



Mútua Terrassa

# TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE EN PEDIATRÍA

Paula Arcenillas Quevedo

Laura Soriano Gutiérrez

HUMT – 25/10/2011



# ÍNDICE

---

- Presentación del caso
- ¿Qué es la tuberculosis?
- Diagnóstico
- Tratamiento



# PRESENTACIÓN DEL CASO

---

- Niña de 4 años
- Diagnosticada en AP de TBC pulmonar



PPD y Quantiferon positivos  
RX normal



# ANTECEDENTES

---

- Sin interés
- Bronquitis de repetición
- **Contacto con caso índice conocido, sospechoso de TB-MDR**



# INGRESO

---

- Recogida de muestras
- Cultivo
- Estudio resistencias

# CASO ÍNDICE

---

- Mujer natural de Georgia
- Diagnosticada de TBC hace 6 años
- Tto irregular
- **Actualmente en estudio resistencias:**
  - Rifampicina (RIF)
  - Isoniazida (INH): pendiente

**Diapositiva 6**

---

**MSOFFICE1** ; 20/10/2011




# TUBERCULOSIS

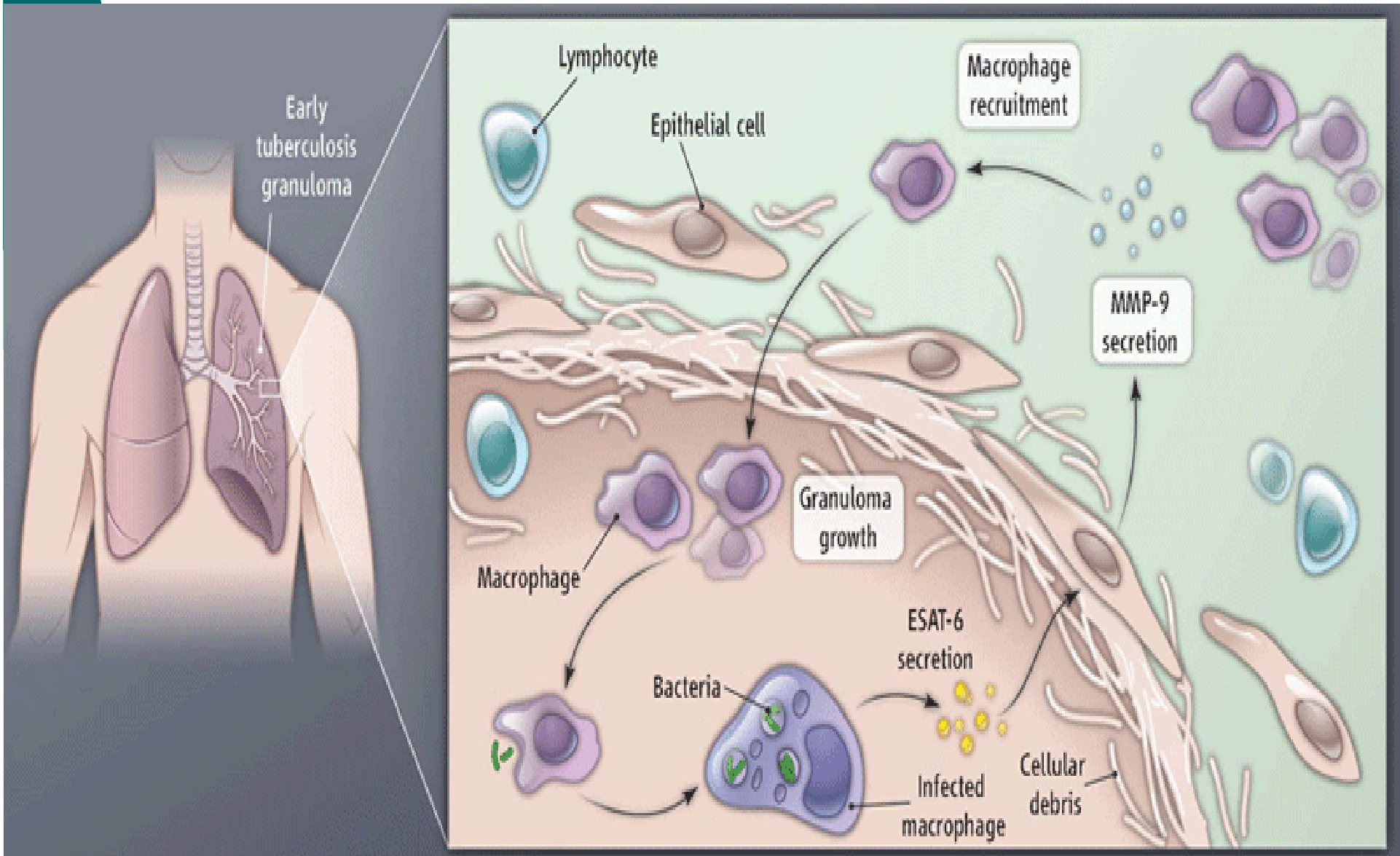
---

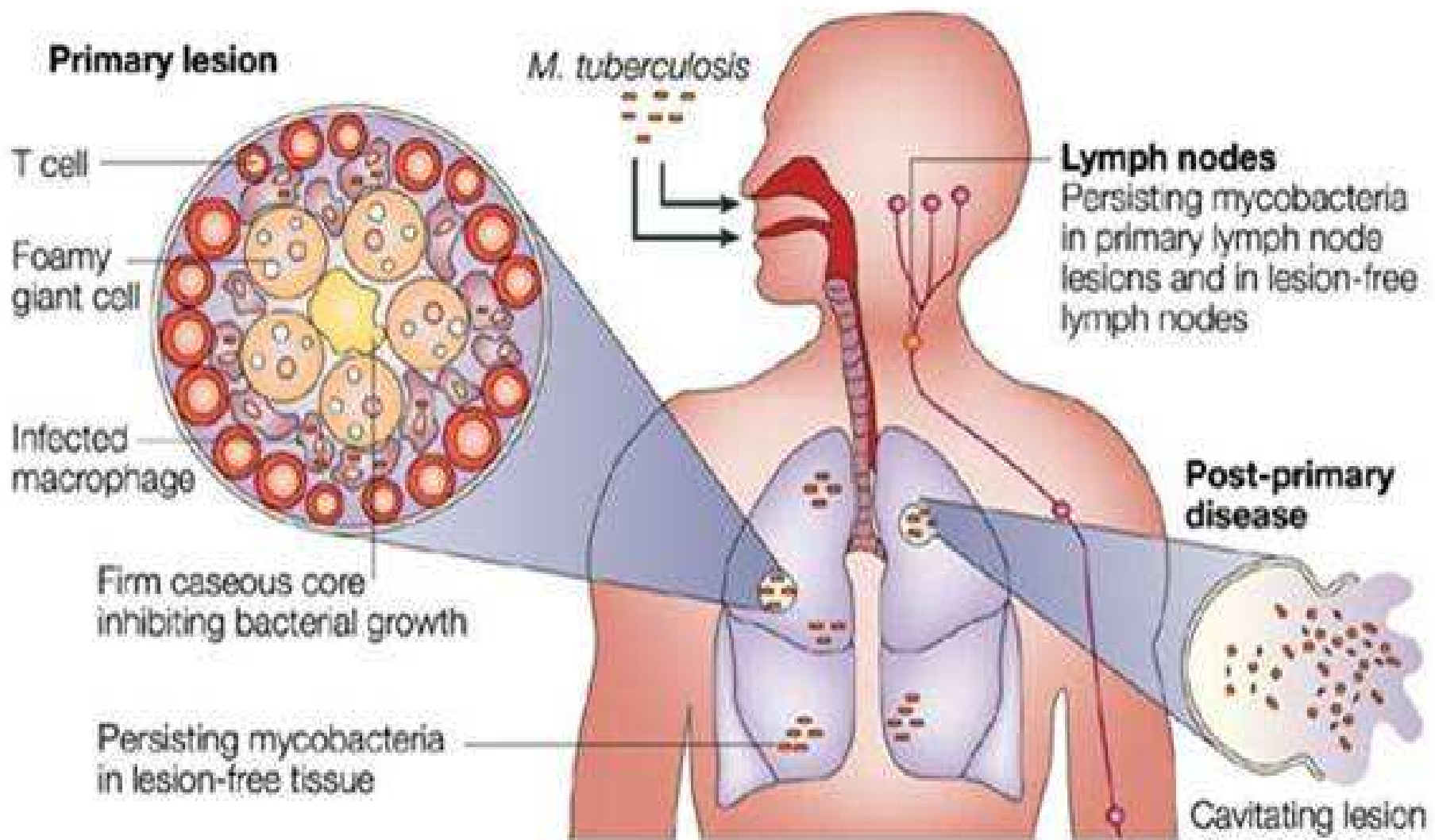


# ¿QUÉ ES TBC?

---

- Enfermedad infecciosa causada por especies del complejo *Mycobacterium*
- *M. tuberculosis* (bacilo de Koch), *M. bovis*, *M. Africanum*, *M. microti*, *M. canetti*, *M. caprae* y *M. pinnipedii*
- Formación de **granulomas** 
- **EDO**

