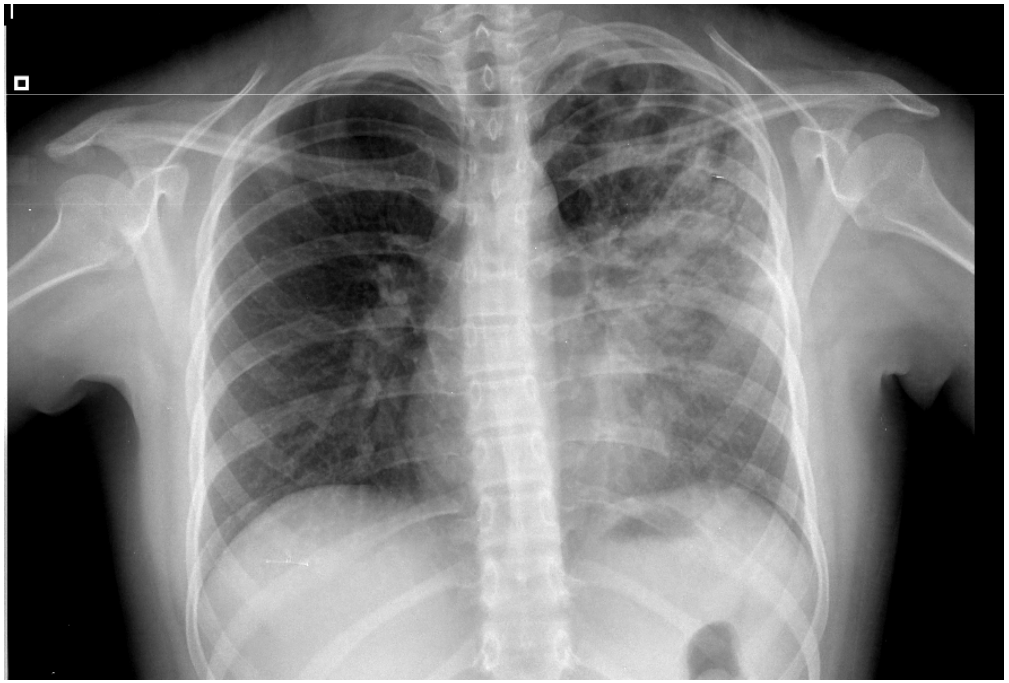
Tratamiento y prevención TB

Núria López
Servei de Pediatria
Hospital del Mar

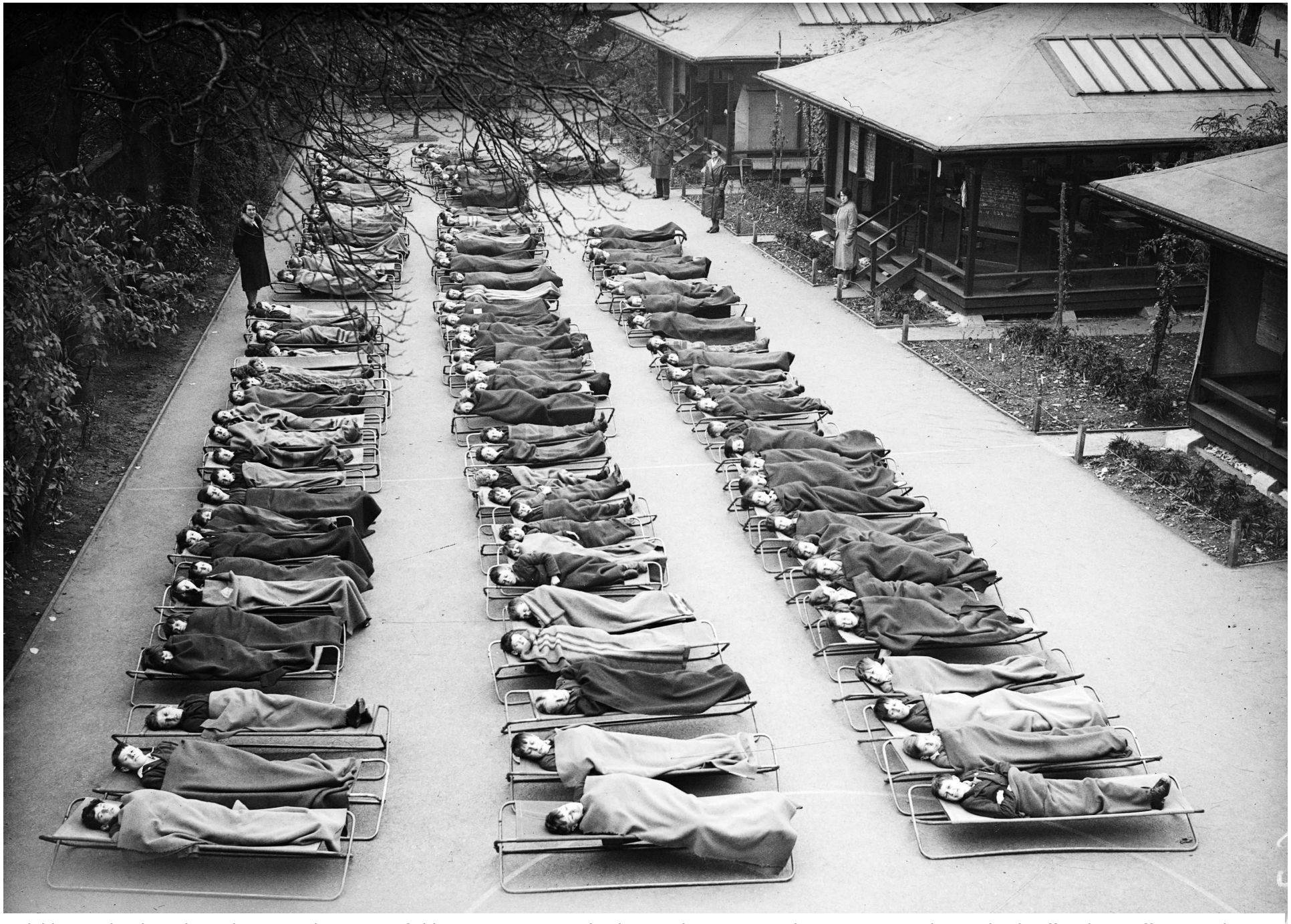
Tratamiento

- Su abuela preocupada nos pregunta: ¿Se va a curar?



