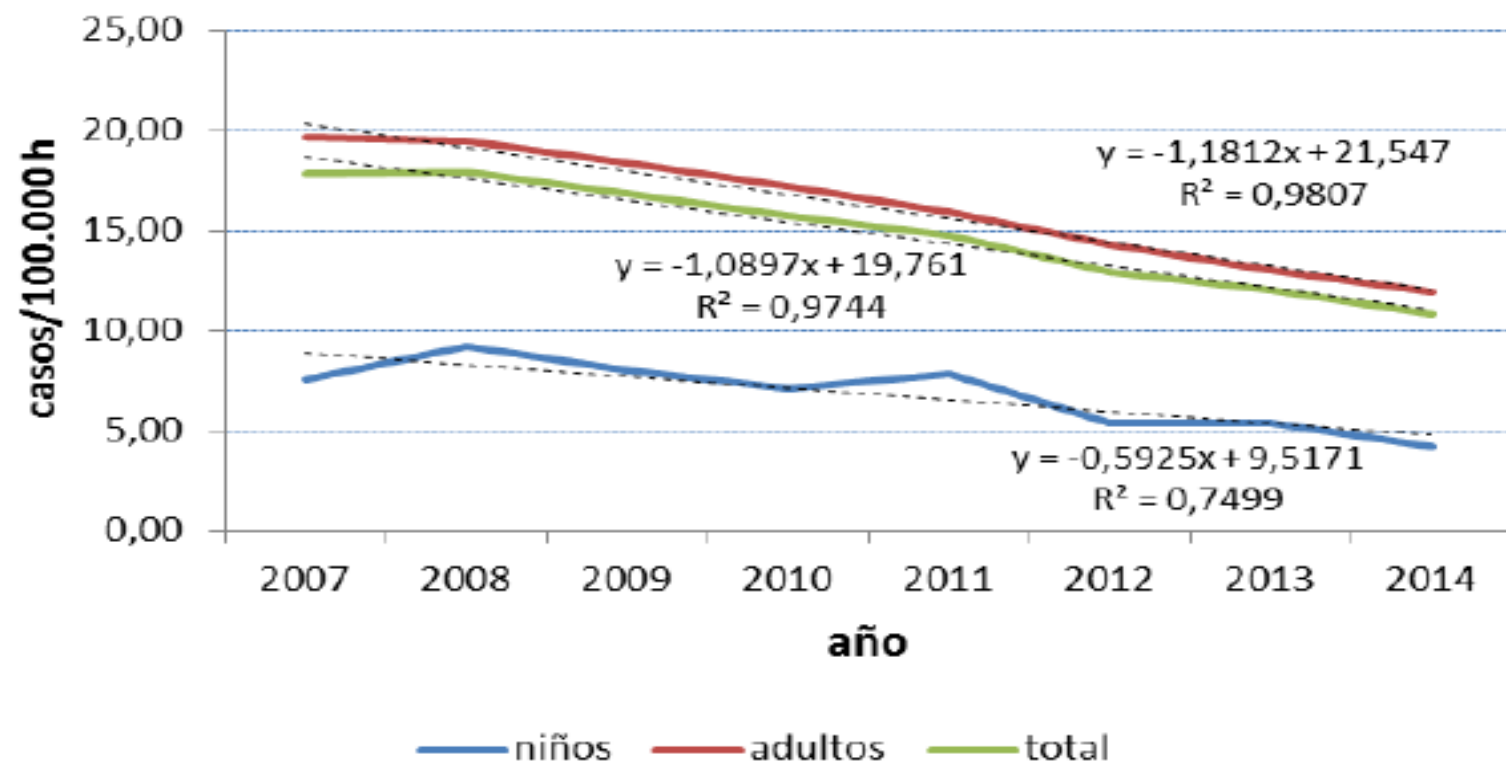
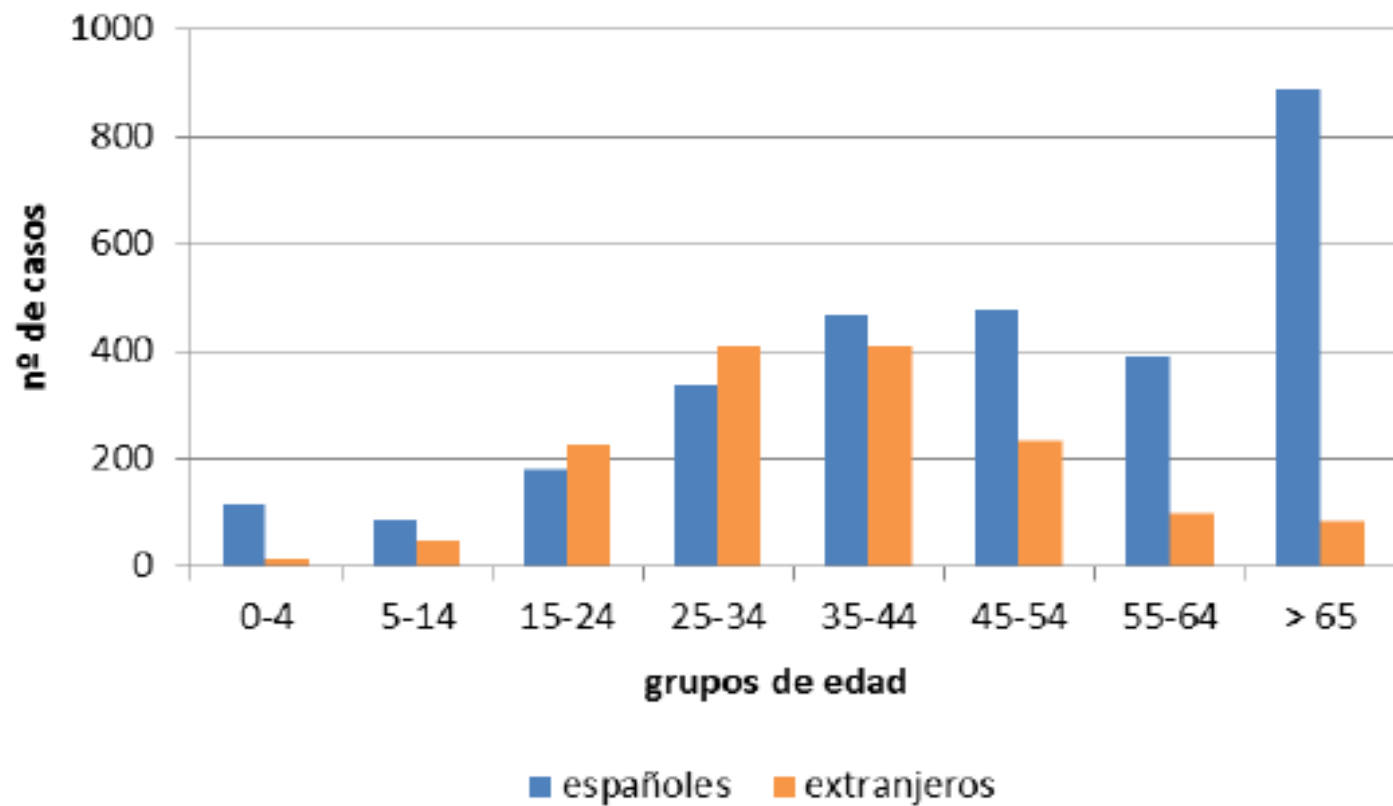


Figura 5. Casos de tuberculosis por grupos de edad y país de nacimiento. España, 2014.



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

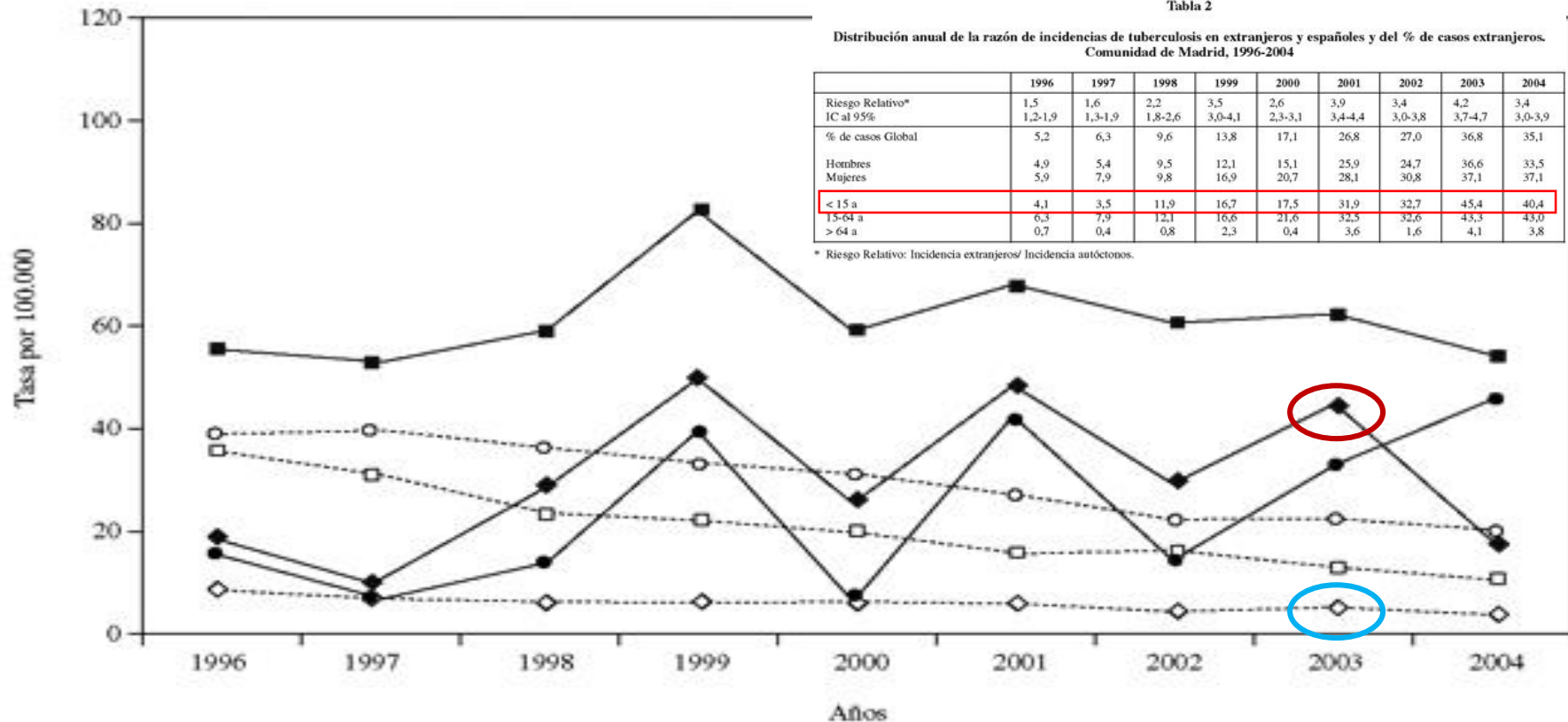
Incidencia anual de tuberculosis según edad y país de origen de los casos. Comunidad de Madrid, 1996-2004

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*	1,5	1,6	2,2	3,5	2,6	3,9	3,4	4,2	3,4
IC al 95%	1,2-1,9	1,3-1,9	1,8-2,6	3,0-4,1	2,3-3,1	3,4-4,4	3,0-3,8	3,7-4,7	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.



