

Tuberculosis en los niños

Magnolia Arango Loboguerrero

Neumóloga Pediatra

Profesora Titular Universidad Nacional de Colombia

LAC, ACNP

Grupo de Trabajo en TB Infantil / Latinoamérica

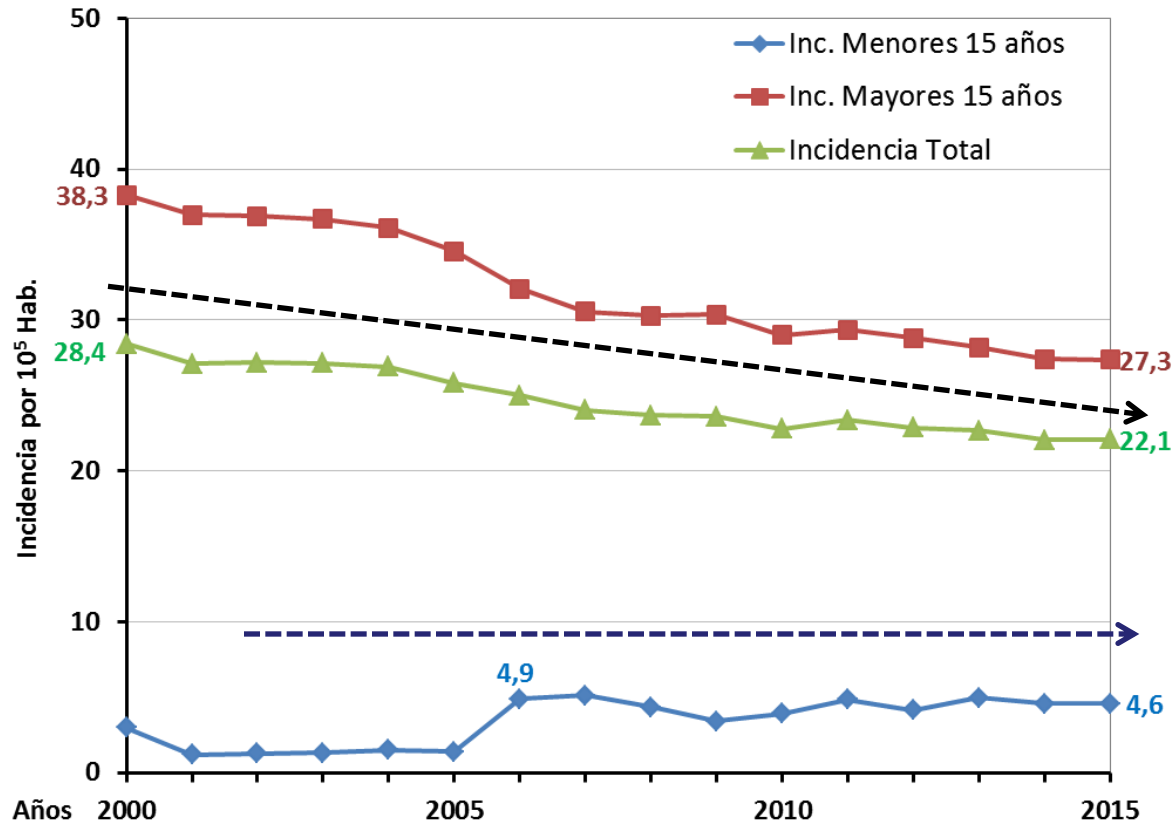
Situación mundial de la TB infantil

OMS / OPS

- **Enfermos** **1.000.000**
- **Muertes** **113.000**
- **Carga** **10%**
- **América** **10.250**
- **Notificados** **38%**

Más de 10 millones de huérfanos por defunciones debidas a TB

Incidencia de TB por grupos de edad en América 2000-2015





**Ha sido olvidada, subestimada y secundaria en la clínica
y los programas de salud pública
La situación es tan grave que ahora es prelación de la OMS/OPS
!Urgente compromiso con la infancia!**

Descuido histórico

- **Escepticismo por la dificultad en confirmar el diagnóstico**
- **Deficiente notificación de la TB infantil: sólo casos con BK positivo**
- **Creer que son menos infecciosos que los adultos: no prioridad en PN**
- **Pensar que la TB infantil desaparecería al contenerla en adultos**
- **Depositar todo el peso de la prevención en la BCG**
- **Deficiente documentación, investigación e inversión**
- **Falta de activismo a nombre de los niños y los adolescentes con TB**
- **Programas generales de salud infantil desconocen su importancia**
- **Subestimar la infección TB que es la reserva de casos potenciales**