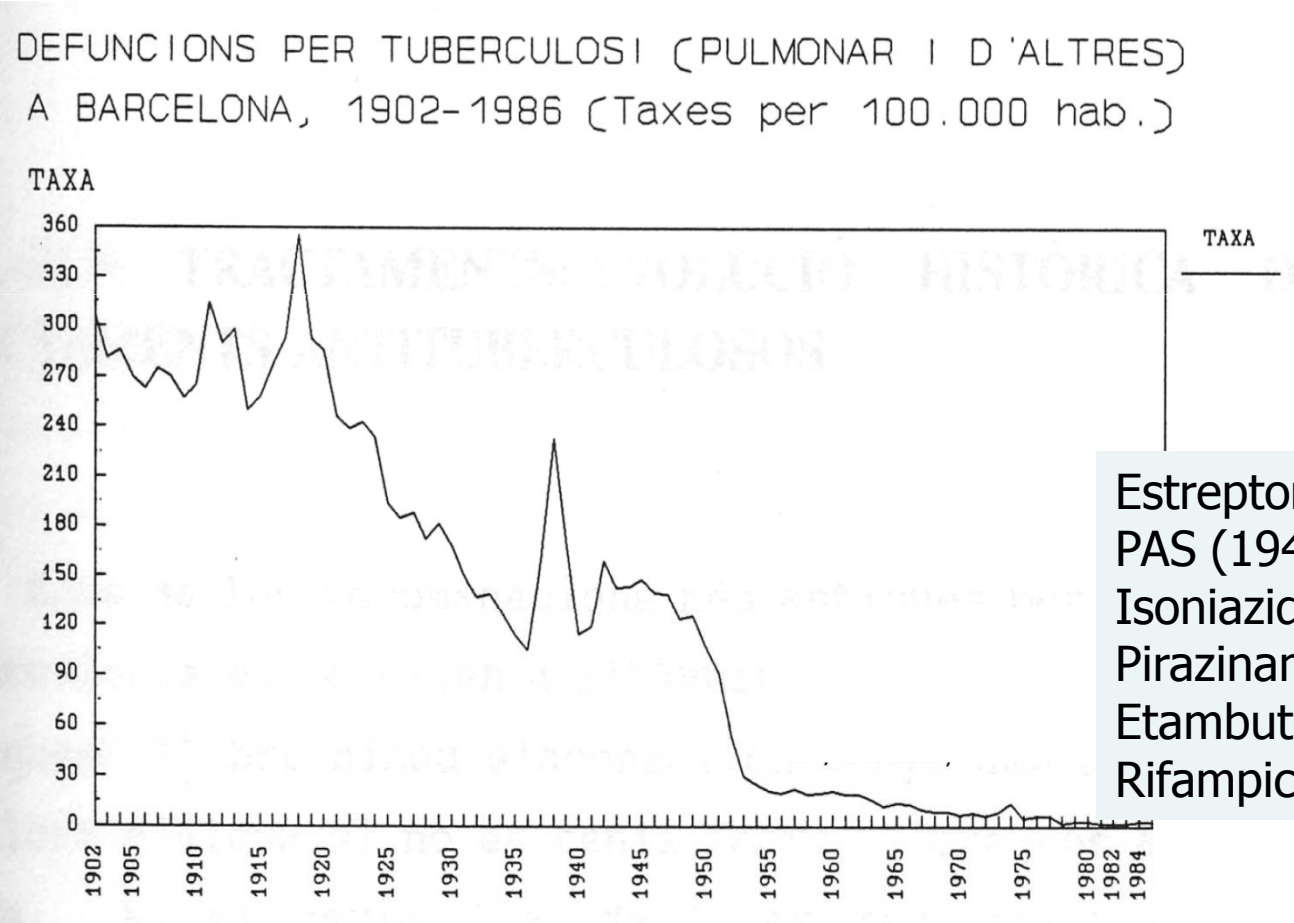
Nicole 14 años, TB pulmonar cavitada

Tratamiento



Children with tuberculosis sleep outside at Springfield House Open Air School in London in 1932. Like sanatoriums, these schools offered TB sufferers a place to receive the top treatment of the day: fresh air and sunshine.

Tratamiento



Estreptomicina (1943)
PAS (1948)
Isoniazida (1952)
Pirazinamida (1954)
Etambutol (1961)
Rifampicina (1963)

Tratamiento

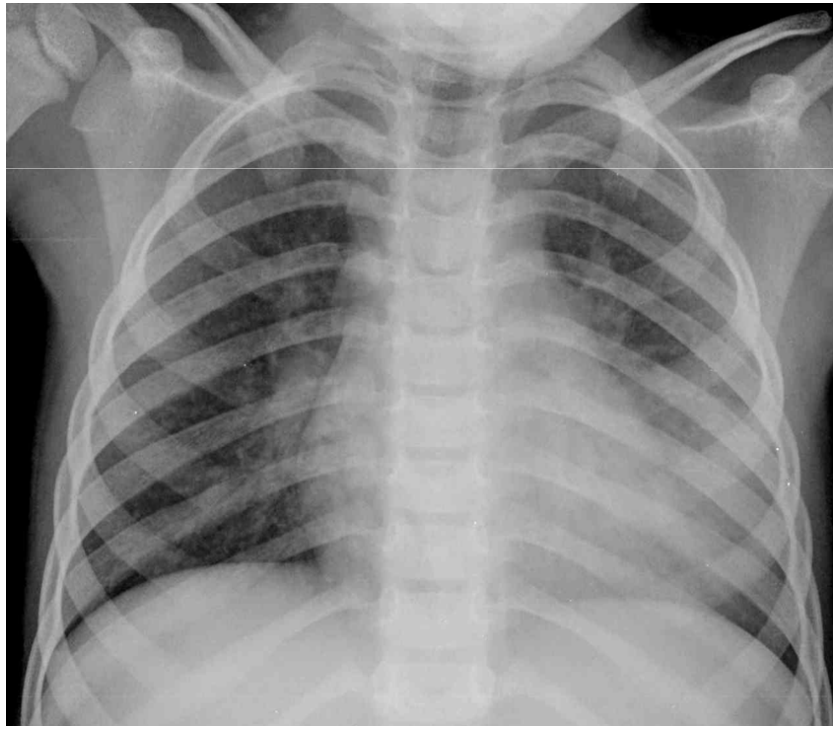
- ¿Qué fármaco no está indicado actualmente en la TB como tratamiento de primera línea?
  1. Isoniazida (H)
  2. Rifampicina (R)
  3. Pirazinamida (Z)
  4. Etambutol (E)
  5. Estreptomicina (S)

Tratamiento

	n	Site	% EPTB	F/up period	Relapse	Mortality
Biddulph J. PIDJ 1990	639	PNG	35%	24 mths	7 of 373	2 %
Reis FJ et al. Am Rev Resp Dis 1990	117	Brazil	0%	21 mths	0	0 %
Te Water Naude et al. PIDJ 2000	206	South Africa	0%	18-36 mths	1	0 %
Al Dossary et al. PIDJ 2002	175	USA	9%	4 years	1	0 %

Tratamiento

- ¿Durante cuanto tiempo y cuantos fármacos?



Miriam 5 años, Neumonía neumocócica

Bianca 13 meses, TB pulmonar

Tratamiento

- ¿Durante cuanto tiempo y cuantos fármacos?

David 8 años, Osteomielitis calcáneo
S. pyogenes

Franzua 3 años, TB columna vertebral

Tratamiento

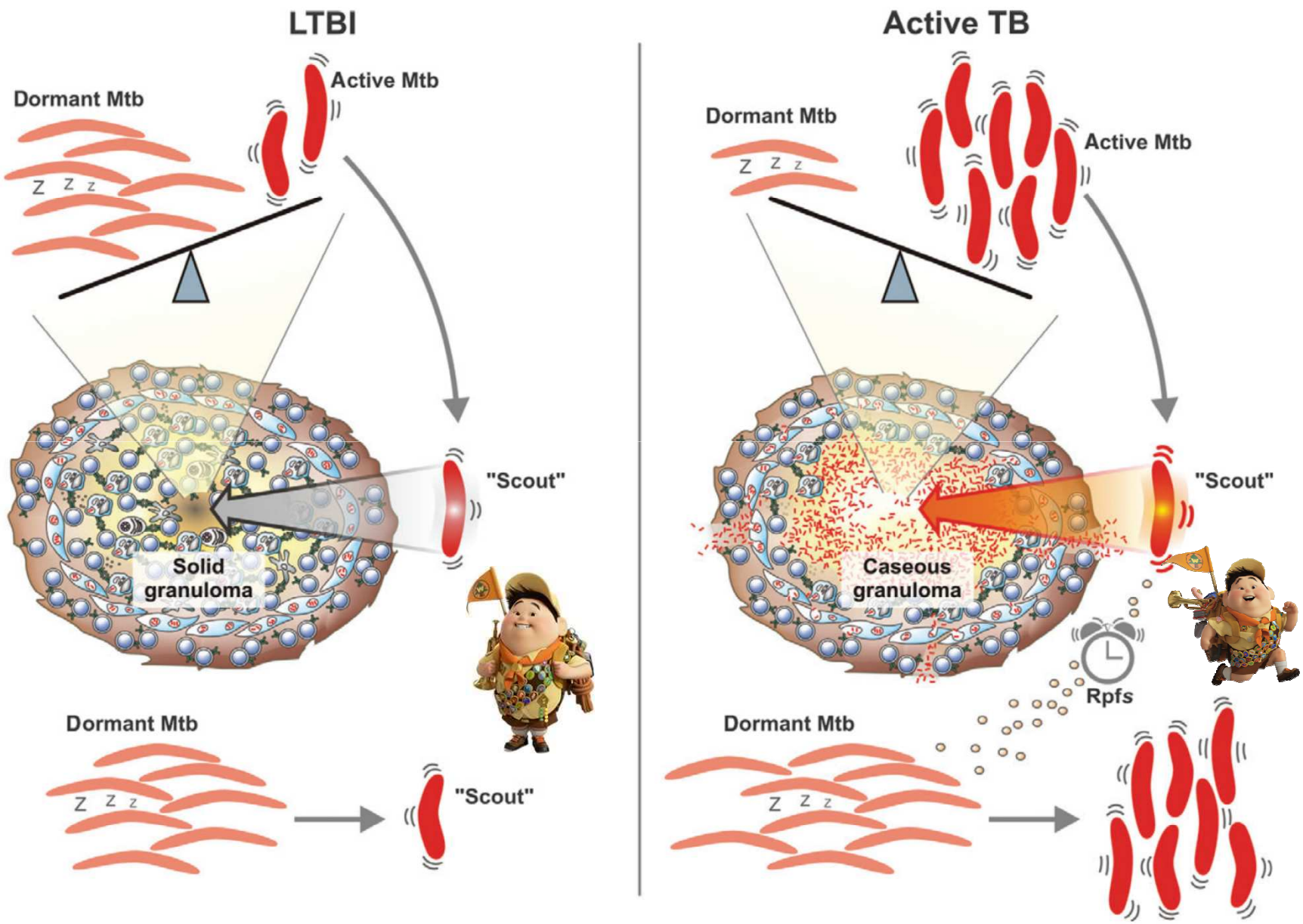
- ¿Durante cuanto tiempo y cuantos fármacos?