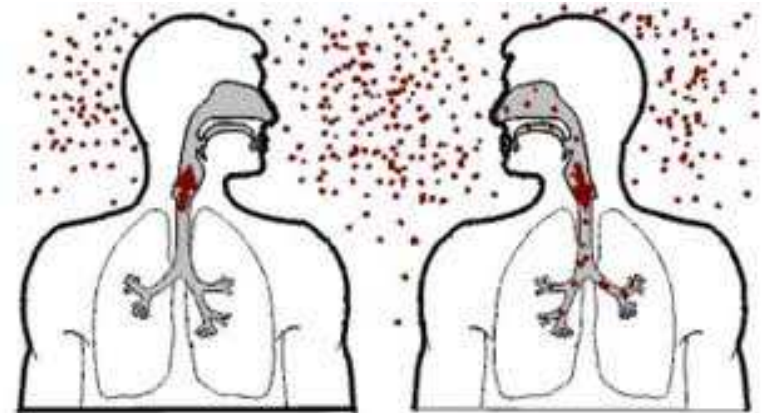




# VIA DE TRANSMISIÓN

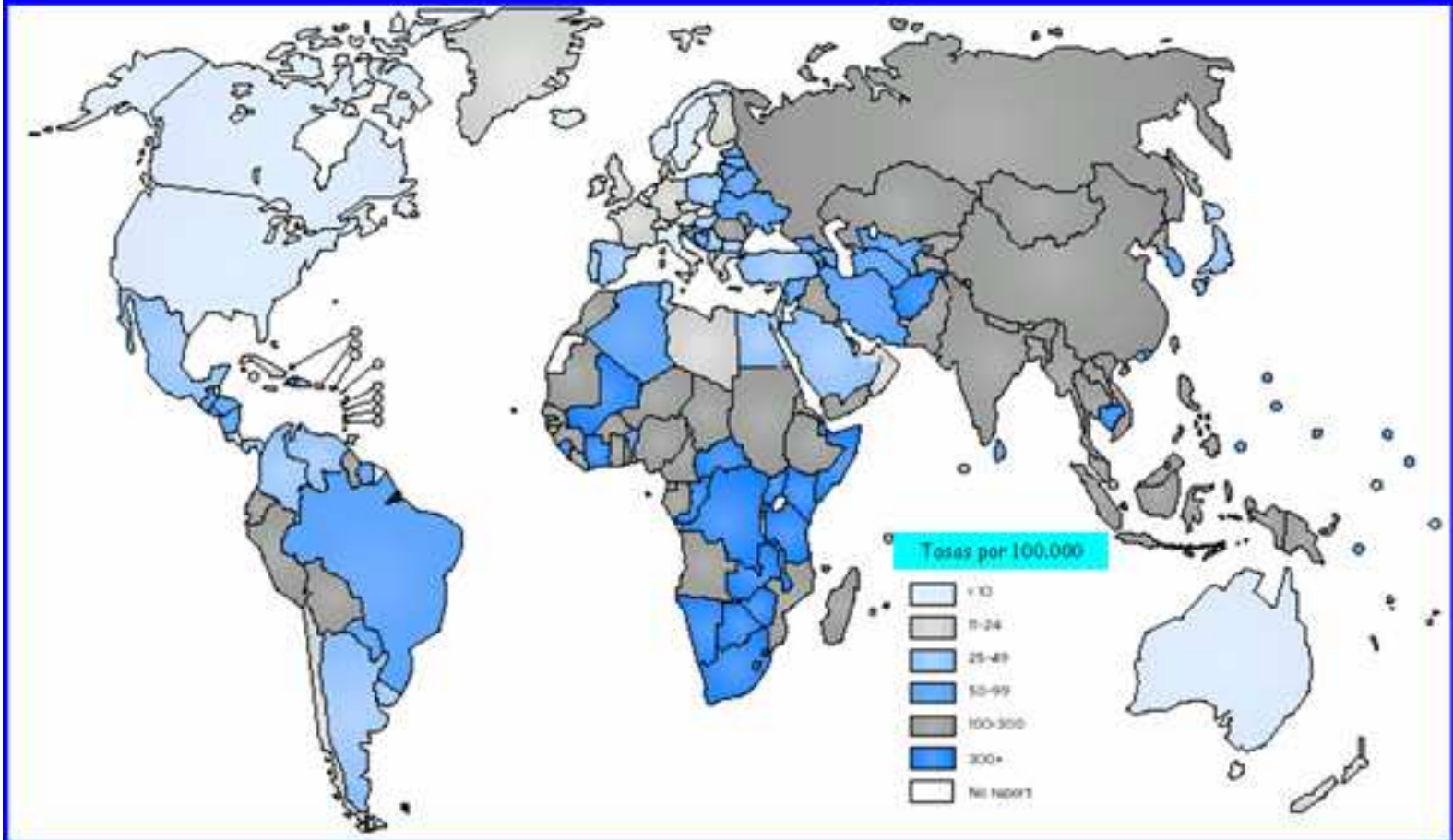
---

- Via aérea
- Persona-persona
- Estado bacilífero
- Tamaño partículas

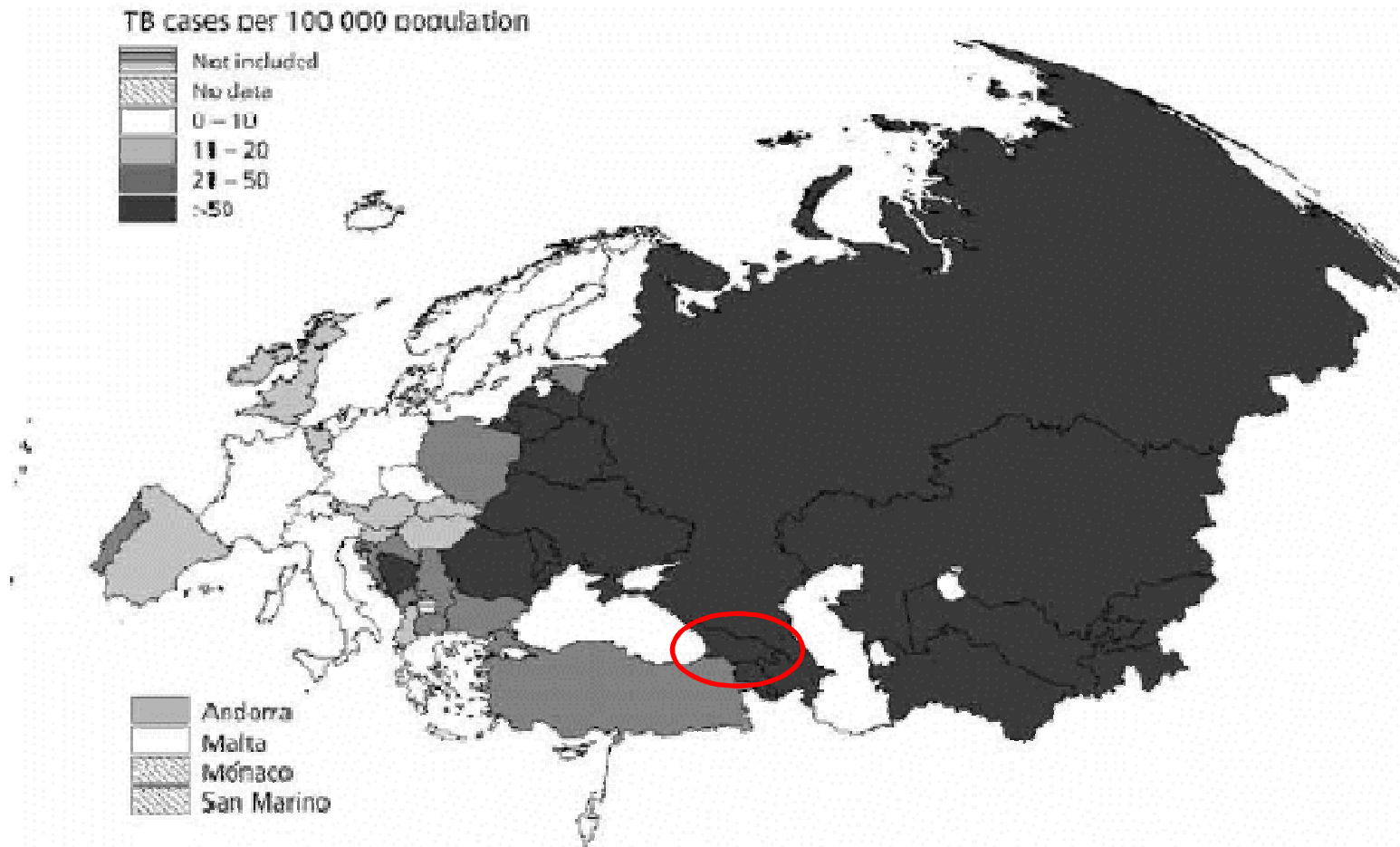


- Reactivación endógena

**Incidencia estimada de TB en el mundo en 2001. Fuente: OMS\***



\*Tuberculosis control report, Geneva 2002



1. Datos extraídos de la referencia n° 18.

**Figura 3. Tasas de incidencia de enfermedad tuberculosa en el 2005 en la Región OMS de Europa<sup>1</sup>.**

EuroTB and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report in tuberculosis cases notified in 2005. Institut de veille sanitaire. Saint-Maurice. France. March 2007.