Reflejo de la prevalencia en adultos y evento centinela que indica transmisión reciente y progresiva del BK



El 50% de los niños expuestos se infectan, con mayor riesgo de progresión grave (25%): < 2 años, DNT, adolescentes e inmunodeficientes
Mortalidad en menores de 1 año es: 50%

Por qué el énfasis en la TB de los niños

- **Están más expuestos temprano y son mas susceptibles a la infección**
- **Paso de infección a enfermedad en niños no es obvio, suele ser agudo**
- **La inmunidad aún en sanos es insuficiente para eliminar todos los BK y pueden desarrollar enfermedad severa, diseminada y progresiva**
- **TB P es la más frecuente pero la TB EP es también común (30% - 40%)**
- **Factores de riesgo son frecuentes**
 - Desnutrición, deficiencia de vitamina D**
 - Insuficiente inmunización con BCG**
 - Enfermedades de base y aumento de la resistencia a medicamentos**
- **Incremento de riesgo en adolescentes de TB P tipo adulto, infectantes**
- **Los derechos de los niños deben ser respetados en forma prioritaria**

Factores sociales, económicos, culturales y ambientales

- **Endemia y epidemia**
- **Deterioro ambiental, socio-económico y de condiciones de vida**
 - Aumento de población vulnerable**
 - Ingresos, dieta, vivienda, hacinamiento**
 - Hábitos, indigencia, adicciones**
 - Desastres, conflicto, migración, desplazados, pobreza**
- **Rol social según género**
- **Disminución de conciencia de riesgo: poca detección SR**
- **Diagnóstico, tratamiento, control y adherencia insuficientes en todas las edades**

“Es una enfermedad cuyas más frecuentes víctimas son quienes están en sitios donde poco se respetan los derechos humanos”

Factores de riesgo OPS/OMS

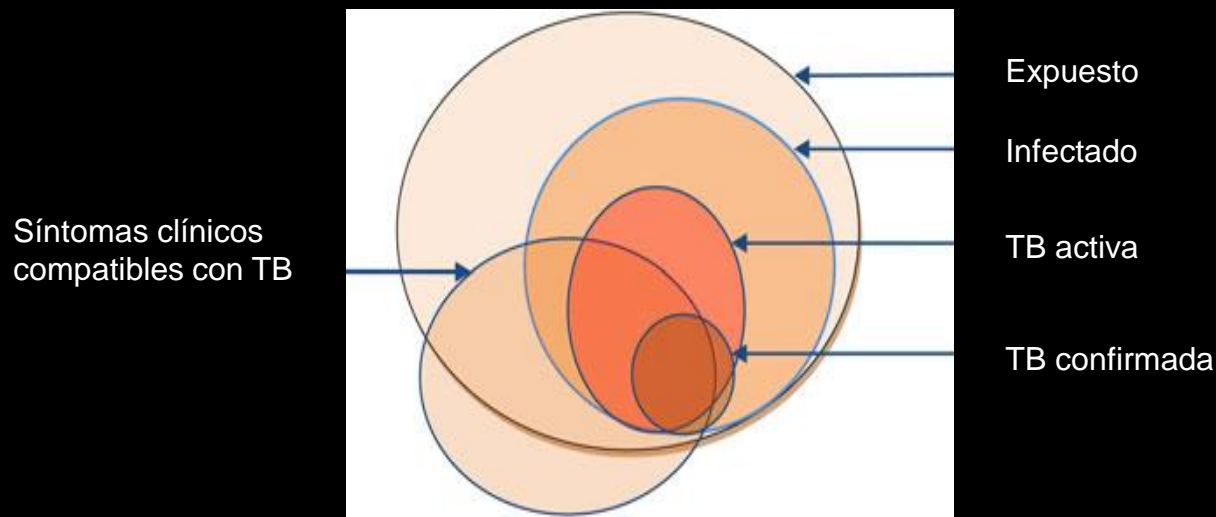
- **Contacto intradomiciliario o frecuente con bacilífero**
- **Edad inferior a 5 años**
- **Infección por VIH**
- **Desnutrición grave**
- **Poblaciones en condiciones de vulnerabilidad**

Marginación: indígenas, afrodescendientes, migrantes

Desplazados, habitantes de la calle, reclusos

¡Todos los niños son vulnerables, más que el adulto!