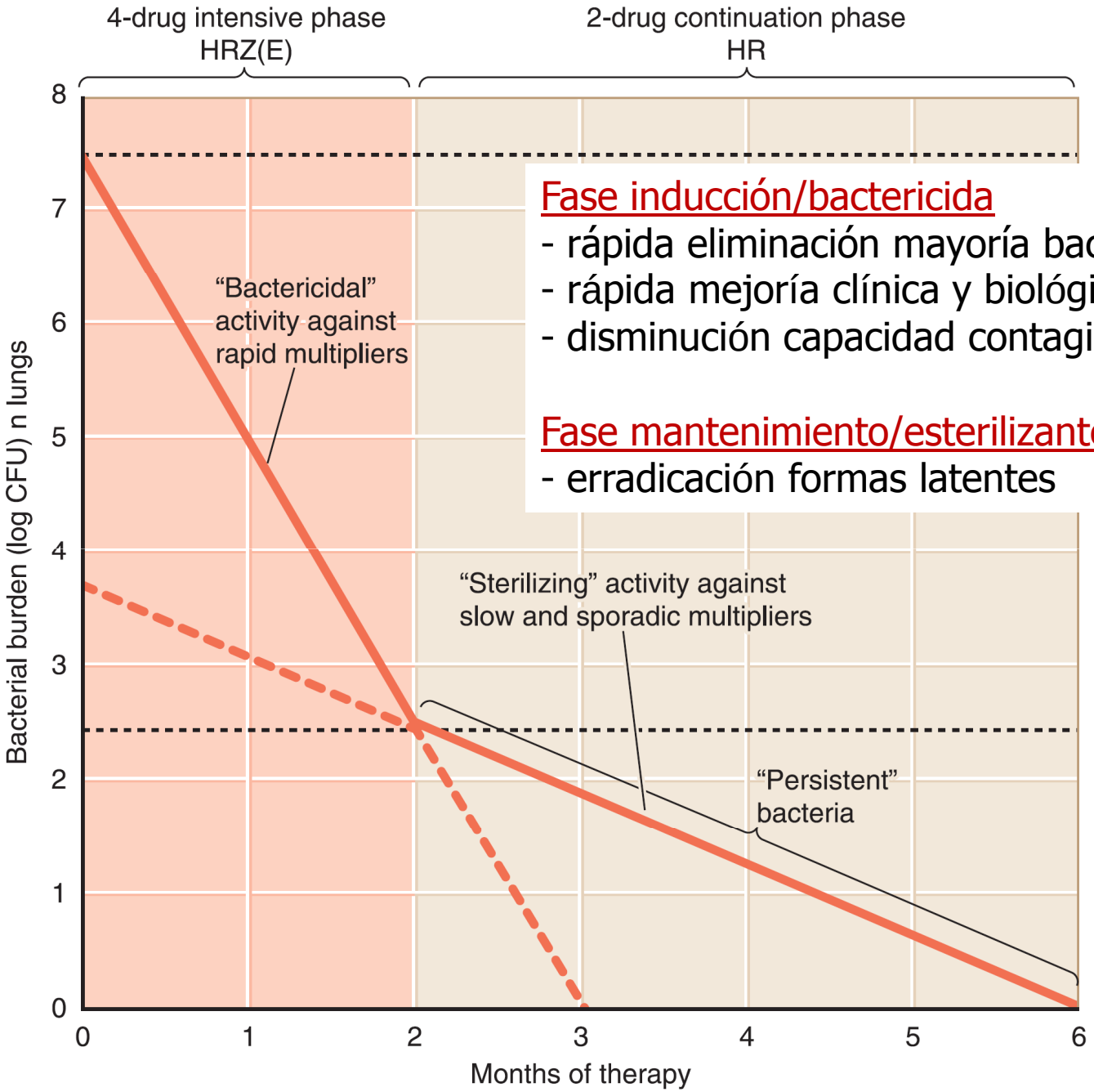
Youssef 5 meses, Meningitis neumocócica

José 6 meses, Meningitis TB

Tratamiento

- ¿Porqué el tratamiento en la tuberculosis es tan prolongado?
- ¿Porqué debemos utilizar asociaciones de fármacos?


LTBI
Dormant Mtb
Active Mtb
"Scout"
Solid granuloma
Dormant Mtb
"Scout"
Active TB
Dormant Mtb
Active Mtb
"Scout"
Caseous granuloma
Rpfs
Dormant Mtb