---◇--- <15 años españoles

—◆— <15 años extranjeros

---□--- 15-64 años españoles

—■— 15-64 años extranjeros

---○--- >64 años españoles

—●— >64 años extranjeros

Ordovas N, Rev Esp Salud Pub 2007; 81:597

20

11.

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

Epidemiología de TB

Caso índice



8-12 casos secundarios

Caso 2^o

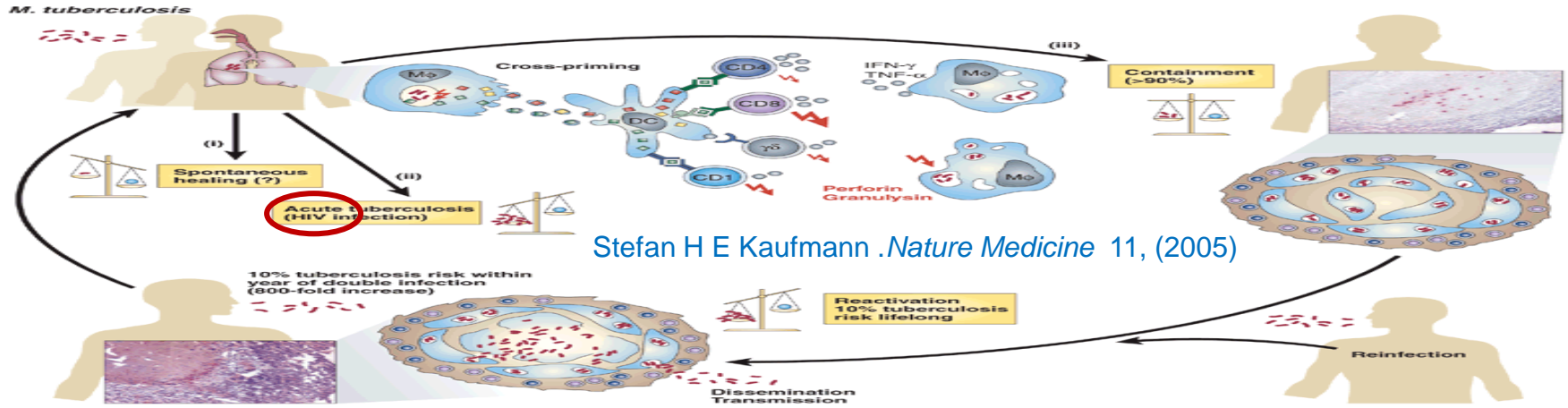
5% primeros 2 años

Dx precoz

5% Resto vida

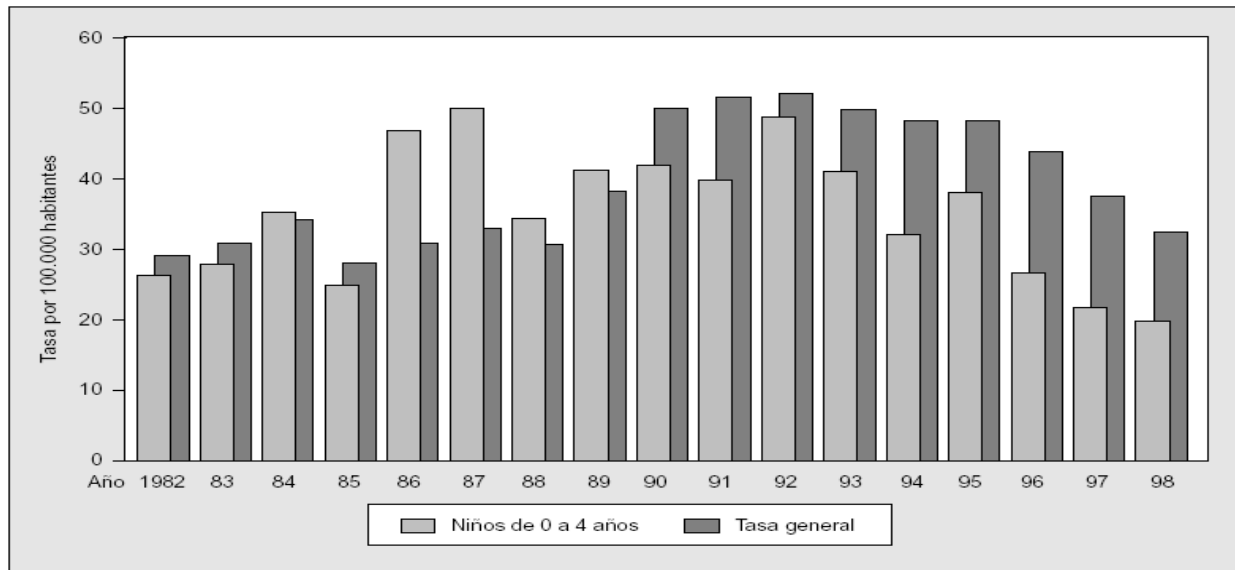
Enfermedad 10%

TBL 90%



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 la comunidad



An Esp Ped 2000; 53: 449-57

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

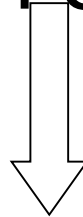
TB del niño y del adulto: diferencias e implicaciones

Marais, J *Pediatr Child Health* (2014): 759-67

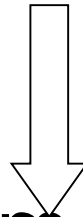
	Adultos	Niños
Epidemiología	Impacto global masivo Bien cuantificado Excelente conciencia	Impacto global masivo Pobrementemente cuantificado Mínima conciencia
Salud Pública	Principal objetivo de los programas de control de TB	No reconocido como prioridad
Infectividad	Muy alta (multibacilar)	Muy baja (paucibacilar), excepto enfermedad tipo adulto
Progresión de infección a enfermedad	Relativamente bajo	Hasta 50% en menores de 2 años Mayor riesgo TB grave y TBEP Centinela de transmisión reciente
Resistencia	Primaria o adquirida	Casi siempre primaria Centinela de transmisión reciente
Microbiología	Muestra fácil de obtener Buena rentabilidad microbiología/cultivo	Muestra difícil de obtener Muy bajo rendimiento microscopía Bajo rendimiento cultivo
Pronóstico	Excelente con dco/trat adecuado	Excelente si dco/trat adecuado Potencialmente grave si retraso dco

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,
ya que comporta una aproximación diferente

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, VIH

Riesgo de progresión de infección tuberculosa a enfermedad

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

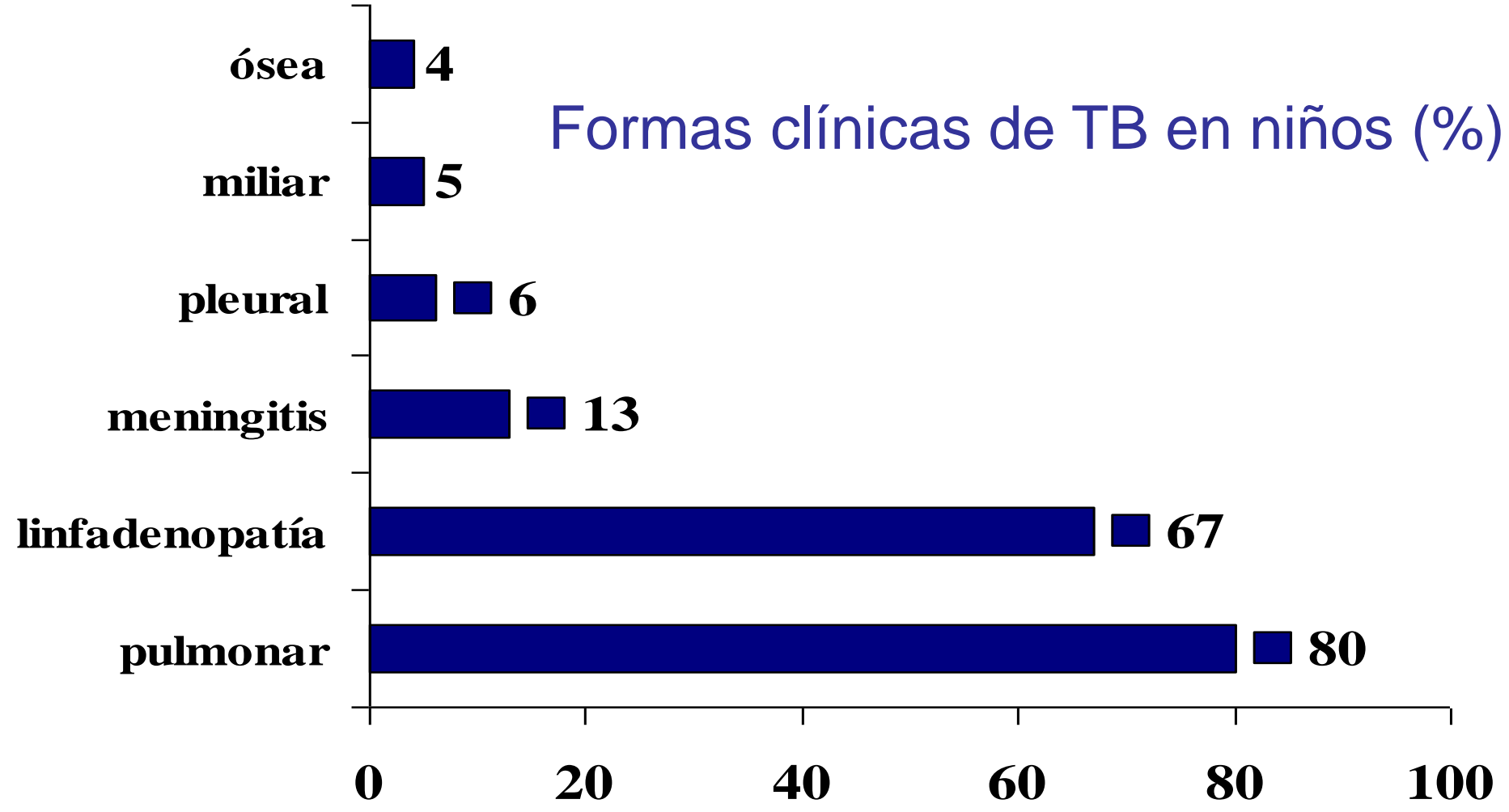
Adaptado de Marais BJ. Am J Resp Crit Care Med 2006; 173: 1078