Espectro de la TB en la población infantil



Cuevas LE et al. Evaluation of Tuberculosis Diagnostics in Children:
Consensus From an Expert Panel. JID. Supplement article. 2102.

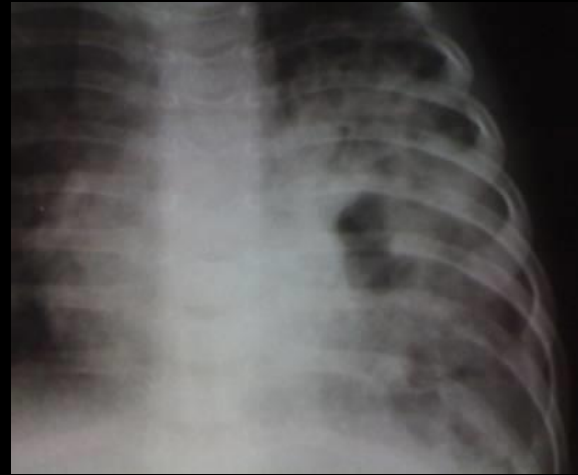
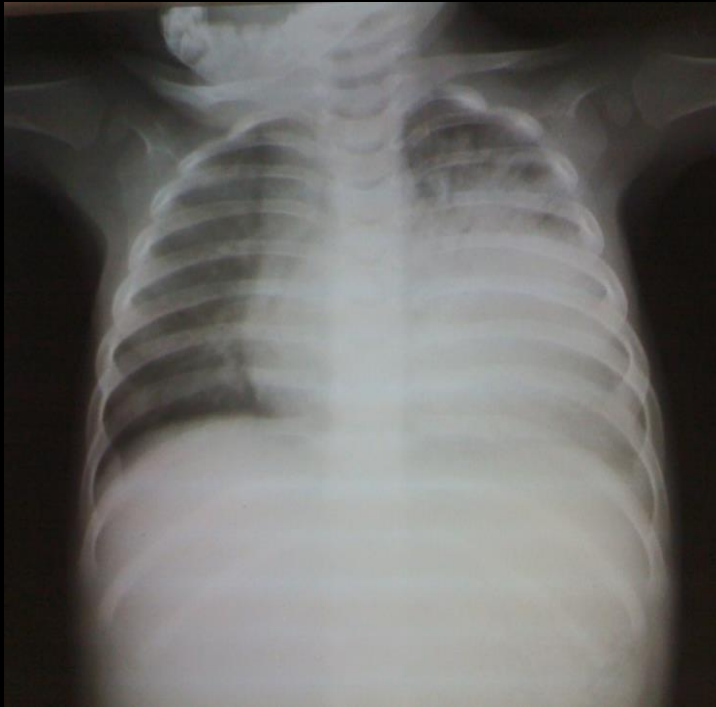
Infección → Latente → Enfermedad TB (activa)

En los niños este proceso es un continuo

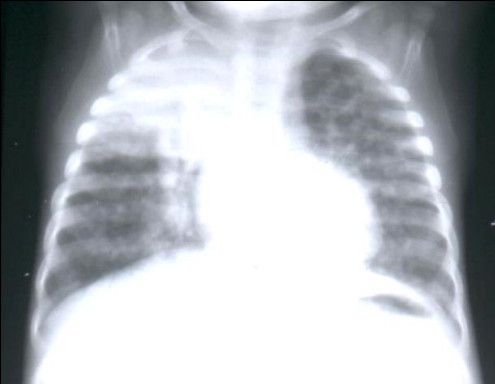
Formas

- **Pulmonar**
- **Linfo-hematógena**
- **Extrapulmonar**
 - **Linfática: adenitis, cervical, hiliar**
 - **Sistema nervioso central**
 - **Osteoarticular**
 - **Renal / genitourinaria**
 - **Serosas: pleural, pericárdica**
 - **Otras: laríngea, abdominal, cutánea, escrófula**
- **Perinatal: congénita y neonatal**