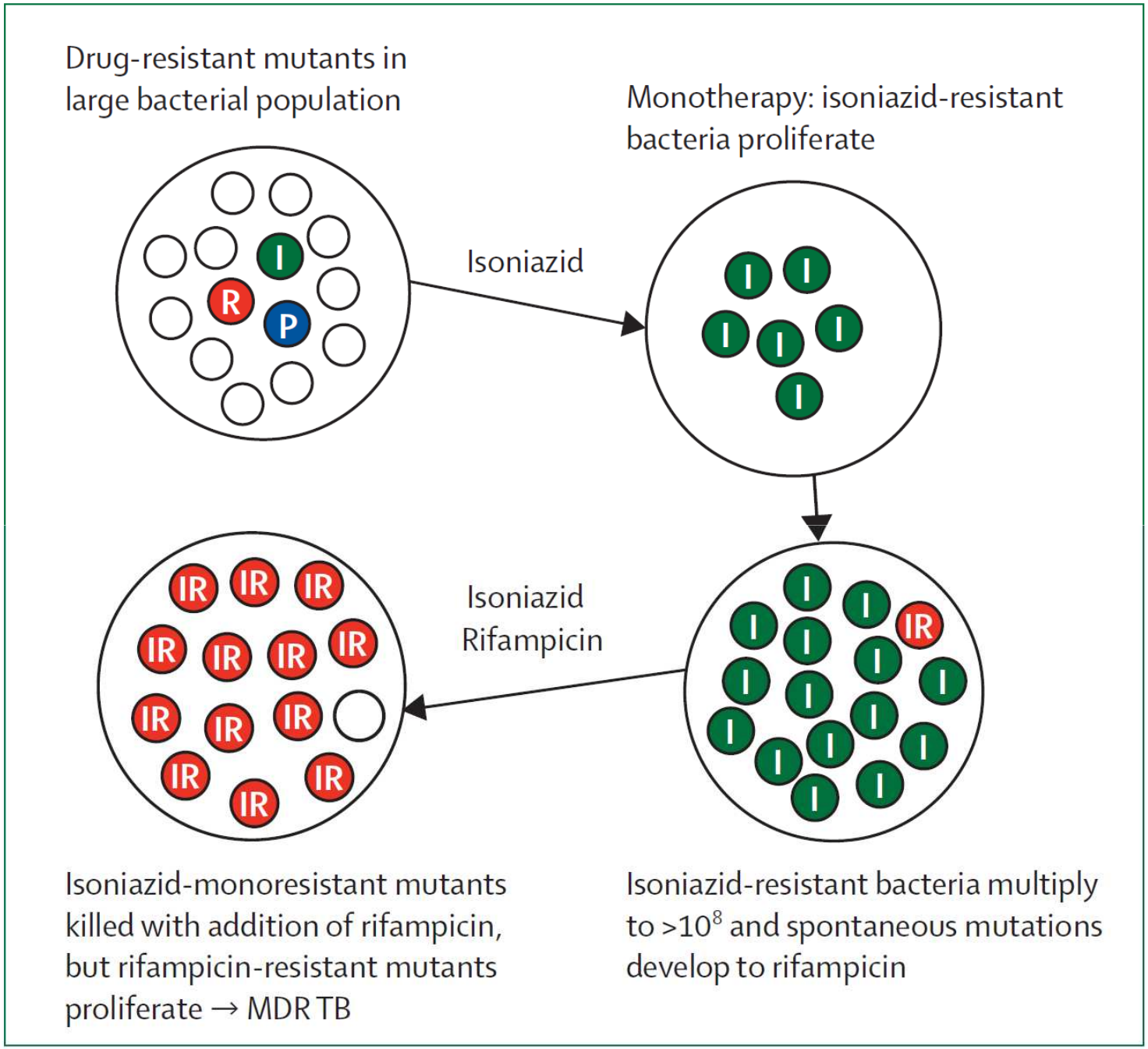


Fase inducción/bactericida

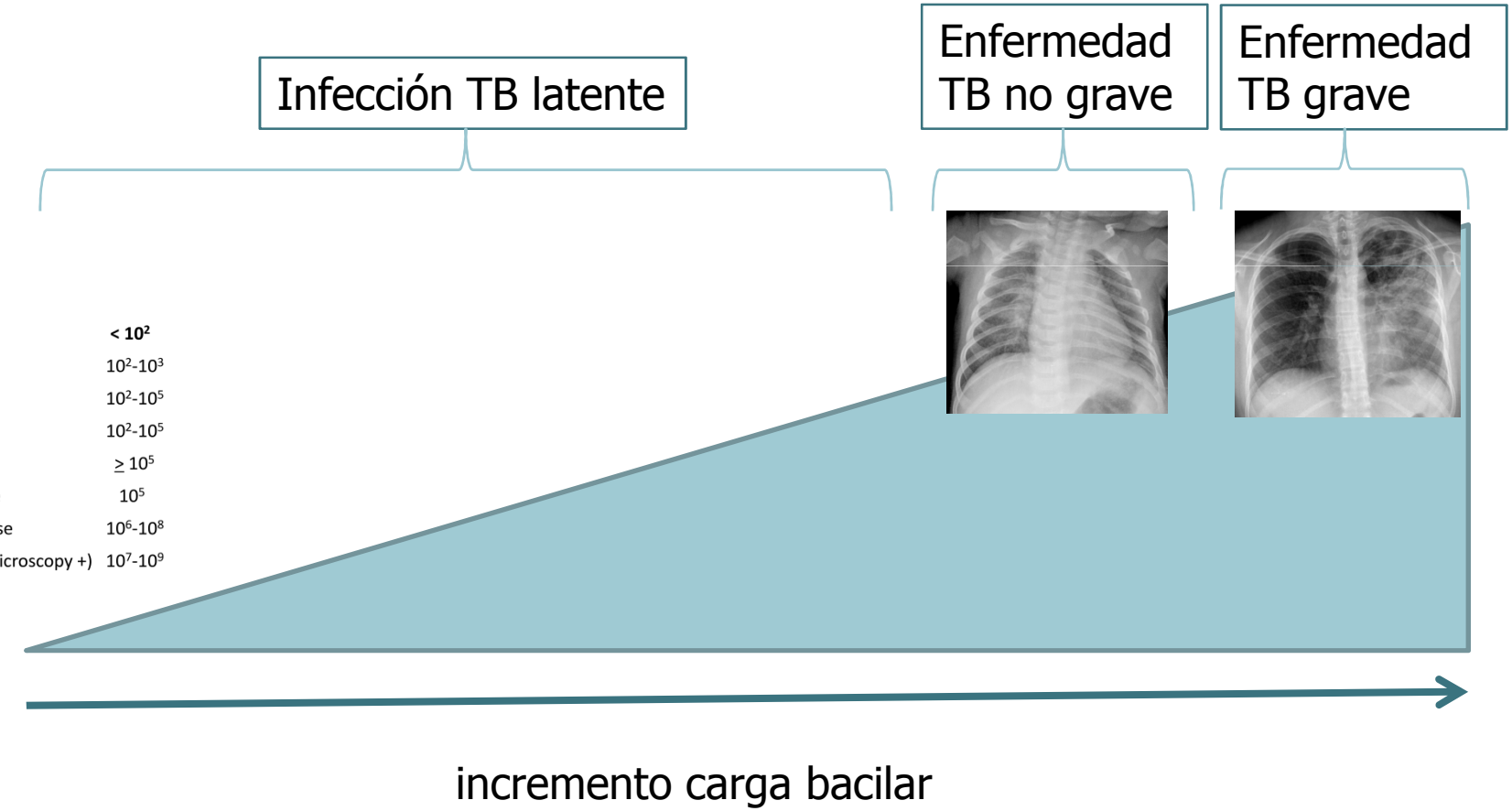
- rápida eliminación mayoría bacilos y prevención R
- rápida mejoría clínica y biológica
- disminución capacidad contagiante sujeto bacilífero

Fase mantenimiento/esterilizante

- erradicación formas latentes


Drug-resistant mutants in large bacterial population
I
R
P
Isoniazid
Monotherapy: isoniazid-resistant bacteria proliferate
I
Isoniazid
Rifampicin
IR
Isoniazid-monoresistant mutants killed with addition of rifampicin, but rifampicin-resistant mutants proliferate → MDR TB
Isoniazid-resistant bacteria multiply to >10^8 and spontaneous mutations develop to rifampicin

Tratamiento



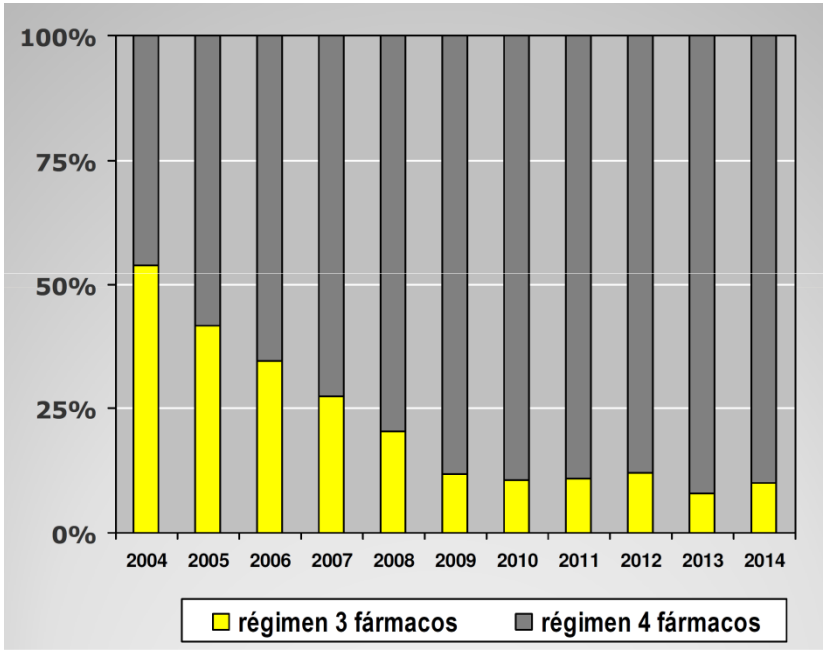
Latent TB infection	**< 10^2**
Pulmonary nodule	10^2-10^3
Lymph node	10^2-10^5
pleural, meningeal	10^2-10^5
Caseous mass	$\geq 10^5$
Urinary tract disease	10^5
Osteoarticular disease	10^6-10^8
Pulmonary cavity (microscopy +)	10^7-10^9

TB diagnostic category	Anti-TB drug regimens[a]	
	Intensive phase	Continuation phase
Low HIV prevalence (and HIV-negative children) and low isoniazid resistance settings[b]		
Smear-negative pulmonary TB Intrathoracic lymph node TB Tuberculous peripheral lymphadenitis	2HRZ	4HR
Extensive pulmonary disease Smear-positive pulmonary TB Severe forms of extrapulmonary TB (other than tuberculous meningitis/osteoarticular TB)	2HRZE	4HR
High HIV prevalence or high isoniazid resistance or both[b]		
Smear-positive PTB Smear-negative PTB with or without extensive parenchymal disease All forms of EPTB except tuberculous meningitis and osteoarticular TB	2HRZE	4HR
All regions		
Tuberculous meningitis and osteoarticular TB	2HRZE[c]	10HR
MDR-TB	Individualized regimens	

http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/tuberculosi/documents/arxius/tuberculosi_pediatrica.pdf