Riesgo de progresión de infección tuberculosa a enfermedad

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

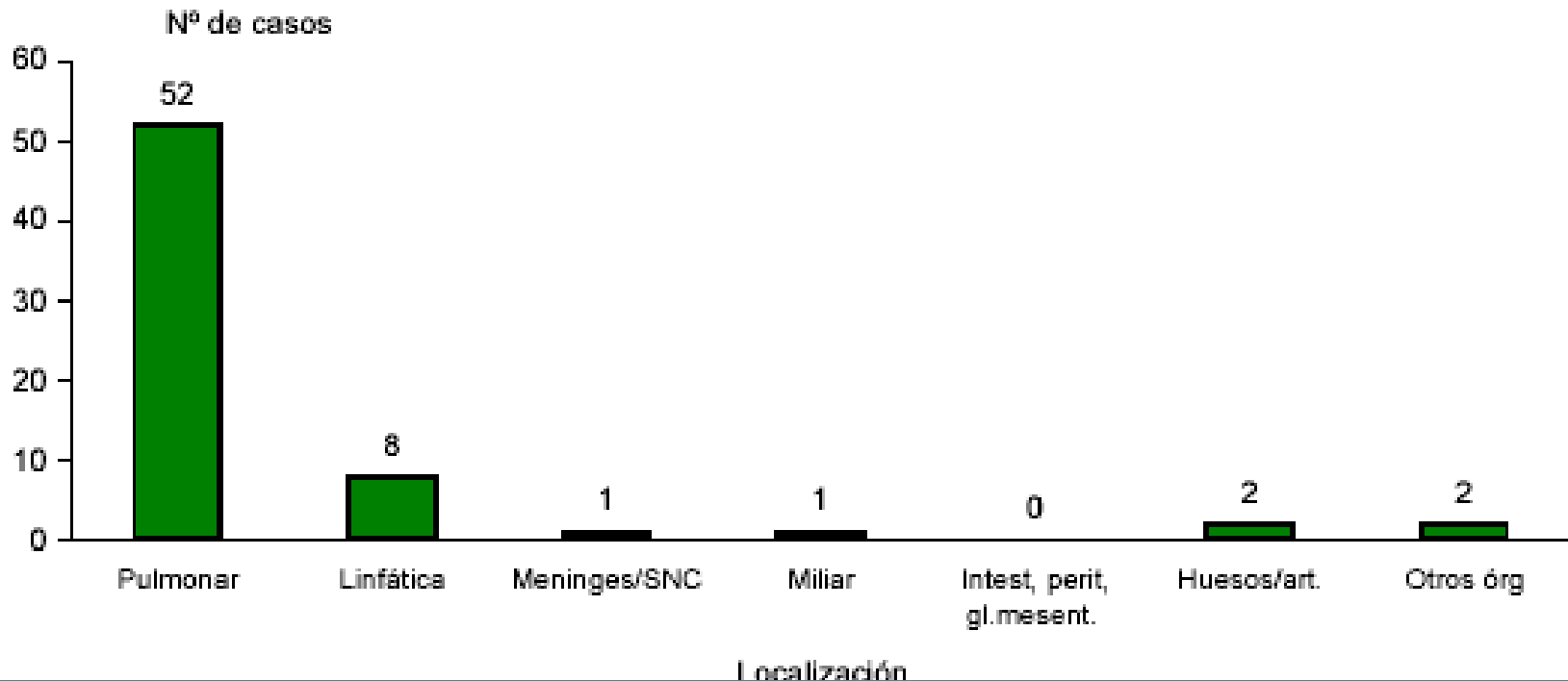
Adaptado de Marais BJ. Am J Resp Crit Care Med 2006; 173: 1078

Formas clínicas de TB en niños (%)



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.

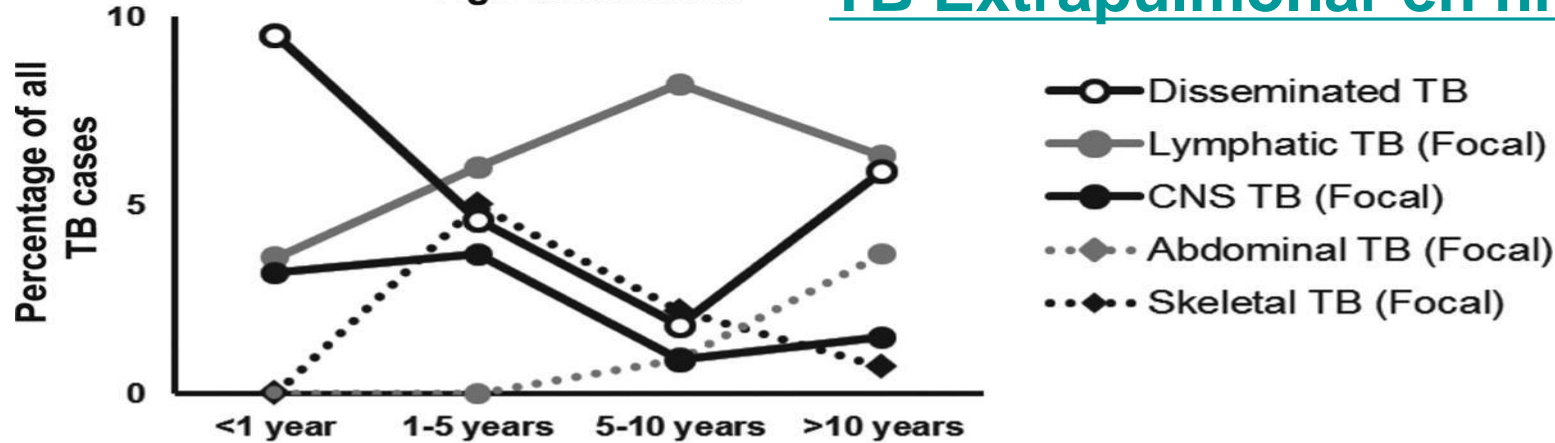


No olvidar la TB congénita, aunque excepcional en nuestro medio

TB Extrapulmonar en niños España

A

Age distribution



B

Site of EPTB (%)	All	<1 yr	1-5 yr	5-10 yr	>10 yr	p
PTB	82.9	84.1	80.7	86.4	80.7	
EPTB	17.7	15.9	19.3	13.6	19.3	0.57
Lymphatic TB	6.1	3.2	6	8.2	5.9	0.61
Disseminated TB	4.9	9.5	4.6	1.8	5.9	0.14
Skeletal TB	2.7	0	5	1.8	0.7	0.03
CNS TB	2.5	3.2	3.7	0.9	1.5	0.37
Abdominal TB	1.1	0	0	0.9	3.7	0.01

Santiago B. for the
 EREMITA Study Group
 Pediatric Infectious
 Disease Journal 2016;
 35(11):1175-1181.

Abbreviations: TB=Tuberculosis; PTB= Pulmonary TB; EPTB= Extrapulmonary tuberculosis;
 CNS=Central Nervous System; yr=year.

pTBred: perfil de la TB pediátrica España



2015: **138** investigadores; **81** instituciones. **388** casos Tuberculosis Activa

Demográficos

50% mujeres

Edad mediana **5.3** años [**2.9-11.4**]

Origen

81,2% niños españoles

53% padres extranjeros

Localización TB

18,2% TB Extrapulmonares

*30 Adenitis TB

***15** TB Menínges

***7** TB Osteoarticulares



Diagnóstico

51,5% Estudio de contactos

Confirmación Microbiológica

34,4% TB Confirmada

27,5% Cultivo; **15,3%** PCR

TB resistente

7,2% TB-Resistente

5,1% INH-Resistente

1,3% MDR

Cortesía de Begoña Santiago

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 hilar a condensación

Patrón de atelectasia-condensación

Enfermedad primaria progresiva

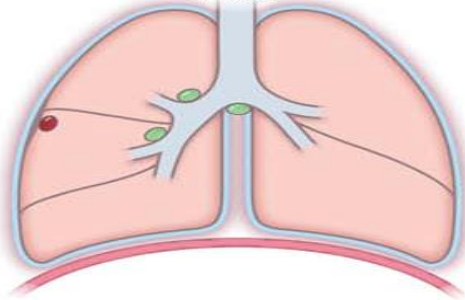
Deficiente contención de infección inicial con destrucción parenquimatosa: cavidad

Enfermedad reactivada: TB tipo adulto=>apical

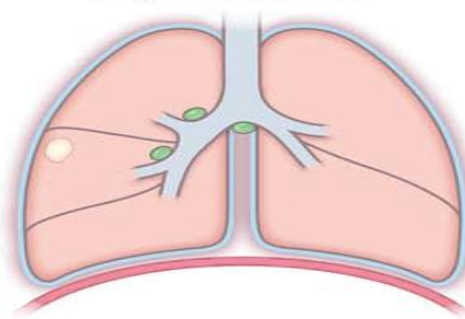
Más frecuente en adolescentes.

Habitualmente síntomas constitucionales

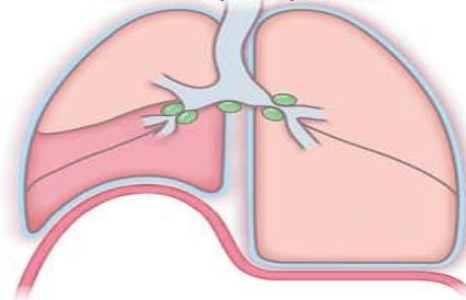
A Uncomplicated lymph node disease



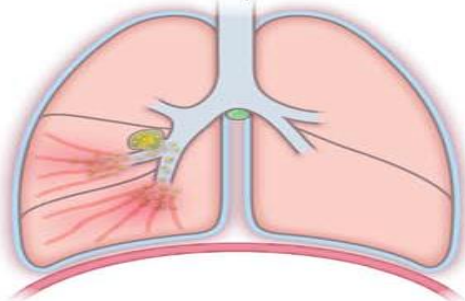
B Progressive Ghon focus



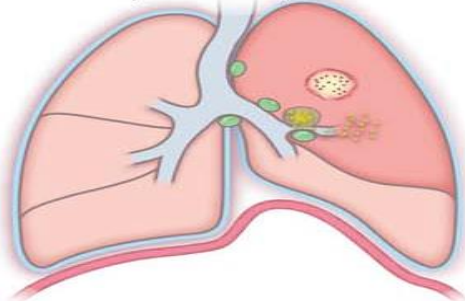
C Lymph node disease with airway compression



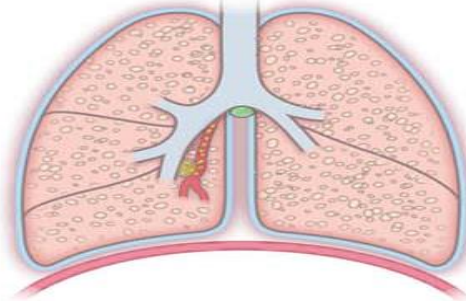
D Lymph node disease with bronchopneumonia



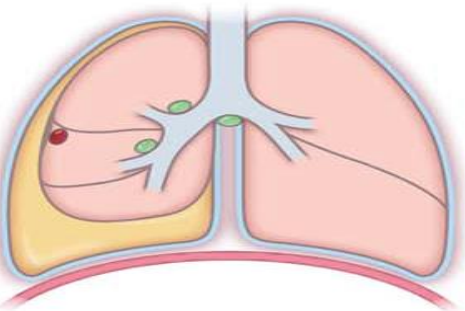
E Lymph node disease with expansile lobar pneumonia