# FACTORES DE RIESGO

---

FACTOR DE RIESGO	RR
Infección por VIH	50-100
Anastomosis yeyunoileal	27-63
Neoplasias sólidas	1-36
Silicosis	8-34
Neo cabeza y cuello	16
Neo hematológica	4-15
Fcos inmunosupresores	2-12
Lesiones fibróticas	2-14
Hemodiálisis	10-15

<http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol30/sup2/suple2a.html>



# TIPOS TBC

---

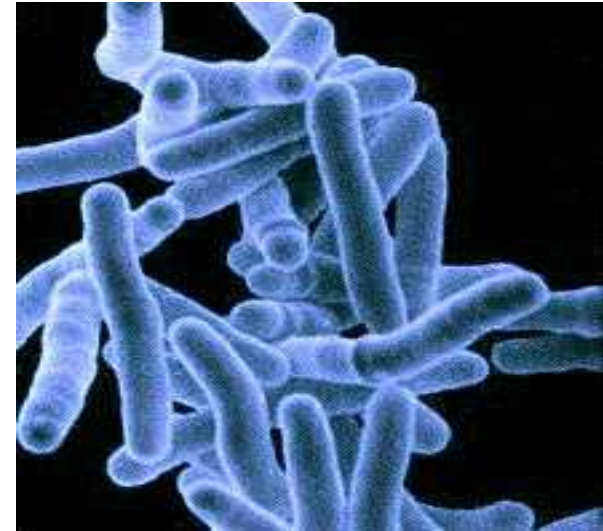
- Pulmonar (afectación del parénquima pulmonar)
- Extra-pulmonar
  - Pleural
  - Meníngea
  - Pericárdica
  - Ganglionar
  - Abdominal
  - De diferentes localizaciones (urinaria, cutánea)
- Diseminada o miliar