Tratamiento

	Autóctonos (2048)	Inmigrantes (1554)	p	Total (3602)
%AB realizados sobre total de cultivos positivos	82	89	0.02	85
Isoniazida	3,6	10,1	0,04	6,4
Rifampicina	0,6	3,6	0,02	1,7
Pirazinamida	2,1	2,8	0,03	2,4
Etambutol	0,6	1,5	Ns	1,0
Estreptomicina	2,5	7,9	0,007	4,9
MDR	0,4	2,7	0,001	1,4



Porcentaje de resistencia a fármacos en casos nunca tratados
Barcelona 2000-2013

ASPB

Tratamiento

Isoniazida	10 (7-15) mg/kg/d	max 300 mg
Rifampicina	15 (10-20) mg/kg/d	max 600 mg
Pirazinamida	35 (30-40) mg/kg/d	max 2g
Etambutol	20 (15-25) mg/kg/d	max 2.5g

	Previous
Isoniazid (H)	5 (4-6)
Rifampicin (R)	10 (8-12)
Pyrazinamide (Z)	25 (20-30)
Ethambutol (E)	not given
Streptomycin (S)	15 (12-18)

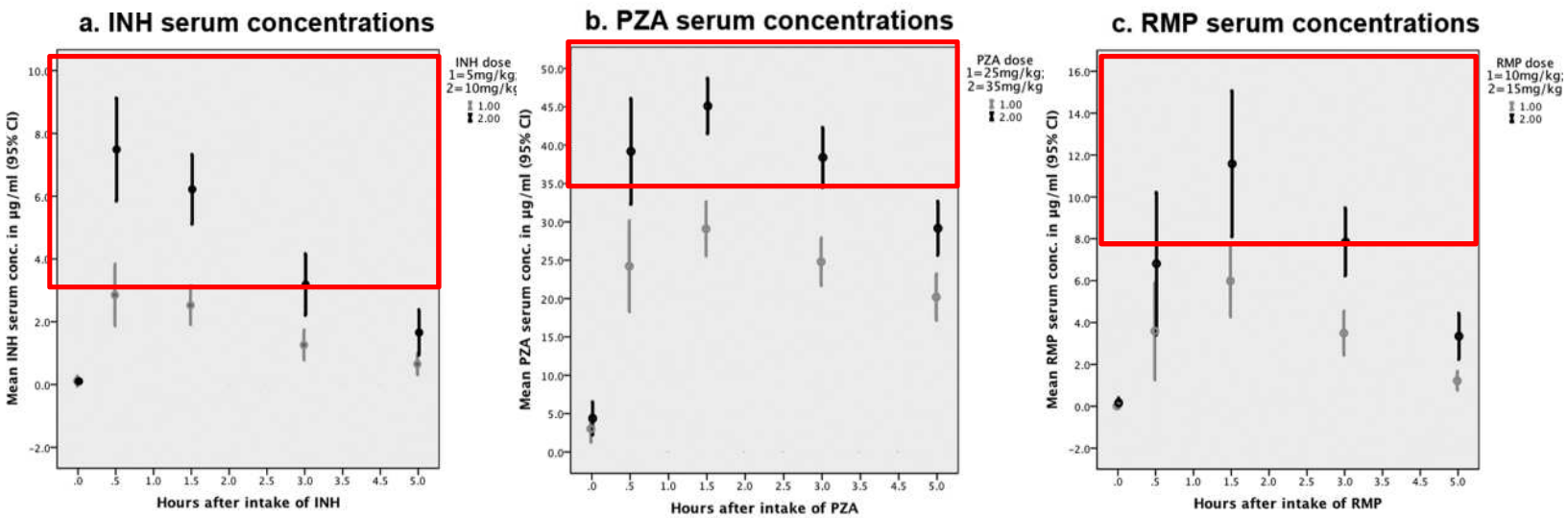
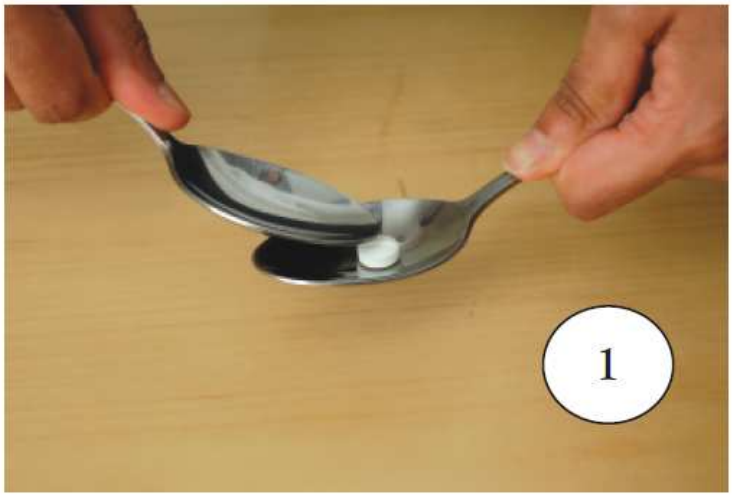
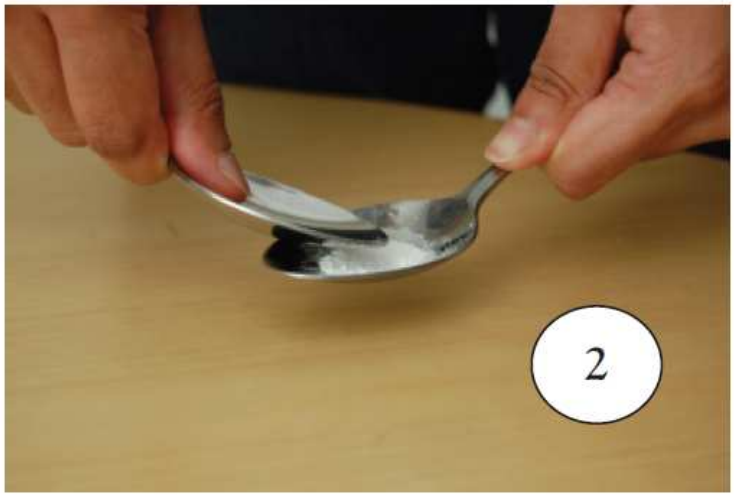


Tabla 2: Presentaciones de los fármacos antituberculosos aprobados en España.

Producto	Preparado comercial
Isoniacida	**Cemidón B6 "50" mg comprimidos** (100 co) **Cemidón B6 "150" mgr comprimidos** (50 co) **Cemidón B6 "300" mgr comprimidos** (30 co)
Rifampicina	**Rifaldín jarabe: 20 mgr por 1 ml.** (frasco 120 mL) **Rimactán jarabe: igual** **5 ml contienen 100 mgr**
Piracinamida	**Comprimidos de 250 mgr.** (100 co)
Etambutol	**Myambutol comprimidos de 400 mgr** (100 co)
Isoniacida + Rifampicina	**Rimactazid 300 y RifinaH (comprimidos):** **Isoniacida 150 + Rifampicina 300** **Tisobrif (polvo): Isoniacida 300 + Rifampicina 600**
Isoniacida + Rifampicina + Piracinamida + Etambutol	**Rimstar** **Isoniacida 75 mg + Rifampicina 150 mg + Piracinamida 400 mg + Etambutol 275 mg** **O sea, 1 comprimido por cada 15 Kgr de peso y día.**
Isoniacida + Rifampicina + Piracinamida	**Rimcure:** **Isoniacida 75 mg + Rifampicina 150 mg + Piracinamida 400** **O sea, 1 comprimido por cada 15 Kgr de peso y día.**

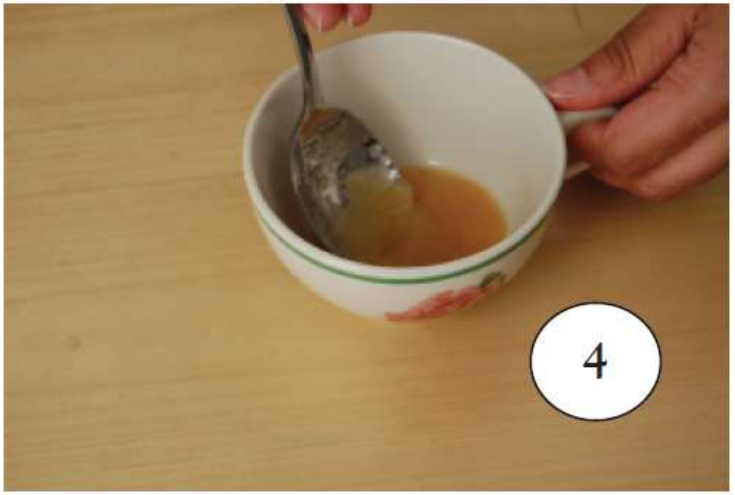
HOW CAN I GIVE MY CHILD A PILL?