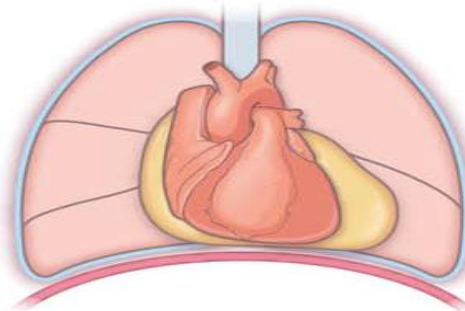
F Disseminated (miliary) disease



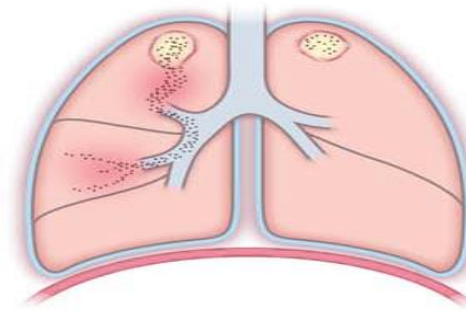
G Pleural effusion



H Pericardial effusion



I Adult-type pulmonary disease





Complejo de Ghon con calcificación
parenquimatosa e hilar



Niño de 7 años con ensanchamiento mediastínico
por adenopatías hiliares



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



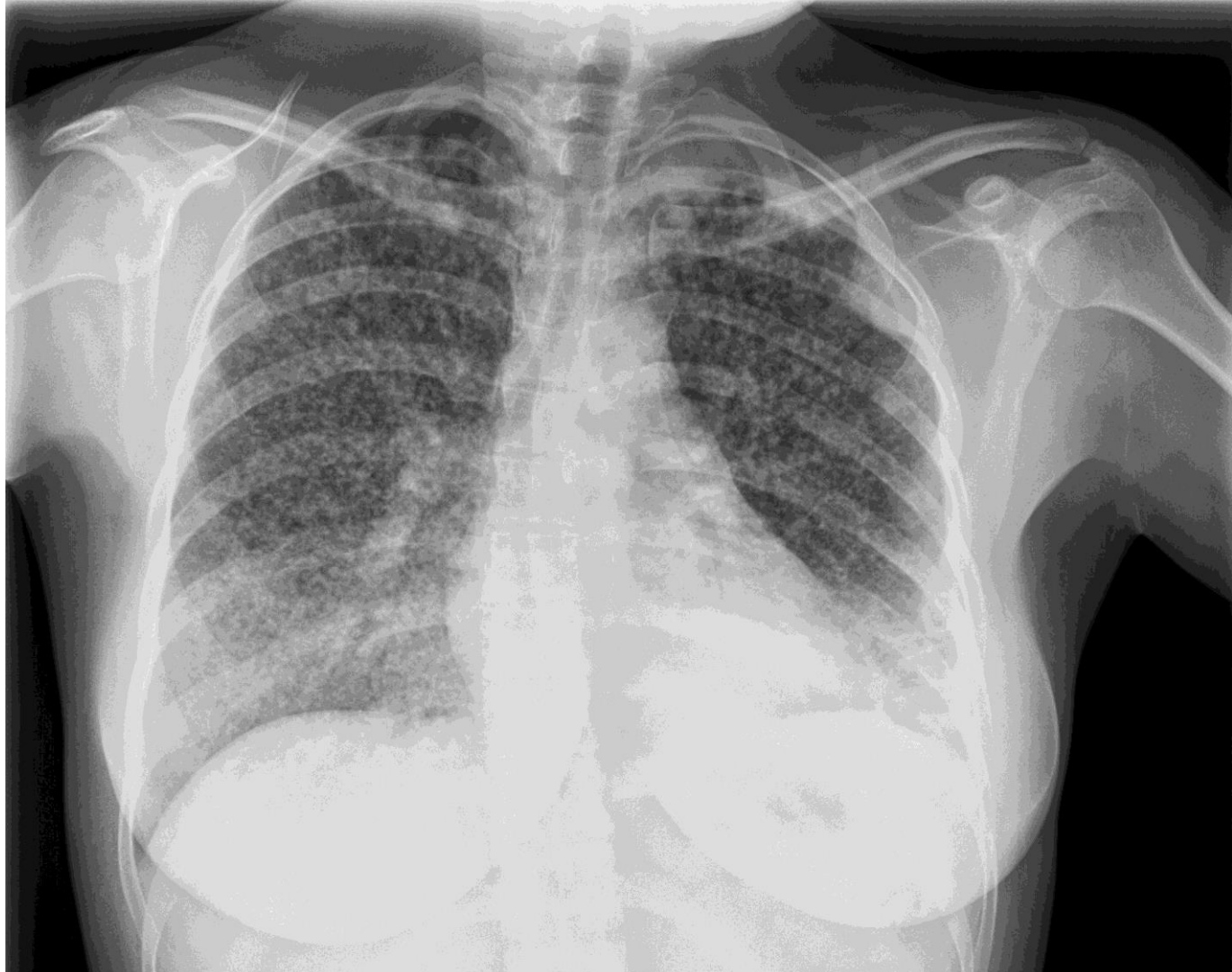
Niña de 2 meses con tuberculosis miliar

TB miliar:



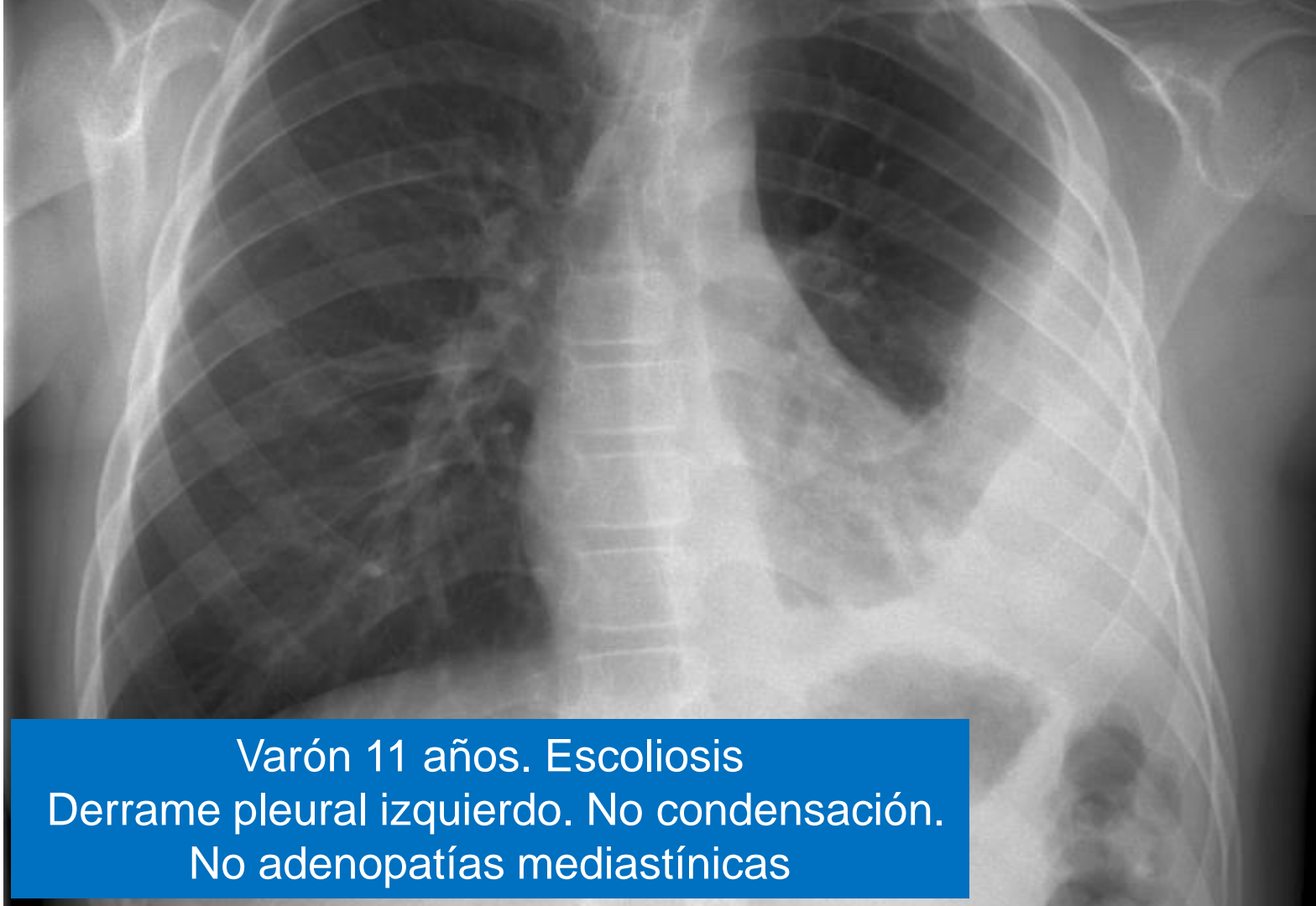
Importancia de H^a epidemiológica:

Madre:

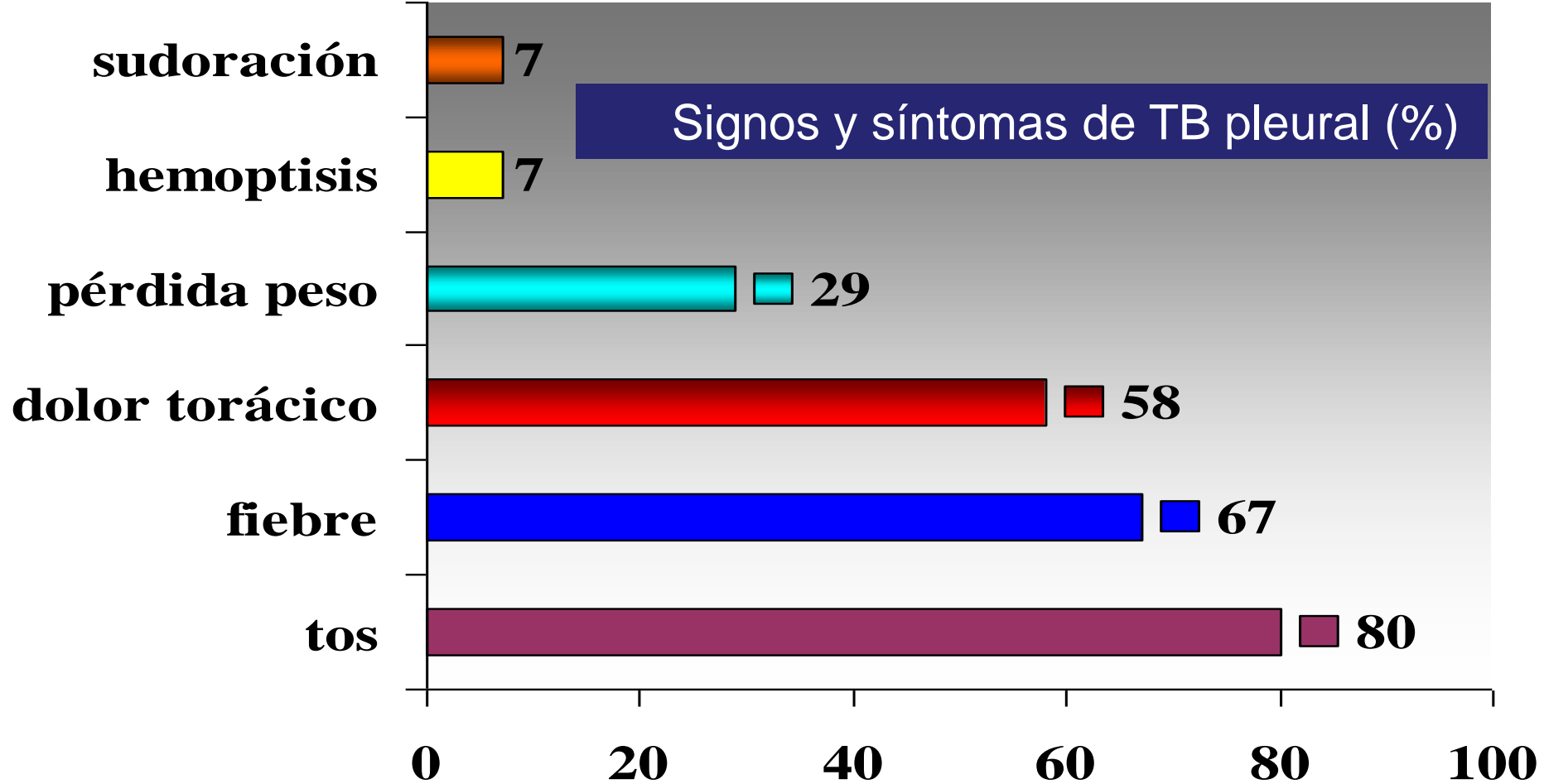


Signos y síntomas de la tuberculosis pulmonar en niños

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.
No adenopatías mediastínicas



The image shows a close-up of human skin with a subtle, erythematous, and nodular lesion. The lesion is faint and appears as a small, raised area of redness. A blue text box is overlaid on the image, containing the text "Eritema nodoso en primoinfección tuberculosa".