TB pulmonar



Miliar

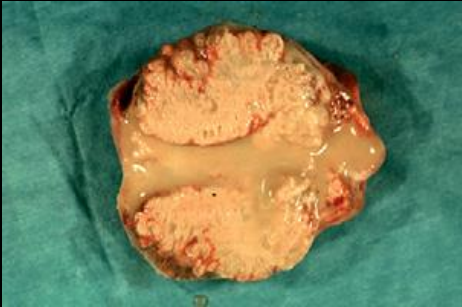


Congénita

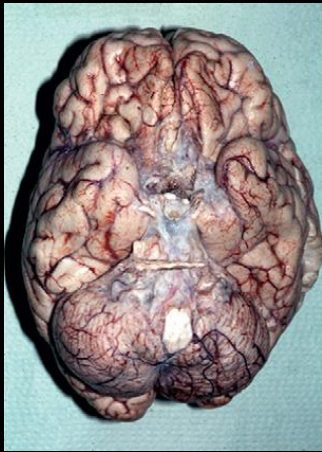
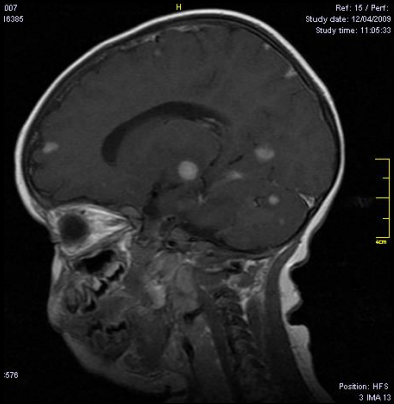


Extrapulmonares

Ganglionar



TB del SNC



Criterios diagnósticos

La clínica tienen poca S y E, en especial en niños <5 años, latentes, VIH, DNT y en resistencia y en los de mayor riesgo de enfermedad grave

Historia clínica: Dx se basa en análisis de varios criterios

- Epidemiológico: contacto con caso activo
- Clínico: síntomas y signos consistentes, inespecífica y variable pero relevante
- Inmunológico: no aplicación de BCG
- Tuberculínico: prueba positiva
- Radiológico: anormalidad compatible
- Biopsia
- Terapéutico
- Aislamiento del bacilo / cultivo

El Dx clínico siempre es un reto por las patologías similares

Plantear Dx en cuadros compatibles, dar beneficio de la duda y descartar otros Dx

Tener en cuenta barreras socio - culturales e idiomáticas

Secuencia diagnóstica ante sospecha de TB

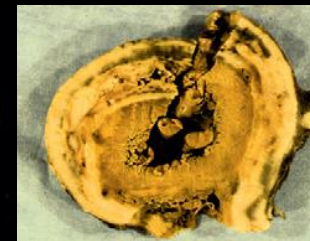
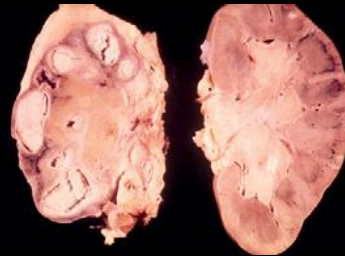
- Historia de contacto
- Cuadro clínico
- Síntomas y signos
- PPD
- Rx de tórax
- **Confirmación bacteriológica siempre que sea posible**
- Estudios complementarios según TB P o TB EP
- Test de VIH



Diagnóstico diferencial

“La gran simuladora”

Cuadros múltiples



Ni sobrediagnóstico, ni subdiagnóstico

¡Lo fundamental es que sea precoz!

Alta mortalidad en niños no detectados con Dx encubiertos de neumonía, DNT, meningitis u otras enfermedades

Dificultades en el diagnóstico

- Por inmadurez inmunológica la expresión es muy variada
- Primoinfección inadvertida → infección latente → enfermedad
- Paso de infección a enfermedad no es obvio pero sí rápido y agudo (en menos de 1 año)
- Cx inespecífica, variable, diversa, poco evidente, aguda o crónica
- Formas extrapulmonares: frecuentes y graves en <5 años
- Ser paucibacilar y disponer de muestras difíciles e ineficientes con baja confirmación: BK+ <20%, C+ 20-75%
- Expectoración dependiente de la edad
- Cualquier forma patológica, compromiso variable de los órganos
- Interpretación radiológica diversa (cavitaria menos del 6%)

→ **Profilaxis y tratamientos insuficientes**

Cuevas LE et al. Evaluation of Tuberculosis Diagnostics in Children. Consensus From an Expert Panel. JID 2012