# TIPOS DE ESTADÍOS

---

1. PRIMARIO/EXÓGENO  
(Primo infección)



2. SECUNDARIO/ENDÓGENO  
(Reactivación)



# FORMAS PRESENTACIÓN

---

## ACTIVA

- Sintomática
- Contagiosa
- PPD+

## LATENTE

- Asintomática
- No contagiosa
- No progresión a enfermedad
- PPD+

# CEPAS RESISTENTES

---

## MDR-TB

- Resistencia a 2 F de 1<sup>a</sup> línea: INH, RIF, EMB, PZA

## XDR-TB

- MDR-TB
- Resistencia a FQ y algún F inyectable: Capreomicina, Amikacina, Kanamicina, Estreptomina



# EXPLORACIÓN FÍSICA

---

- Tos y expectoración asociadas a bronquitis de repetición
- BEG, normocoloreada, activa y reactiva.
- Afebril ( $T^aAx$ :  $36.6^{\circ}C$ )
- Analítica normal (leucos:  $10.76 \times 10^9/L$ )
- AR: Eupneica, buena ventilación bilateral, espiración normal, sin sonidos anormales.
- AC: Normal
- No presenta lesiones cutáneas importantes
- No adenopatías cervicales significativas



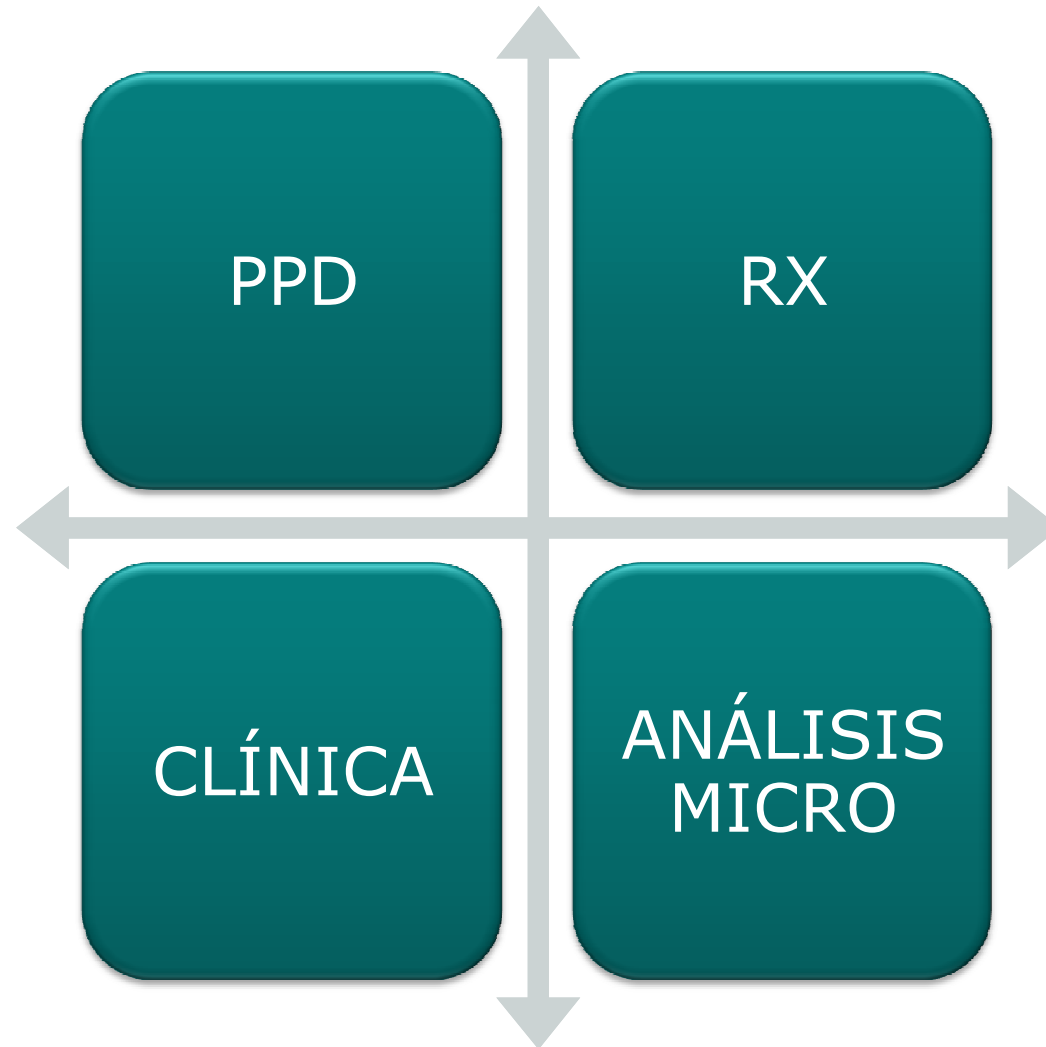
# PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

---

- Recogida de muestras según protocolo de la OMS para estudio microbiológico.
- TC

# DIAGNÓSTICO

---





# 1. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

---

- Tos  $\pm$  expectoración  $\pm$  hemoptisis
- Fiebre ( $>38^{\circ}$ )
- Sudoración nocturna
- Pérdida de peso y apetito
- Sensación de malestar



## 2. PPD/PRUEBA DE TUBERCULINA

(i)

---

- Reacción de hipersensibilidad retardada al PPD (*purified protein derivative*)
- Técnica de Mantoux
- Via intradérmica (NO SC)
- Lectura a las 48-72 horas
- Bajo coste
- Fácil interpretación
- Niños > 6 meses