Eritema nodoso en primoinfección tuberculosa

LINFADENITIS CERVICAL

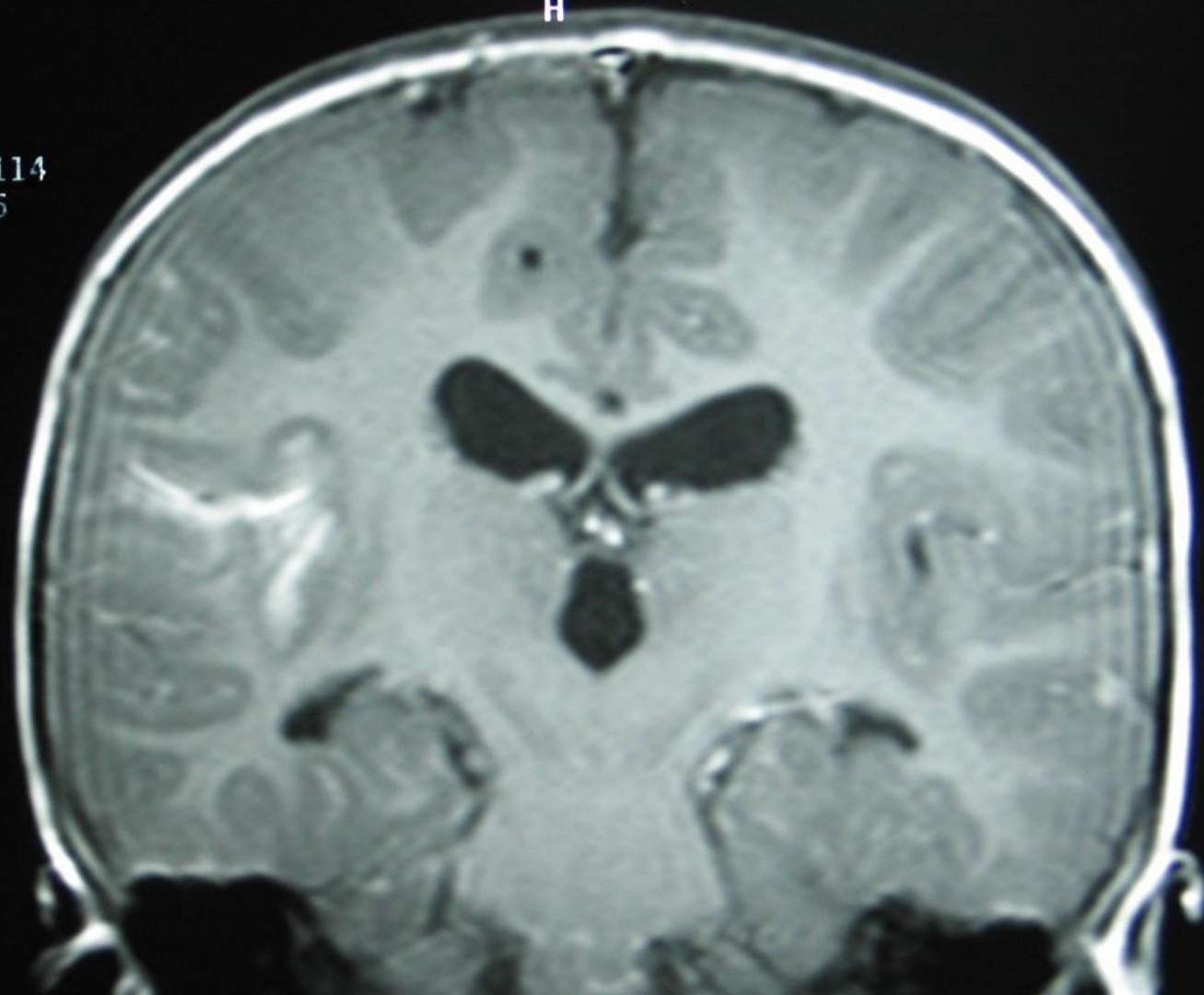
El diagnóstico diferencial de TB se hace sobre todo con linfadenitis por otras micobacterias, que son mucho más frecuentes.

	Adenitis tuberculosa	Otras micobacterias
Edad de presentación	> 5 años habitualmente	< 5 años habitualmente
Síntomas acompañantes	<ul style="list-style-type: none">- Subagudo, color violáceo de piel próxima, fistulización.- Fiebre, síntomas respiratorios, síntomas constitucionales	<ul style="list-style-type: none">- Subagudo, color violáceo de piel próxima, fistulización.- Generalmente sin otros síntomas acompañantes
Localización	<ul style="list-style-type: none">- Suele ser bilateral-Cervical posterior, axilar, supraclavicular	<ul style="list-style-type: none">- 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 hematológica: con frecuencia TB miliar asociada
- Mayoría menores de 3 años
- LCR: Leve pleocitosis de predominio mononuclear, hipoglucorraquia e hiperproteorraquia
- Mantoux e IGRA: Con frecuencia negativo
- Síntomas inespecíficos: Alto grado de sospecha clínica

IMAGE 114
SER 1-6



RP

IMAGE
SER

RP

Diagnóstico

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

Expuestos,
Infectados o
Enfermos

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

Criterios de ingreso de TB en niños

- Menores de dos años.
- Formas pulmonares graves (derrame pleural, atelectasia franca)
- Formas graves o diseminadas
- Formas extrapulmonares, salvo formas ganglionares aisladas.
- Formas bacilíferas: Poco frecuente en niños: formas cavitadas.
- Sospecha de TB resistente a fármacos
- Fracaso de tratamiento previo (tras al menos 2 meses del mismo)
- Sospecha o riesgo de incumplimiento terapéutico.
- Inmunodeprimido

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 2-12 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 +/-) a eje mayor brazo



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





pTBred

Red Española
de Estudio de
TB Pediátrica

NUEVA PRESENTACION DE TUBERCULINA 5UT

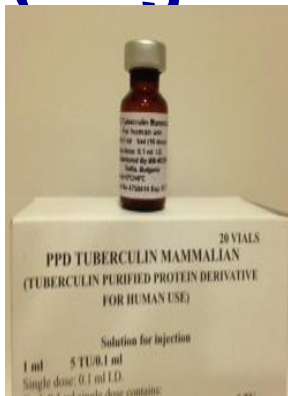
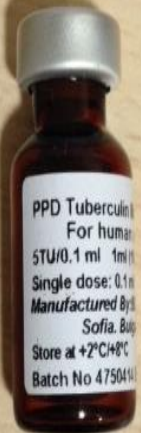
La dosis de la nueva
presentación de tuberculina 5UT
es en todos los casos

0,1 ml por vía intradérmica
(al igual que la antigua presentación)



Problemas de
debastecimiento

**DURACION DEL VIAL UNA VEZ
EMPLEADO POR PRIMERA VEZ: 4
SEMANAS**

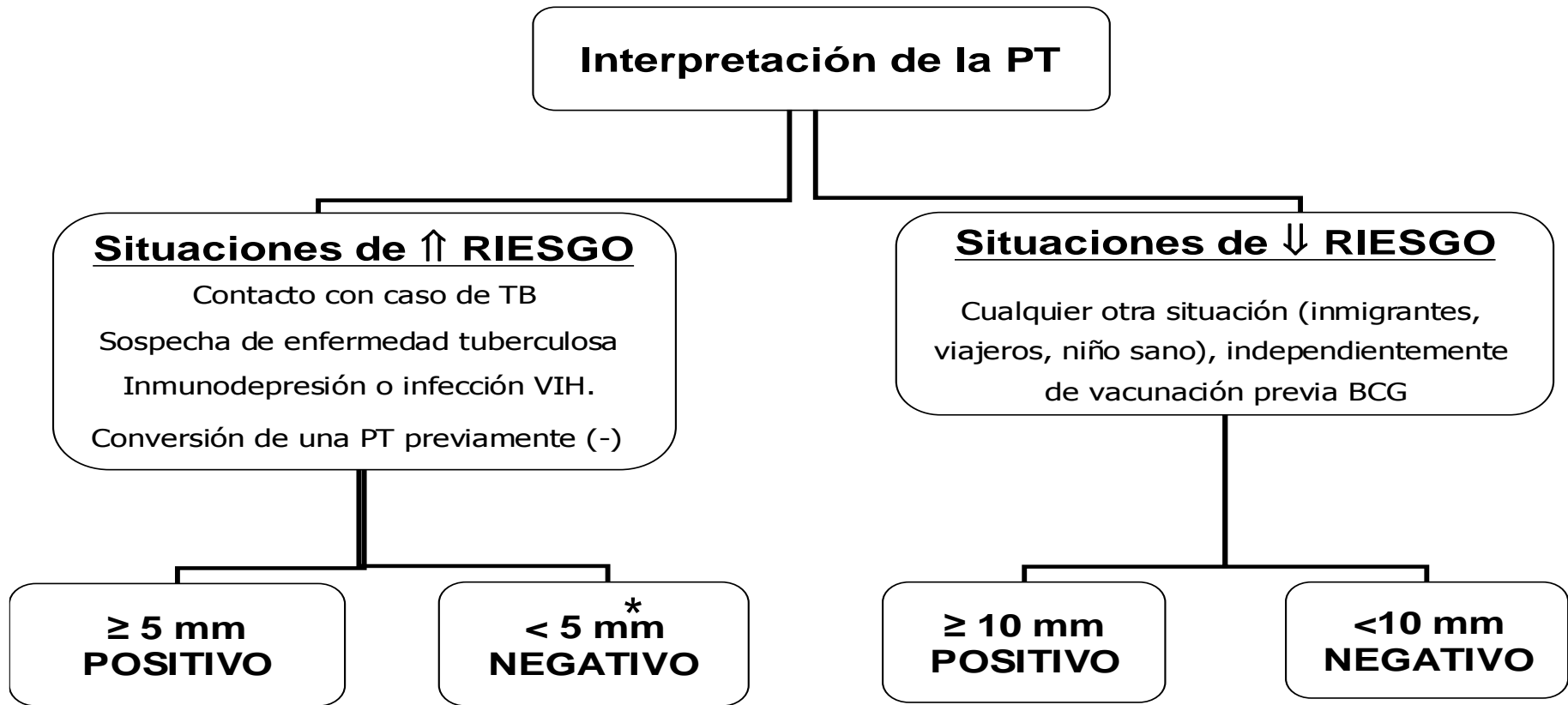




PPD (+): ≥ 5 mm en niños de riesgo SEIP.An Esp Ped 2003;59:582

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

Documento de consenso SEIP 2010



* Niños con conversión tuberculínica en últimos 2 años

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
- Lectura inadecuada

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

Documento de consenso SEIP 2010 *Moreno D. Anal Esp Ped 2010; 4: 283:e1-14*

- 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
 - Niños que viven en comunidades con marginación social