For babies and young children, the pill can be crushed.

The crushed pills can be dissolved in a teaspoon of water.



This can be mixed with a small amount of food such as apple sauce, mashed bananas, yogurt, or pudding.

WOULD YOU WANT YOUR CHILD TO HAVE TO TAKE ALL THESE PILLS?

One day of treatment for a child co-infected with MDR-TB AND HIV

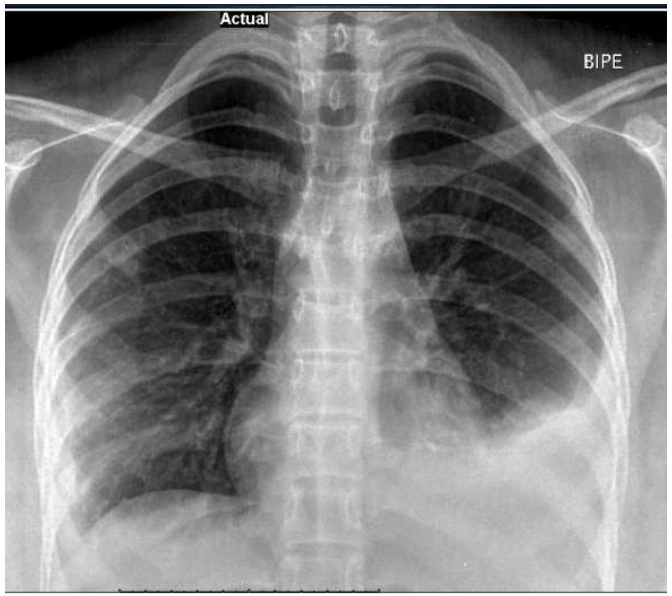
Tratamiento

- Corticoides: prednisona 2 mg/kg/d (max 60 mg/d) durante 4 semanas (pauta ↓ 2 semanas)
  - meningitis TB o TB miliar
  - obstrucción aérea por ganglio linfático
  - pericarditis

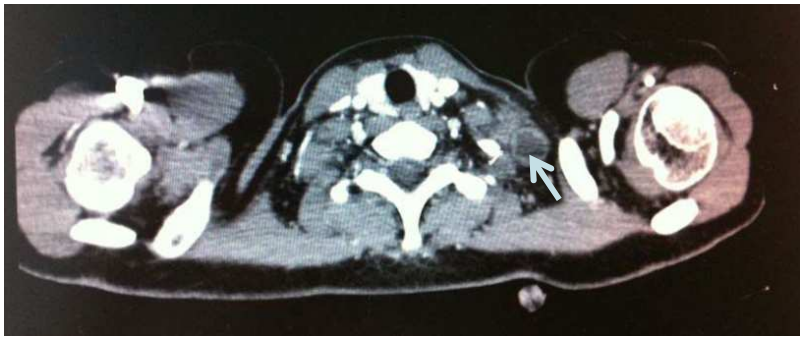
- ¿Vitamina D_3?

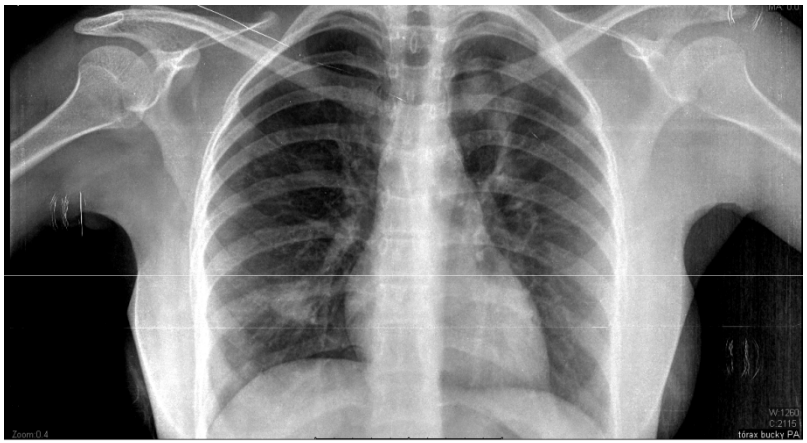
Seguimiento

- incluir: sintomatología, adherencia, efectos adversos, peso (ajustar dosis)
- educar padres y niño sobre la importancia de completar tratamiento
- revisar antibiograma contacto si conocido
- TDO si se sospecha mal cumplimiento



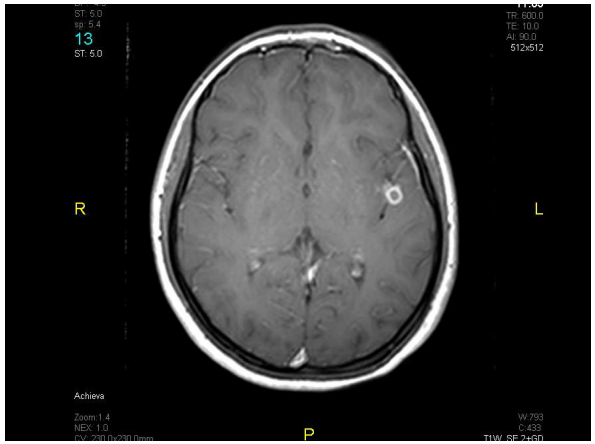
Sidra 14 años, Derrame pleural TB





Causas fallo tratamiento:

- Cumplimiento incorrecto
- Resistencia a fármacos
- Dosificación inapropiada
- Aparición de un nuevo proceso
- Reacción paradójica



REACCIÓN PARADÓJICA

Eli 14 años, Derrame pleural TB

12 meses tras haber finalizado tratamiento

Padre

REINFECCION

Efectos adversos

- Poco frecuentes en niños

Fármaco	Efectos adversos
ISONIAZIDA	Hepatitis Neuropatía periférica
RIFAMPICINA	Hepatitis (colestasis) Síndrome gripal Secreciones naranja Trombopenia
PIRAZINAMIDA	Hepatitis Fotosensibilidad Hiperuricemia Artralgias
ETAMBUTOL	Neuritis óptica

R interacciones Fs: ARVs, antiepilépticos, corticoides, …

TODOS pueden causar rash y síntomas GI

Efectos adversos

	N	Regimen	Adverse events
Biddulph J. PIDJ 1990	639	2 RHZS 4 R_2H_2	2%
Tsakilidis D, et al Pediatr Infect Dis J 1992	36	2 RHZ 4 RH	Nil
Te Water Naude et al. Pediatr Infect Dis J 2000	117	6 RHZ	Nil
Te Water Naude et al. Pediatr Infect Dis J 2000	89	2 $R_2H_2Z_2$ 4 R_2H_2	Nil
Al Dossary et al. Pediatr Infect Dis J 2002	175	2 RHZ 4 R_2H_2	1.2%

A las dosis y duración recomendada el etambutol es seguro en niños

Prevención

- Niña de 3 años estudio de contacto con padre diagnosticado de TB pulmonar bacilífera, tiene prueba de tuberculina de 0 mm y RX tórax normal