# PPD/PRUEBA DE TUBERCULINA (ii)

---

- **Positiva  $\geq 5\text{mm}$ :** Infectados o vacunados
- **Negativa:** No infectados o inmunodeprimidos

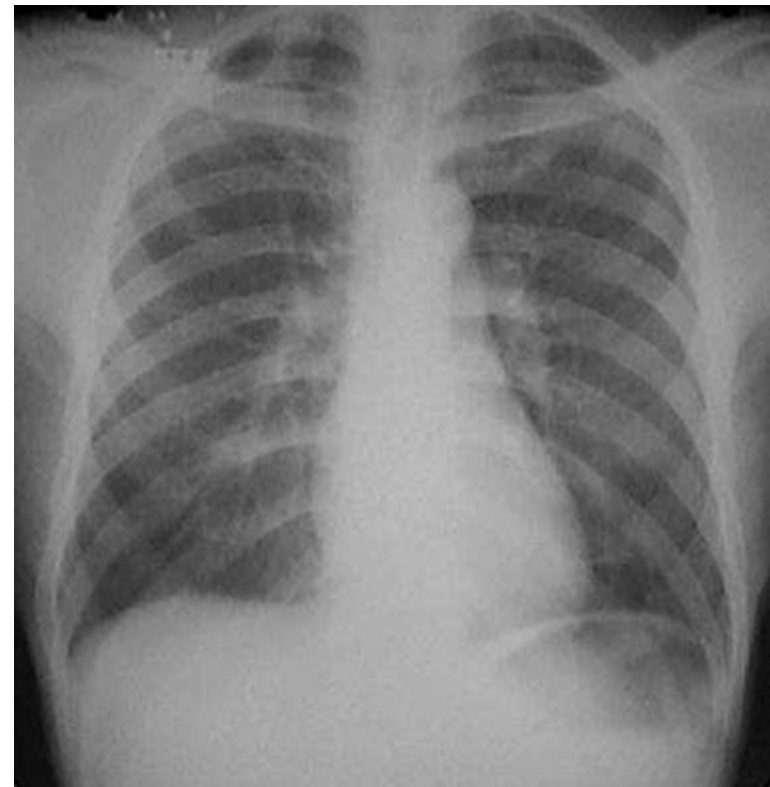
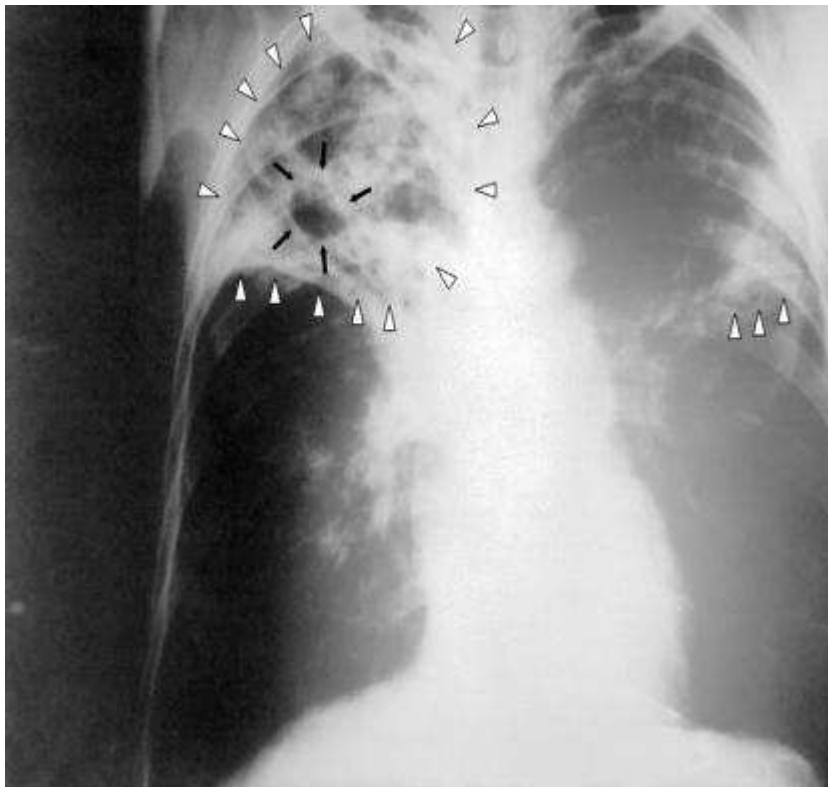


- **Falsos positivos:** BCG o exposición a bacterias no tuberculosas
- **Falsos negativos:** inmunocomprometidos (VIH, inmunosupresores, infecciones graves)

### 3. RADIOGRAFÍA TÓRAX

---

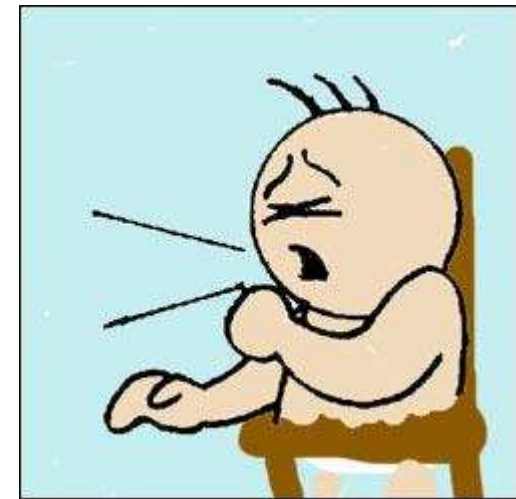
Indicada en paciente con tos persistente (>3 semanas)