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
 - Derrame pleural

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

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

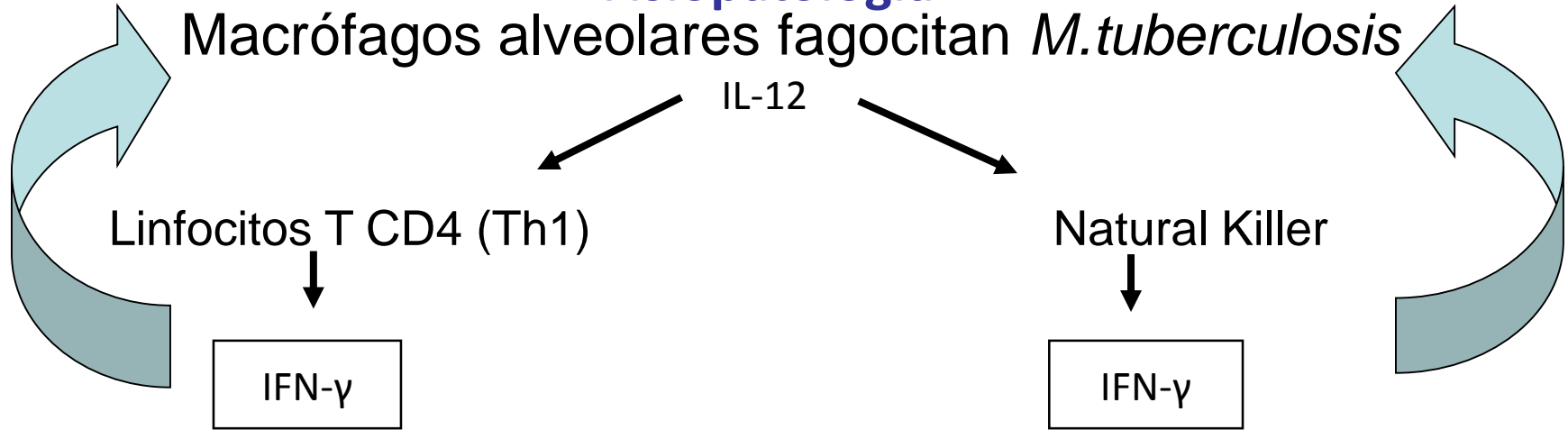
Neumonía bacteriana, **Tuberculosis**,
Linfoma, insuficiencia cardíaca

Adenopatía hiliar
bilateral

Tuberculosis, **Patógenos de neumonía atípica**
Hongos endémicos, sarcoidosis

Nuevas técnicas diagnósticas para TB

Fisiopatología



- **Inmunodiagnóstico:** producción de IFN- γ tras estimular 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*

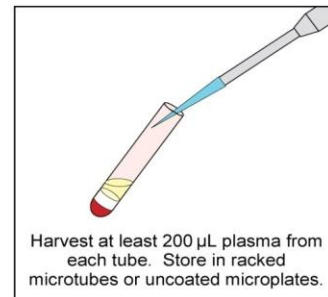
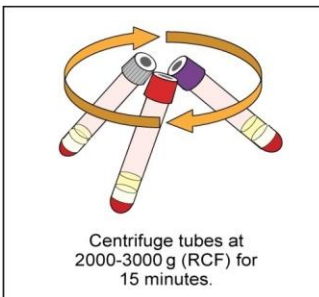
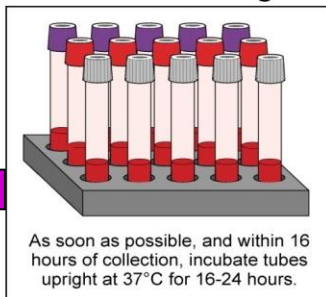
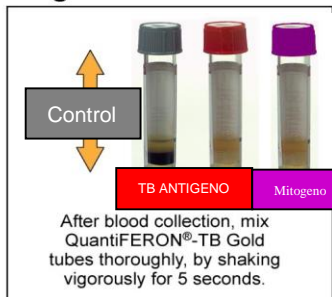
Nuevas técnicas diagnósticas “in vitro” de la tuberculosis.

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

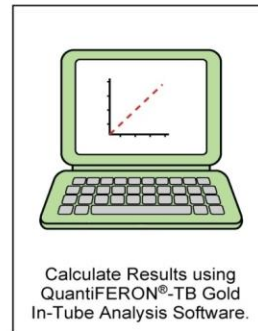
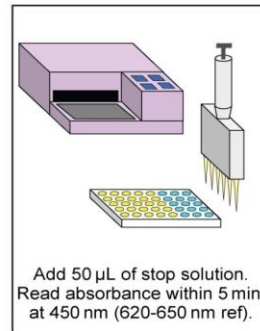
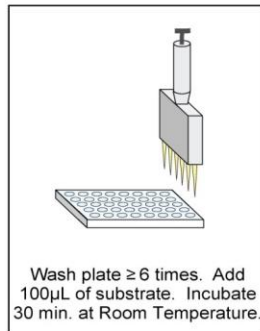
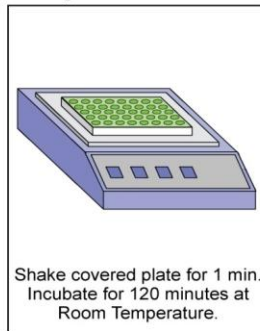
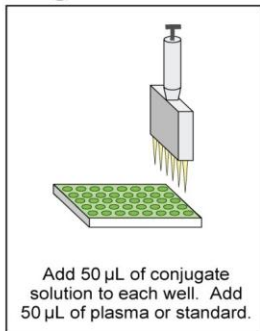
QuantiFERON[®]-TB Gold In-Tube

Assay Quick Reference Guide

Stage One – Blood Incubation and Harvesting



Stage Two – Human IFN- γ ELISA



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 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
- Más específico
 - Mejor para infección por Micobacterias Atípicas y BCG
- Podría tener un papel en monitorizar respuesta al tto?
- La repetición del análisis no provoca efecto booster

Inconvenientes

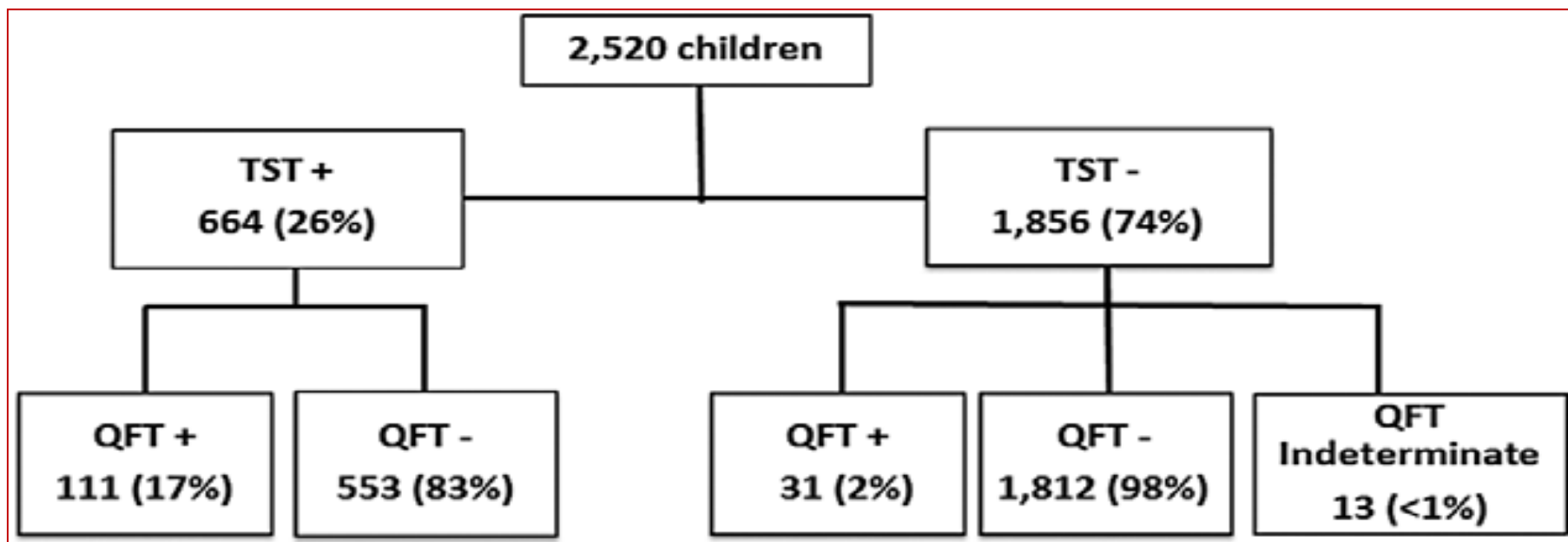
- Coste: 30-40 vs 1 \$. Laboratorio y personal cualificado
- Resultados indeterminados

Complementarios al Mantoux

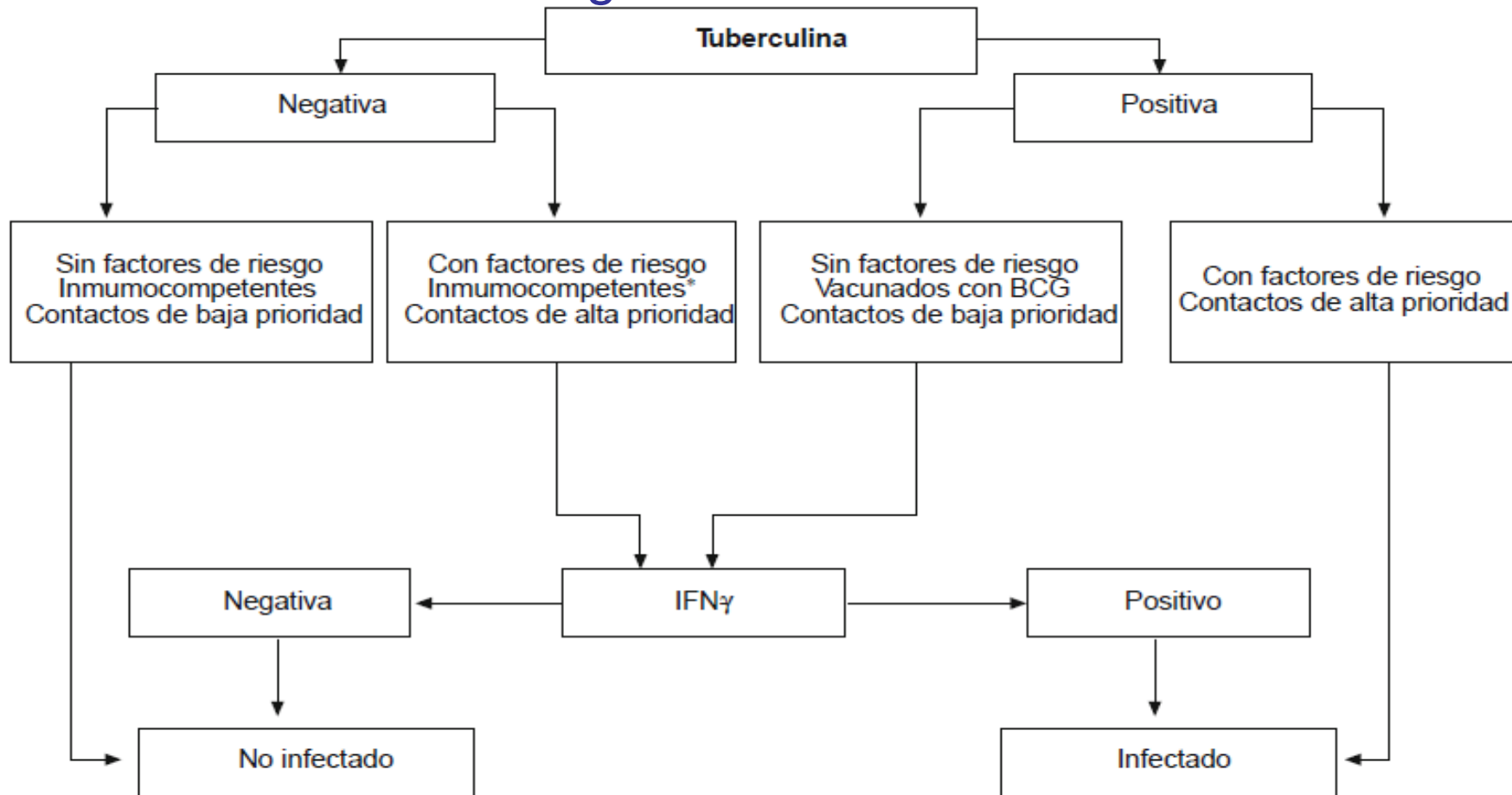
Podría ser superior en: vacunación reciente BCG,
sospecha micobacteria atípica