Todo niño expuesto a TB o VIH debe ser estudiado

Ayudas diagnósticas de infección y enfermedad

- PPD / IGRAs: Dx latencia, enfermedad, inmunodeficientes y TB EP
- Bacteriológicas: siempre intentarlas: BK, cultivos, tipificación y sensibilidad
- Inmunológicos y moleculares

PCR, Adenosín-deaminasa: ADA, Hibridación sonda DNA

Acido tuberculo-esteárico, Bactec / cromatografía de gas / espectrometría

Xpert MTB/RIF: inicio de estudio en sospecha de TBP/EP, MDR y VIH

Estudios limitados por la complejidad inmunológica del *M. tuberculosis*

No diferencian infección latente - enfermedad activa - antecedente de BCG

Son insuficientes para Dx de infección o enfermedad, no hay *gold standard*



Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) → Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS)

Estrategia “Alto a la TB” → “Fin de la TB”

Evolución de las Guías (2010 – 2014 - 2017)

Cambios o adiciones en métodos diagnósticos y categorías

Clasificación en función de áreas de bajos, medianos o altos ingresos

Prevalencia de enfermedad / VIH y resistencia a los medicamentos

Mayor integración y transversalidad con instituciones, programas y sociedad civil

- **Inclusión de manejo de la TB en adolescentes**
- **Directrices basadas en mejor evidencia disponible; extrapolación segura de datos de adultos**
- **Necesidad de mejorar información e investigación en prevención, diagnóstico y tratamiento**
- **Definición de casos de TB y resultados de tratamiento para el registro y notificación**
- **Esquemas: incremento de dosis de fármacos a niveles eficaces**

Consideraciones especiales en profilaxis y tratamiento

Paucibacilar, buena respuesta y menos transmisión y recaídas

- **Confirmación y control bacteriológicos difíciles**
- **Formas EP frecuentes y graves en especial en <3 años**
- **Monitorización de la toxicidad dispendiosa**
- **Estudios de seguimiento escasos**
- **Poca disponibilidad de medicaciones infantiles**
- **Metabolismo de fármacos depende de edad (a <edad >dosis)**

Insuficiencia de profilaxis para contactos y latentes

Infección latente

TB latente en niños

Infección por *M. tuberculosis* en niño asintomático, sin síntomas o signos físicos de la enfermedad, con PPD positivo, con Rx de tórax normal o con lesión compatible con infección cicatrizada

Detectable por la PPD o test positivo de liberación de interferón gamma, IGRAs (T-SPOT o Quantiferon-TB)

Es un estado de viabilidad bacteriana persistente, controlada inmunológicamente, sin evidencia de manifestaciones clínicas de enfermedad activa

Terapia preventiva en TB, TPI

Es la oportunidad de prevenir la enfermedad

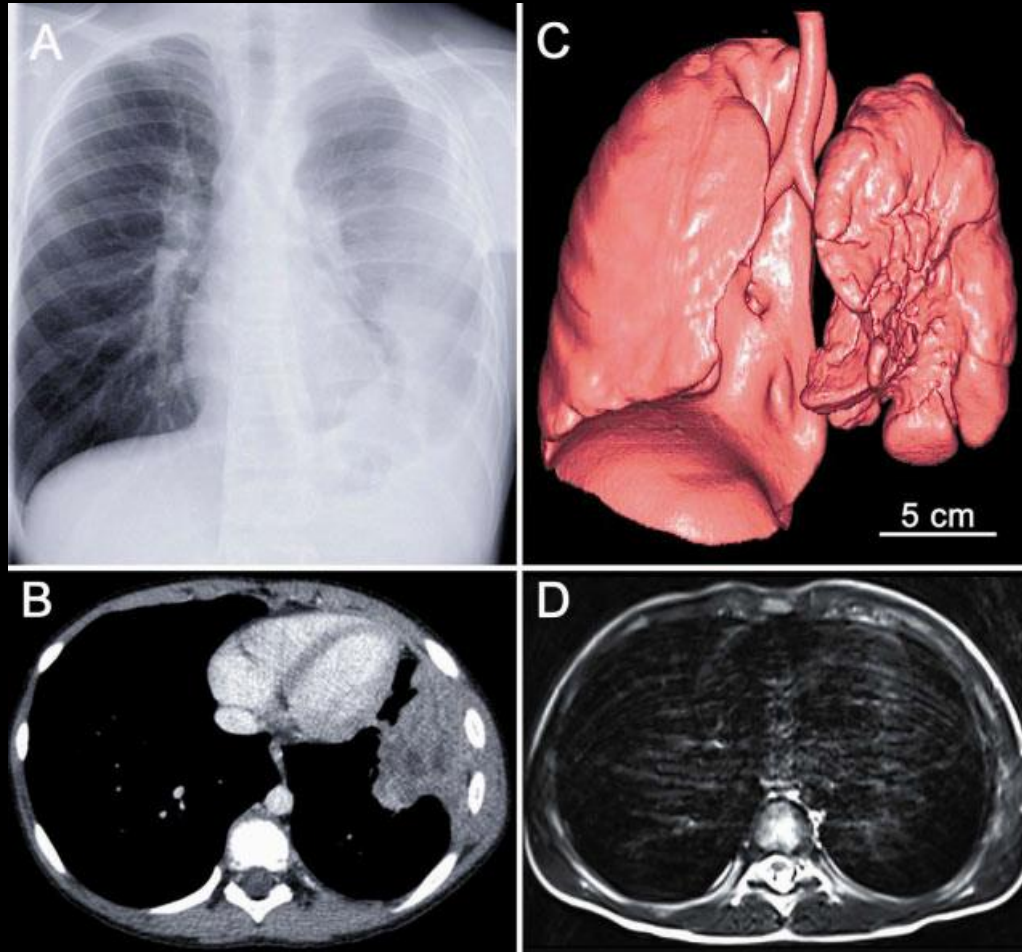
Disminuye el riesgo en 50% - 80% en los siguientes 20 años