## 4. ANÁLISIS MICROBIOLÓGICO

---

- 3 muestras de esputo en 3 días consecutivos
- Esputo inducido: Nebulización con suero hipertónico y salbutamol
- Baciloscopia (Ziehl-Neelsen), cultivo (Löwenstein-Jensen), identificación y pruebas sensibilidad.
- Resultados del cultivo en 2-4 semanas





# TEST IGRA o QUANTIFERON

---

- Detección del IFN- $\gamma$
- Cuantificación por ELISA
- Menos reacciones cruzadas que PPD
- Más objetiva
- Más especificidad y sensible
- Mayor coste
- Recomendado en:
  - PPD+ en vacunados
  - PPD- en inmunodeprimidos o niños < 5 años



# TC

---

A considerar en:

- Niños
- Contacto con paciente bacilífero
- PPD+
- Sin síntomas clínicos
- Placa tórax dudosa

*“En niños con sospecha de tuberculosis la tomografía computarizada es más sensible que la radiografía para la detección de imágenes con un posible significado patológico.”*



## Según OMS...

---

Caso nuevo de TBC pulmonar cuando:

- Un cultivo positivo a *M. tuberculosis*
- Dos baciloscopias positivas



## Según GPC...

---

- Sospecha clínica + radiológica



Inicio tto, pero recogida muestras anterior

- No necesario esperar a resultados cultivos



# TRATAMIENTO

---



# TRATAMIENTO ESTÁNDAR

---

1. Politerapia
2. Específico
3. Prolongado
4. Aislamiento



TDO = Tratamiento Directamente  
Observado

# REGÍMENES TERAPÉUTICOS (i)


---

Tto 6 meses  
(estándar)



Fase inicial (2 meses): INH+RIF+PZA+EMB  
Fase mto (4meses): INH +RIF

Ind: TBC pulmonar sin tto previo

Si tras fase inicial, cultivo +  Régimen 9 meses

# REGÍMENES TERAPÉUTICOS (ii)

---



Tto 9 meses

**Continuo:** INH + RIF diarios

**Intermitente:** INH+RIF

- Primer mes (diario):

INH (300mg) + RIF (600mg)

- Seguimiento (2 veces/sem):

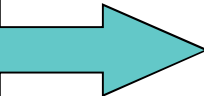
INH (900mg) + RIF (600mg)

**Ind:** Embarazadas

# REGÍMENES TERAPÉUTICOS (iii)

---

Tto 12 meses



Inicial (5 meses):

INH (300mg) + RIF (600mg)

Seguimiento:

INH (300mg) + EMB (15mg/kg/día)

Ind: Inmunodeprimidos

TBC complicadas



# DOSIFICACIÓN PEDIATRÍA

---

<b>FÁRMACO</b>	<b>DOSIS</b> (mg/kg/día)	<b>RA</b>
ISONIAZIDA	10	Neuritis periférica Hepatitis
RIFAMPICINA	10-20	Hepatotoxicidad Coloración fluidos
ETAMBUTOL (> 8 años)	10-15	Alteraciones visuales
PIRAZINAMIDA	35	Hiperuricemia Hepatotoxicidad
ESTREPTOMICINA	20-40 mg/kg 2-3 veces/sem	Ototoxicidad IR

# PRESENTACIONES A D FIJAS EN ESPAÑA

<b>Fármaco</b> <b>Presentación</b>	<b>Rifampicina</b>	<b>Isoniazida</b>	<b>Pirazinamida</b>	<b>Etambutol</b>
RIFINAH	300 mg	150 mg		
RIMACTAZID	300/150 mg	150/75 mg		
TISOBRIF- Vit B6	600 mg	300 mg		
RIFATER	120 mg	50 mg	300 mg	
RIMICURE	150 mg	75 mg	400 mg	
RIMSTAR	150 mg	75 mg	400 mg	275 mg



## Profilaxis

- INH (+ piridoxina) 300 mg/día  
6 meses: estándar  
12 meses: niños e inmunodeprimidos
- ¿Si caso índice resistente a INH...  
RIF 4 meses?

## Vacuna

- BCG (Bacilo de Calmett-Guerin), cepa atenuada de *M. bovis*  
Indicada en:
  1. Personal sanitario de riesgo
  2. Zonas elevada prevalencia
  3. Contacto familiares
- Sólo previene cuadros miliares.