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*



Consideraciones diagnósticas en el uso de IGRA#



*Evaluar situación clínica

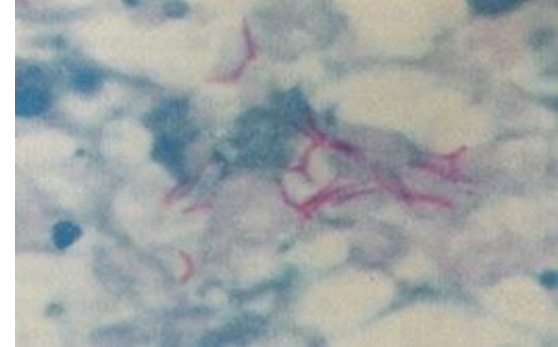
AAP 2015: IGRA=>Alternativa o complementario en ≥ 5 a.

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%

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



Tinción de *Ziehl-Neelsen*

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 resistencias

Nuevos procedimientos diagnósticos en TB pulmonar

- Esputo inducido

Esputo inducido salino 3-5%

No requiere hospitalización

Medidas de aislamiento

No debe realizarse en el niño con compromiso respiratorio

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

Rentabilidad de cultivos y baciloscopia positivos

Esputo inducido: 22%

Aspirado gástrico: 16% (p:0.018)

Zar HJ, Lancet. 2005;365:130-34

1 esputo inducido: similar rentabilidad que 3 jugos gástricos
Misma rentabilidad en niños VIH (+) y VIH (-)

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 specimens

	Patients	Culture +	Smear+	PCR +	Cumulative yield
<i>Ruiz Jiménez M, BMC Infectious Diseases 2013;13:222</i>					
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%)
1 ^o specimen	17	4 (23.5%)	1 (5.9%)	2 (11.8%)	5 (29.4%)
2 ^o specimen	17	4 (23.5%)	0 (0%)	2 (11.8%)	5 (29.4%)
3 ^o 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%)
1 ^o specimen	17	7 (41.2%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)	7 (41.2%)
2 ^o specimen	17	5 (29.4%)	1 (5.9%)	0 (0%)	5 (29.4%)
3 ^o 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 serious AE

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 conocida e identificada 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%

* Población inmigrante: 12%

Jimenez M, Rev Esp Quimiot 2008; 21: 22-5

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

Mellado MJ. An Pediatr (Barc) 2009;71(5):447-458

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
nº cepas resistentes a H y a R (MDR)	26	74,29	9	25,71	0,00	0,00	35	2,16

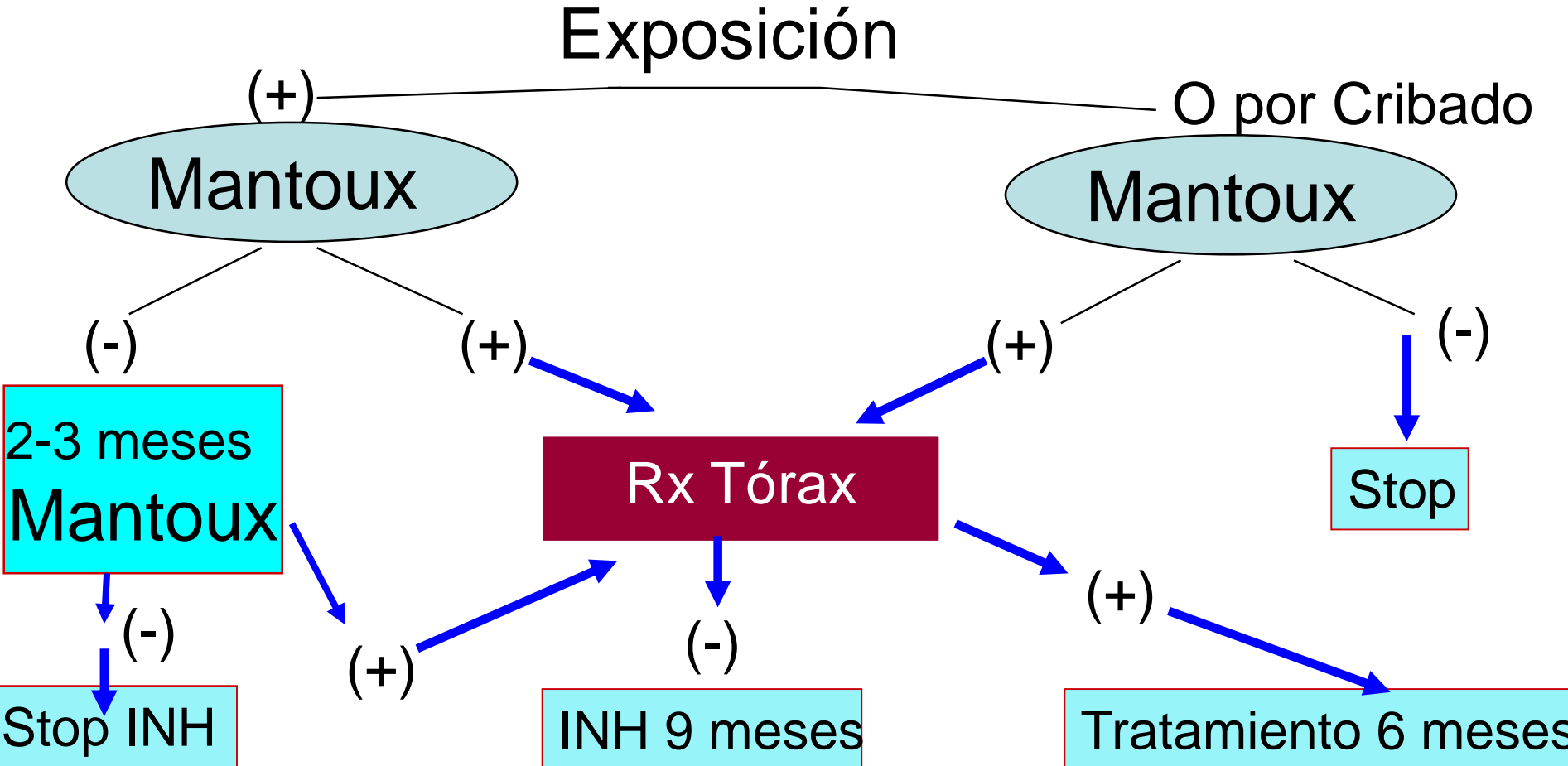
Tratamiento de dos meses con un fármaco

- 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, 4-6 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 tuberculosa

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 <small>* Incluye (E) hasta conocer S</small>	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® :

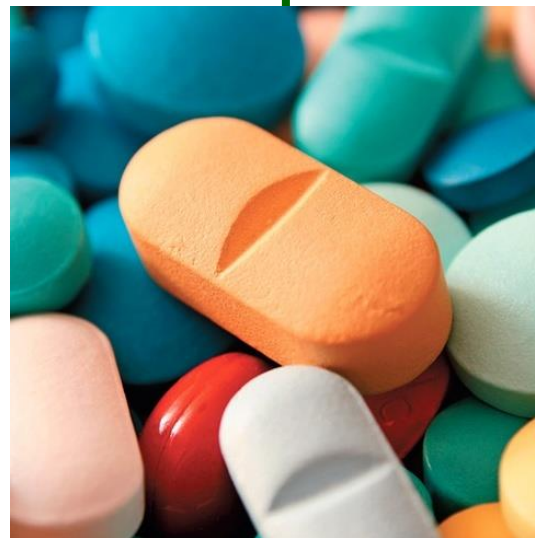
Isoniacida y Rifampicina.

Rifater ® :

Isoniacida+Rifampicina+Pirazinamida.

Rimstar ® :

Isoniacida+ Rifampicina +Pirazinamida+
Etambutol



Falta de formulación pediátrica: avances en coformulación: INH-RIF-PZ



Por fin un fármaco para la tuberculosis infantil. El Mundo 2-12-2015

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 3 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	Estreptomina, 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

Nuevos Fármacos: **Bedaquiline, pretomanid,**

istente.

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 y estudio de posibles contactos y cortar cadena epidemiológica
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.
- Santiago B, Blázquez-Gamero D, Baquero-Artigao F, et al.EREMITA Study Group. Pediatric Extrapulmonary Tuberculosis: Clinical Spectrum, Risk Factors and Diagnostic Challenges in a Low Prevalence Region. *Pediatr Infect Dis Journal*. 2016; 35:1175-1181
- 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 AI, Rivero Calle I (v.2/2015). Guía_ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico. Disponible en <http://www.guia-abe.es>