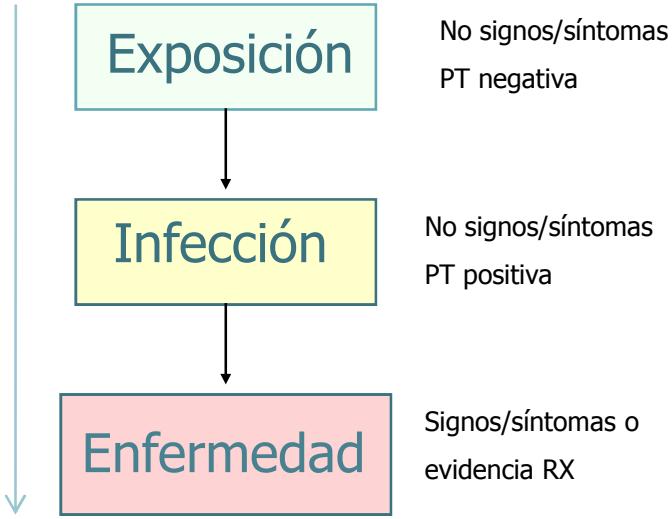
- iniciamos

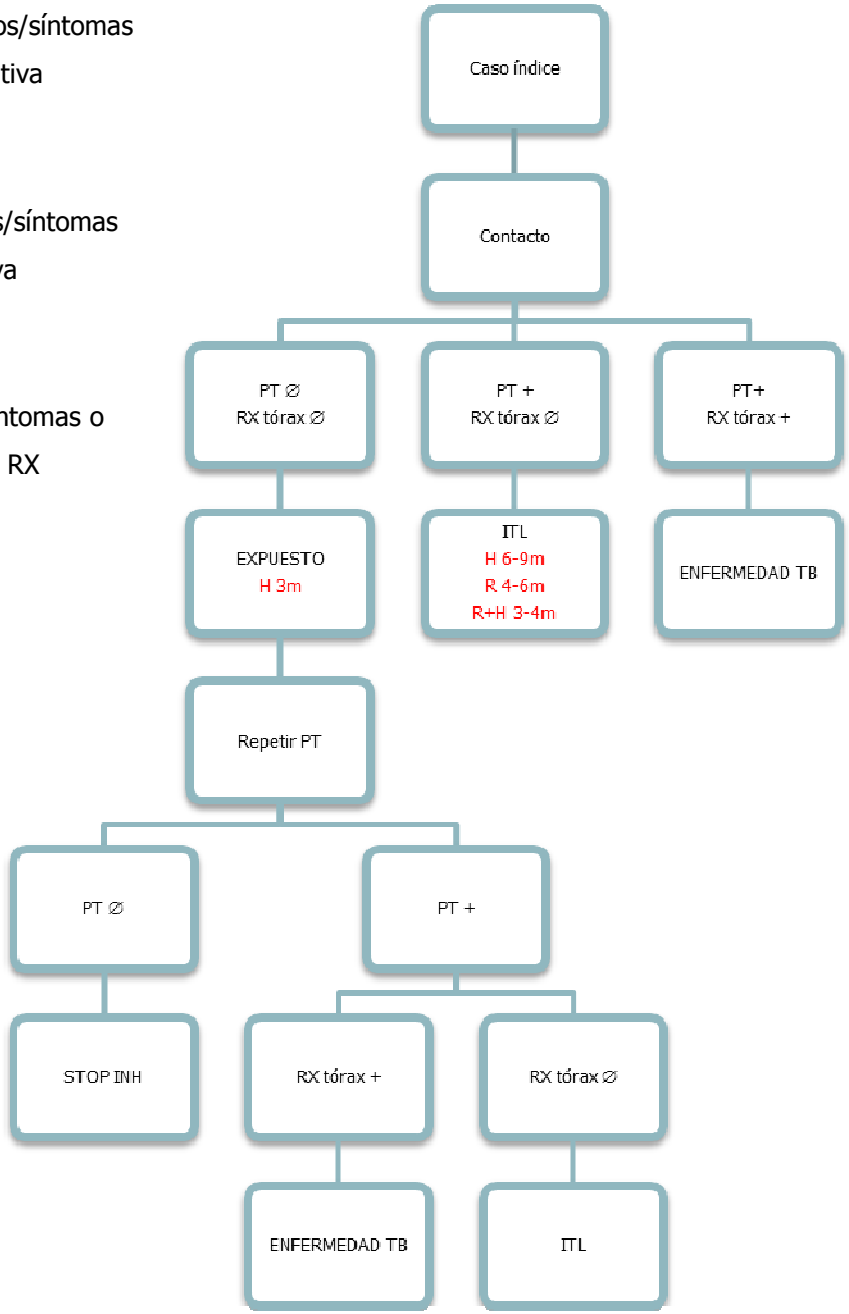
1. Isoniazida+Rifampicina 3 meses
2. Isoniazida 9 meses
3. Isoniazida 3 meses
4. Ningún tratamiento

Prevención

- Su hermano de 8 años, vacunado de BCG en Bolivia al nacimiento, presenta prueba de tuberculina 16 mm y RX tórax normal

  - iniciamos
    1. Isoniazida+Rifampicina 12 meses
    2. Isoniazida+Rifampicina 3 meses
    3. Isoniazida+Rifampicina 6 meses +Pirazinamida+Etambutol 2 meses
    4. Ningún tratamiento en espera resultado IGRA


Exposición
No signos/síntomas
PT negativa
Infección
No signos/síntomas
PT positiva
Enfermedad
Signos/síntomas o
evidencia RX


Caso índice
Contacto
PT ∅
RX tórax ∅
PT +
RX tórax ∅
PT+
RX tórax +
EXPUESTO
H 3m
ITL
H 6-9m
R 4-6m
R+H 3-4m
ENFERMEDAD TB
Repetir PT
PT ∅
PT +
STOP INH
RX tórax +
RX tórax ∅
ENFERMEDAD TB
ITL

Prevención

- Exposición: Isoniazida 3 meses
- Infección tuberculosa latente:

  - Isoniazida 6-9 meses
  - Rifampicina + Isoniazida 3-4 meses
  - Rifampicina 4-6 meses

Isoniazida diaria durante 6 o 9 meses	Adultos = 5mg/kg Niños = 10 mg/kg	300 mg
Rifampicina diaria durante 3 o 4 meses	Adultos = 10 mg/kg Niños = 10 mg/kg	600 mg
Isoniazida más rifampicina diarias durante 3 o 4 meses	Isoniazida Adultos = 5mg/kg Niños = 10 mg/kg Rifampicina Adultos y niños = 10 mg/kg	Isoniazida = 300 mg Rifampicina = 600 mg

JAMA Pediatrics
Formerly Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine

March 2015, Vol 169, No. 3 >

Twelve-Dose Drug Regimen Now Also an Option for Preventing Tuberculosis in Children and Adolescents

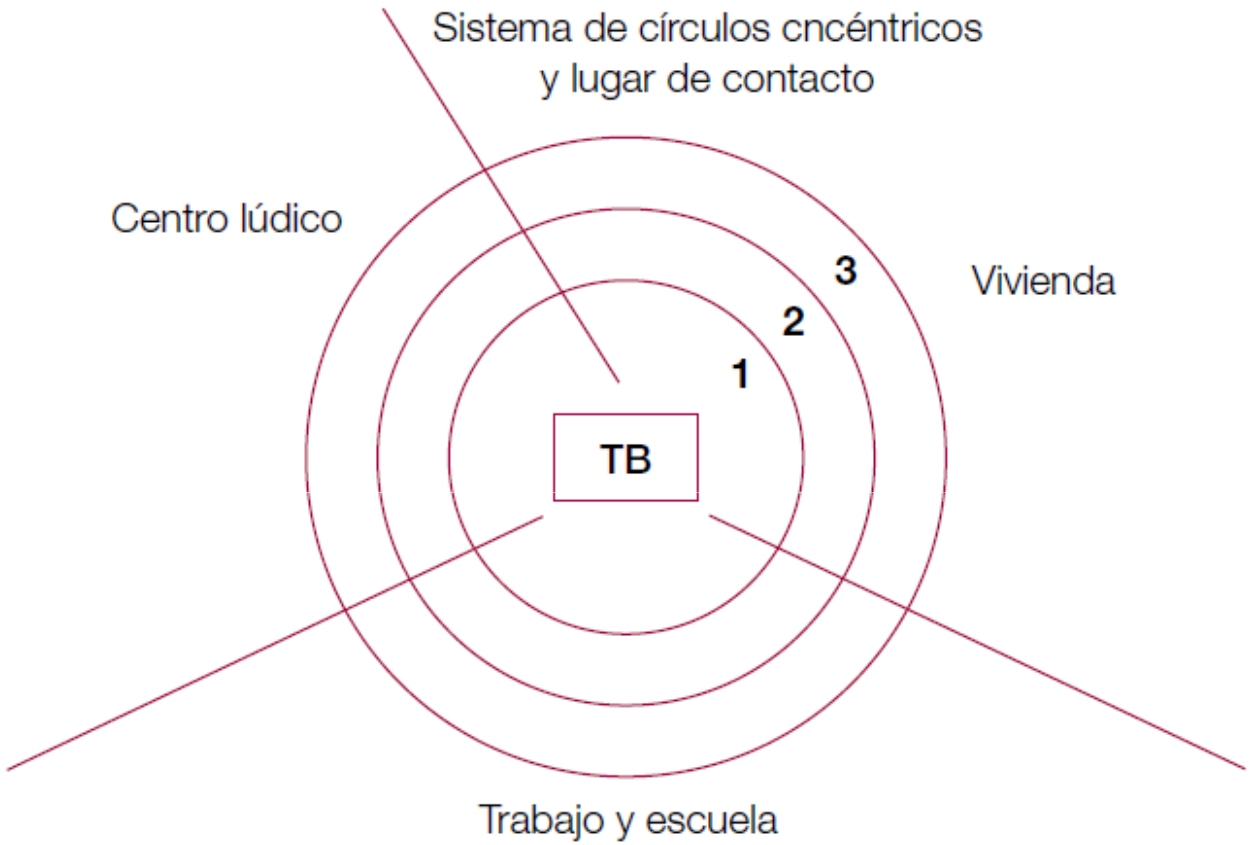
Ben J. Marais, PhD[1,2]