Isoniazida 10mg/k/d por 6 a 9 meses

Infección por VIH: profilaxis por 9 meses

Rifampicina 10-20mg/k/d, 6 meses (caso índice resistente a H)

No administrar si el caso índice es multi-resistente



Emmrich JV et al. Extensive Fibrosis Caused by Pleural Tuberculosis: Lesson From a Case Without Post-Exposure-Prophylaxis. *Pediatric Pulmonology*. 48:206–209.2013

Principios terapéuticos en TB infantil

- **Curar al paciente**
- **Evitar la muerte por TB o sus efectos tardíos**
- **Lograr sinergia con diferentes medicamentos que inhiban las diferentes fases del *M. tuberculosis***
- **Prevenir las recaídas**
- **Evitar el desarrollo y transmisión de TB resistente**
- **Reducir la transmisión**
- **Lograr todo lo anterior con una mínima toxicidad**

Todo niño diagnosticado y tratado debe registrarse en el PNT

Tratamiento de la enfermedad activa sensible a los medicamentos

El tratamiento efectivo requiere

- **Diagnóstico confirmado y precoz**
- **Búsqueda de coinfección con VIH y de resistencia**
- **Administración de regímenes efectivos supervisados**
- **Apoyo a pacientes y familias para lograr adherencia**

Recomendaciones de OMS/OPS de 2010 → 2014 → 2017

- **Ajuste de las dosis de H, R, Z de acuerdo al peso**
Estudios farmaco-cinéticos
 - Edad es determinante del nivel sérico de medicamentos
(a menor edad, mayor dosis)
 - Buen perfil de seguridad, no implican mayor toxicidad

2015

- **Desarrollo de medicamentos a DFC para ambas fases**
- **Retos de la implementación PN TB**

Graham SM, Grzemska M, Gie RP. The background and rationale for a new fixed-dose Combination for first-line treatment of tuberculosis in children. Int J Tuberc Lung Dis. 2015. The Union

Atención integral

Prevención: general y BCG



Terapia preventiva, TPI en exposición y formas latentes

Detección temprana de enfermedad



Esquema del Programa Nacional: previene resistencias

Tratamiento indicado en sospecha clínica y/o comprobación BK

Coinfección TB/VIH, prevención de la resistencia

Capítulo 4. Tratamiento de la TB en niño

- **8** (actualizada del *2010 Rapid Advice* con nuevo rango de H)

Las dosis de medicamentos anti-TB deben usarse diariamente en 1era fase

Isoniacida (H) **10 mg/kg (rango 7-15 mg/kg) dosis máx. 300 mg/día**

Rifampicina (R) **15 mg/kg (rango 10-20 mg/kg) dosis máx.600 mg/día**

Pirazinamida (Z) **35 mg/kg (rango 30-40 mg/kg)**

Etambutol (E) **20 mg/kg (rango 15-25 mg/kg)**

(Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada)