# REINGRESO

---

- INH (Cemidón® 150 mg): 2 comp/d
- Pirazinamida 250 mg: 2 comp/d
- Capreomicina (Capstat® 1g): 0.5 g/d IM
- Moxifloxacino 400 mg: 0.5 comp/d
- PAS 500 mg: 4 cáps/12h





## TTO DE MDR-TB

---

- Patrón resistencias caso índice debe aplicarse al nuevo caso
- Diferente régimen según resistencias detectadas en fuente
- Tto mínimo 4 fcos



# RESULTADOS CASO ÍNDICE

---

- Resistencias confirmadas a:
  - INH
  - RIF
  - EMB
  - Estreptomina
  - Proteonamida
  - Rifabutina





## Recomendación de TTO

---

- Paciente con R a INH, RIF y EMB:
  - Régimen basado en PZA, una FQ, dos fcos orales de 2ª línea y un agente inyectable.
  - Agente parenteral mín primeros 6 meses.
  - Tto 18-24 meses tras conversión cultivo.

## Consideraciones del tto (i)

---

- No limitar a tetraterapia si hay fmcos activos disponibles.
- Terapia intermitente no recomendada: excepción fmcos parenterales.
- N° suficiente fcos orales al inicio de tto para asegurar régimen adecuado.
- Resistencias cruzadas entre:
  - RIF  Rifabutina y Rifapentina
  - Amikacina  Kanamicina



## Consideraciones del tto (ii)

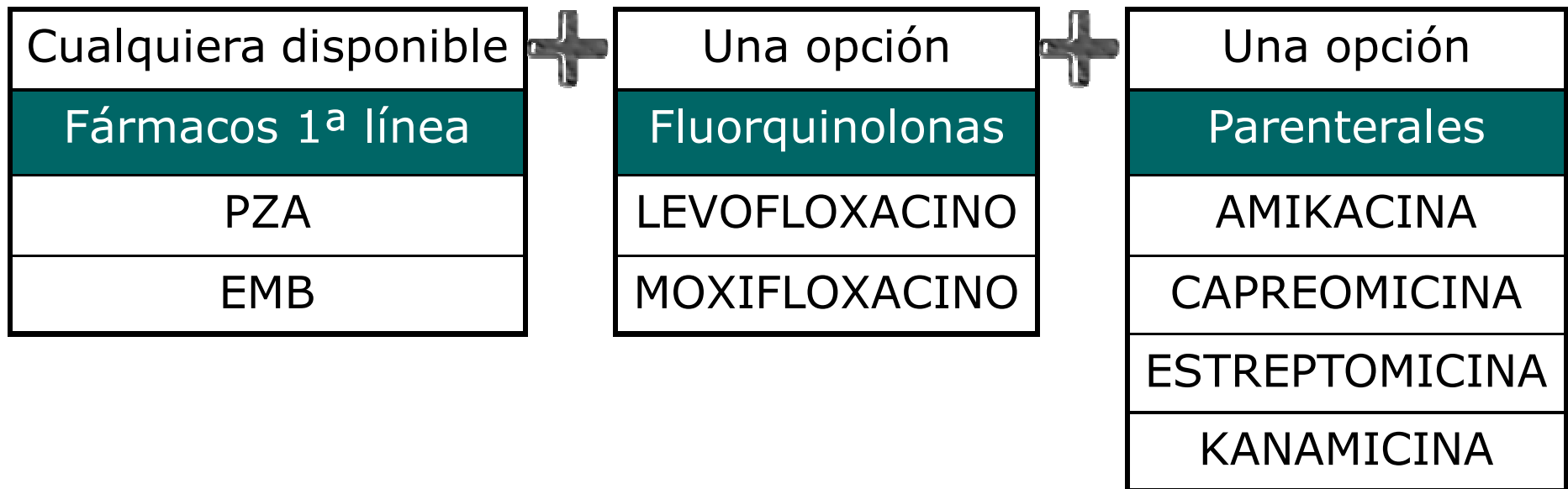
---

- Rifabutina en intolerancia a la RIF o en VIH
- En adultos, recomendado utilizar presentaciones a D fijas

# CONSTRUCCIÓN DE TTO (i)

---

## PASO 1





# CONSTRUCCIÓN DE TTO (ii)

---

## PASO 2

Escoger entre

Fármacos vo 2<sup>a</sup> línea

CICLOSERINA

ETIONAMIDA

PAS



# CONSTRUCCIÓN DE TTO (iii)

---

## PASO 3

Considerar	
Fármacos de 3ª línea	
CLOFAZIMINA	IMIPENEM
LINEZOLID	MACRÓLIDOS
AMOX/CLAV	DOSIS ALTAS INH



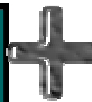
# TTO PACIENTE

## PASO 1

Fármacos 1ª línea
PZA
EMB



Fluorquinolonas
LEVOFLOXACINO
MOXIFLOXACINO



Parenterales
AMIKACINA
CAPREOMICINA
ESTREPTOMICINA
KANAMICINA

## PASO 2

Fármacos vo 2ª línea
CICLOSERINA
ETIONAMIDA
PAS



# Cambios realizados

---

- Se retira INH
- Cambio moxifloxacino por levofloxacino:
  - Preparación de suspensión 50mg/ml
  - Dosis levofloxacino: 11mg/kg/d
- Recepción de medicación extranjera (PAS)



## En nuestro caso...

---

- Tto prescrito: 24 meses
- No intención de suspensión agente parenteral
- Tto basado en 4 fcos



# EVOLUCIÓN

---

- Paciente actualmente continúa en tto
- Evoluciona correctamente
- TDO cumplido



GRACIAS!