Rifapentina más isoniazida semanales durante 3 meses (12 dosis)	Adultos y niños Isoniazida: 15 mg/kg Rifapentina (en función del peso corporal): 10,0–14,0 kg = 300 mg 14,1–25,0 kg = 450 mg 25,1–32,0 kg = 600 mg 32,1–49,9 kg = 750 mg ≥ 50,0 kg = 900 mg	Isoniazida = 900 mg Rifapentina = 900 mg

Estudio de contactos

- Indicado si caso índice adulto o adolescente con TB pulmonar o laríngea
- En general NO capacidad de transmisión:
  - los niños <10 años
  - las formas de TB extrapulmonar

Figura 1. Clasificación de los contactos según el esquema de los círulos concéntricos



Primer círculo: contacto íntimo diario > 6 h
Segundo círculo: contacto frecuente diario < 6h
Tercer círculo: contacto esporádico, no diario

Estudio de contactos

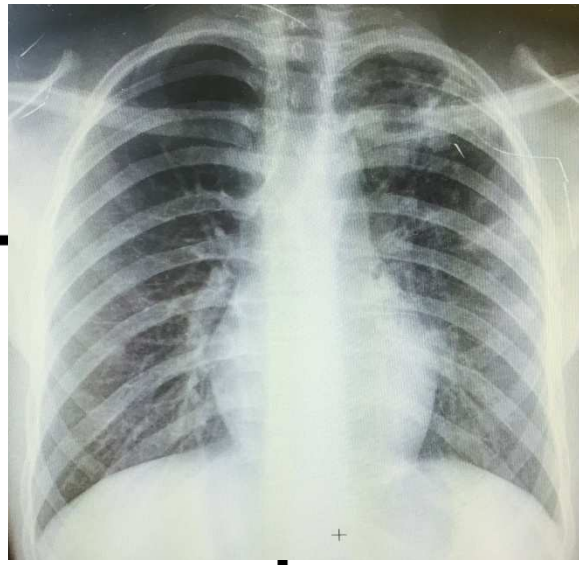
- Rendimiento estudio de contactos

CASOS INDICE		CONTACTOS						
Tipo	Núm casos	Censados	Seguimiento	%	Enfermos	%	Infectados	%
TB pulmonar BK+	50	113	105	92,9	10	8,8	22	19,5
TB pulmonar BK- cultivo +	42	96	91	94,8	1	1,1	11	12,1
TB pulmonar BK- cultivo -	14	66	66	100	0	0	3	4,5
TOTAL	106	275	262	95,3	11	4,2	36	13,6

Contactos de 0-14 años. Barcelona 2012-2013

ASPB

♀ 13 meses TB pulmonar
Septiembre 2008



♂ 15 años TB pulmonar
Febrero 2015

♀ 18 años TB pleural
Enero 2008

♂ 51 años TB pulmonar cavitada + DP
Septiembre 2007 y Mayo 2014

Prevención

- ¿Una madre que en el puerperio acaba de ser diagnosticada de TB pulmonar bacilífera, puede dar lactancia materna?

MTB no se transmite por la leche materna y las pequeñas concentraciones de fármacos en la leche no producen efectos tóxicos en el lactante

La madre puede dar lactancia materna con mascarila facial o bien extraerse la leche para que sea administrada en biberón al recién nacido hasta que deje de ser bacilífera

Vacuna BCG

- Protección: disminuye a partir de 10 años tras administración

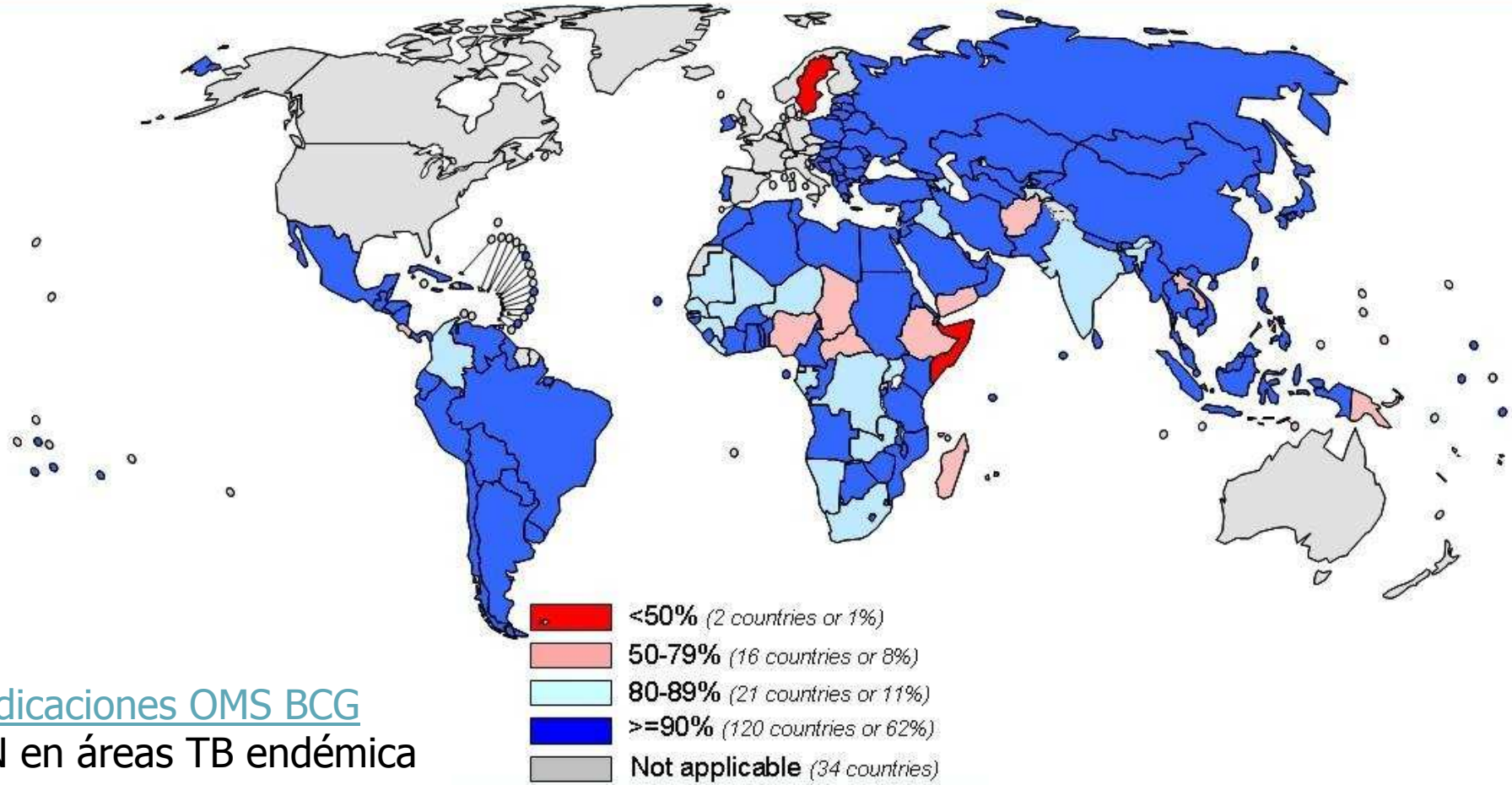
  Tuberculosis

  - TB pulmonar 50%
  - TB miliar/meningitis 80%

  Lepra (20-80%)

  Úlcera Buruli

Immunization coverage with BCG at birth, 2010



Indicaciones OMS BCG

RN en áreas TB endémica

Grupos alto riesgo

Un Grand Fléau
LA TUBERCULOSE

THE NEXT TO GO
FIGHT TUBERCULOSIS
Red Cross Christmas Seal Campaign

Stop TB Partnership

TB ALLIANCE
GLOBAL ALLIANCE FOR TB DRUG DEVELOPMENT

International Union
Against Tuberculosis
and Lung Disease