Agradecimientos



Agundez Reigosa, Beatriz; Alfayate, Santiago; Altet, Neus; Alvarez Coca, Javier; Álvarez, Cristina; Arroyo, Mireia; Badillo, Katie; Baquero, Fernando; Blazquez, Daniel; Bueno, Mercedes; Bustillo, Matilde; Calavia Garsaball, Olga; Callejón, Alicia; Calvo, Cristina; Carazo, Begoña; Carrasco Colom, Jaime; Cerdeira, Natalia; Chiatti, María Cristina; Cilleruelo, María Jesús; Cobo Costa, Alejandro; Colino, Elena; Couceiro, Jose Antonio; Daoud, Zarife; Dapena, Marta; del Castillo, Elena; del Rosal, Teresa; Echávarri Olavarría, Fernando; Falcón, Lola; Galan, P ilar; Gale Anso, Ines Rita; García Hortelano, Milagros; García Mazarío, M^a Jesús; Garcia, Juan José; Garcia, Lourdes; Giménez Sanchez, Francisco; Gimeno Díaz de Atauri, Álvaro; Gómez-Pastrana, David; Gonzalez de Liria, Carlos Rodrigo; González Tomé, María Isabel; González , M^a Dolores; Gorratxategui, Pedro Jesús; Grasa Lozano, Carlos; Guarch Ibañez, Borja; Guerrero, Carmelo; Hernández-Sampelayo, Teresa; Hernangómez, Susana; Herranz, Mercedes; Herrero, Susana; Jensen, Julia; Jiménez, Lorena; Jimenez, Ana; Korta Murúa, Juan José; Lamas Ferreiro, Adelaida; Lillo Lillo, Miguel; Llorente, Marta; Lobato Salinas, Zulema; Martín Nalda, Andrea ; Martínez Campos, Leticia; Martínón, Federico; Maté, Irene; Medina Claros, Antonio; Mellado Peña, María José; Méndez, María; Méndez-Echevarría, Ana; Mesa Medina, Orlando; Minguell Domingo, Laura; Molina, Cristina; Moliner, Elisaenda; Montero; aría; Moreno Gómez, Esther; Moreno, David; Mota Liñares, Cristina; Muñoz, M^a Angeles; Navarro, María Luisa; Navas Carretero, Adriana; Negreira, Sagrario; Neth, Olaf; Noguera-Julián, Antoni; Ortiz Lozano, M^a Carmen; Otero Reigada, Carmen; Otheo, Enrique; Penín Antón, María; Perez Gorricho, Beatriz; Perez Tamarit, Amparo; Pérez-Mendez, Carlos; Piñeiro, Roi; Piqueras, Anabel; Pocheville, Itziar; Pomar, Irene; Prieto, Luis; Ramos, José Tomás; Retuerta Oliva, Azucena; Rius Gordillo, Neus; Rivero, Irene; Roa Francia, Miguel Ángel; Rodriguez, Alfonso; Rodriguez, Sonia; Rojo, Pablo; Romero Blanco, Isabel; Rueda, Santiago; Ruiz, Marta; Saavedra, Jesús; Sánchez Cordero, Nieves; Santiago, Begoña; Santos, Mar; Sanz Santaefemia, Francisco; Soler, Pere; Soriano-Arandes, Antoni; Tagarro, Alfredo; Vallmanya, Teresa; Velázquez, Marta; Villalobos, Enrique;

Caso clínico

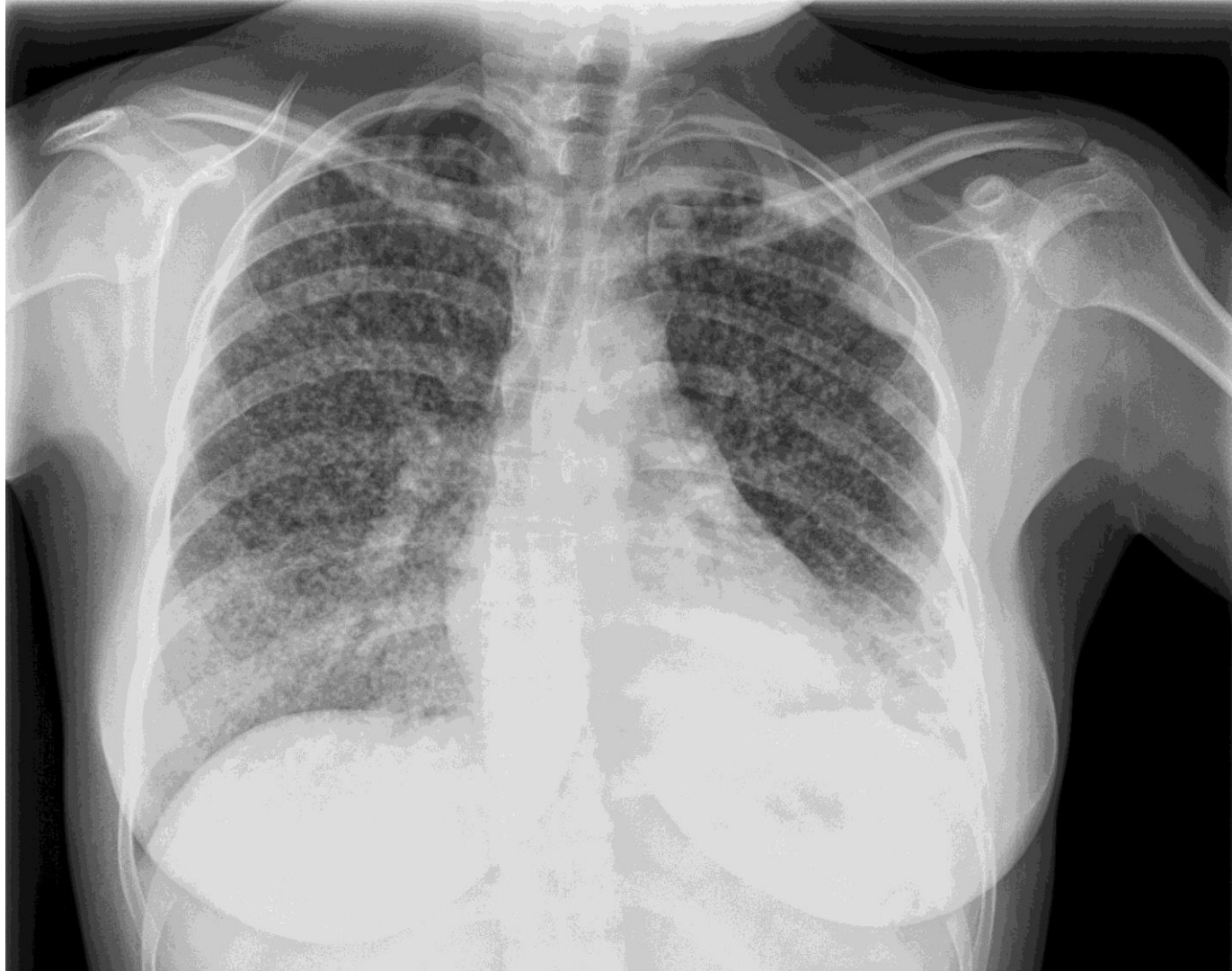
- Lactante de 2 meses de edad de origen boliviano, que acude a urgencias en Enero 2015 por un cuadro catarral febril de dos semanas de evolución asociada a irritabilidad y tos productiva y emetizante
- En urgencias, destaca en la AP: hipoventilación generalizada y crepitantes bilaterales, hepatomegalia de 3 cm y esplenomegalia de 2 cm, así como irritabilidad.
Analítica: 17900 leucocitos, N 59%, hemoglobina 9,7 mg/dl, PCR 15,10 mg/dl, PCT 3.34 ng/ml
Urianálisis: piuria intensa con bacteriuria, test de VRS y gripe en exudado nasofaríngeo (negativos)
Rx Tórax: compatible con bronconeumonía



Antecedentes Personales y Familiares

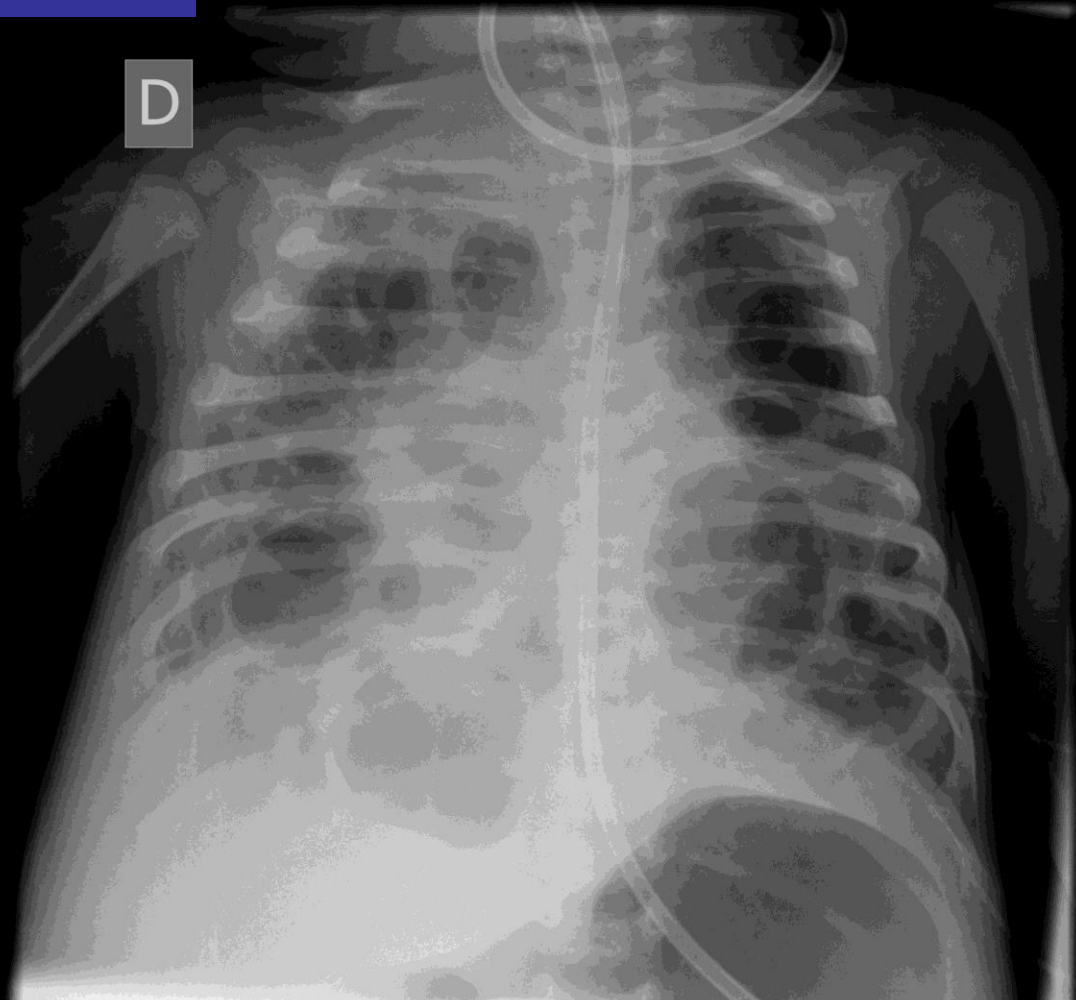
Indagando nuevamente acerca de sus antecedentes familiares, refirió entonces que tanto la madre como el lactante convivían con 8 personas en su domicilio, entre ellas un tío materno que había sido diagnosticado de TB pulmonar sensible un año antes del nacimiento de nuestro paciente, pero que recibió tratamiento de forma incompleta durante 6 meses

Madre:



Evolución 6 semanas:

D



Estudio de contactos (I):

Caso índice: Tío materno del paciente.

Pese a que se iniciaron las medidas de aislamiento correspondientes, se realizó estudio de contactos y se les prescribió de forma completa el tratamiento antituberculoso, interrumpió de forma voluntaria tanto el seguimiento como el tratamiento a los dos meses de su inicio, el cual volvió a reiniciar tras el ingreso de nuestro paciente con ayuda del programa de tratamiento bajo DOT

Estudio de contactos (II):

El abuelo del paciente, fue estudiado cuando se diagnosticó el caso índice, estando entonces asintomático y Rx Tórax sin alteraciones, pero tras al ingreso de nuestro paciente se realizó nuevamente estudio, presentando entonces Mantoux positivo (18 mm) y Rx Tórax con consolidación neumónica en LSI, asintomático y con baciloscopias y cultivos negativos. TTO DOT

El resto de convivientes, incluidos los primos pequeños del paciente, se mantuvieron asintomáticos y fueron estudiados con realización de Mantoux y Rx sin alteraciones y realizaron adecuadamente la profilaxis primaria 3 meses, nuevo Mantoux (-)

Resumen

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

Necesidad de estudio activo de contactos
equipo multidisciplinar