La dosis mínima de isoniacida de 7 mg/kg proporciona niveles adecuados en casi todos los niños, incluso los menores de 2 años y/o que son acetiladores rápidos de isoniacida y responden bien a esta dosis

La relación de las dosis de H:R es: **2:3**, es decir, H 10 mg/kg con R 15 mg/kg

Las dosis recomendadas son seguras

Esquemas terapéuticos

10 (nueva)

Niños con sospecha o confirmación de TB P o de linfadenitis periférica TB y/o niños con enfermedad pulmonar extensa, que vivan en lugares donde la prevalencia del VIH es alta y/o la prevalencia de la resistencia a la isoniacida es alta, deben ser tratados con esquema de 4 fármacos (HRZE) durante 2 meses, seguido del esquema de 2 fármacos (HR) durante 4 meses en las dosis especificadas en la Recomendación 8

(Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada)

Reduce el riesgo de desarrollo y transmisión de MDR-TB

• 11 (nueva)

Niños de 0-3 meses con sospecha o confirmación de TBP o de linfadenitis periférica TB se deben tratar rápidamente con los esquemas estandarizados, como se describe en Rec. 9/10
Puede requerirse ajuste de dosis por el riesgo debido a la edad y la posible toxicidad en lactantes pños, deben ser hechas por médicos experimentados, si no se dispone de él se considera tratamiento estandar

(Recomendación fuerte, calidad de evidencia baja)

- **9** (nueva)

Niños con sospecha o confirmación de TB P o de linfadenitis periférica TB en lugares de baja prevalencia del VIH y/o de baja prevalencia de resistencia a la isoniacida y los niños VIH-negativos, pueden ser tratados con esquema de tres fármacos (HRZ) durante 2 meses seguido por un esquema de 2 fármacos (HR) durante 4 meses en dosis especificadas en la Rec. 8
(Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada)

Esquemas terapéuticos

- **12** (nueva)

Durante la fase de continuación del tratamiento, se pueden administrar esquemas con medicamentos 3 veces por semana en niños que no están infectados por VIH y que vivan en lugares en donde los tratamientos bajo observación directa están bien establecidos

(Recomendación condicional, muy baja calidad de evidencia para uso de tto intermitente en niños)

El esquema intermitente tri-semanal puede ser una alternativa en un lugar no endémico de VIH si la toma de c/dosis se observa directamente. No se recomienda para el tto de niños que viven en lugares con alta prevalencia de VIH (o con infección confirmada por VIH) o niños con TB P extensa o formas diseminadas

- **13** (nueva)

La estreptomycin no debe utilizarse como parte de los esquemas de tratamiento de primera línea para niños con TB P o linfadenitis periférica TB

(Recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada)

- **14** (nueva)

Niños con sospecha o confirmación de meningitis TB o TB osteo-articular deben ser tratados con un esquema de 4 fármacos (HRZE) durante 2 meses, seguido de un esquema de 2 fármacos (HR) durante 10 meses, siendo la duración total del tto de 12 meses con las mismas dosis indicadas (Recomendación fuerte, calidad de evidencia baja)

Problemas de la terapia convencional

- **Calidad de los fármacos**
- **Necesidad de la administración del medicamento supervisado**
- **Precaridad de apoyos al paciente**
- **Interrupciones**
- **Cambios de medicamentos por efectos colaterales o toxicidad**
- **Interacciones farmacológicas (TAR)**
- **Poca adherencia propia de los tratamientos prolongados**
- **Administración difícil que incluye prácticas como**
 - Trituración y fraccionamiento de tabletas
 - Dosificaciones incorrectas
 - Mezclas con alimentos para disfrazar el sabor amargo
- **Posibles interacciones aún poco conocidas**



Detectar, tratar y curar

Mejoría de la eficiencia del tratamiento, la supervivencia y la salud de los niños

Incremento del éxito terapéutico de acuerdo a recomendaciones OPS/OMS

- **Con los mismos medicamentos y considerando < 25k kg y > 25kg (asimilado al adulto)**
 - Costos más bajos: Fondo Mundial de Medicamentos: c/niño (4 - 24kg) por 6 meses: us \$5 - \$21**
 - Dosis correctas, fácil administración, bien aceptadas y toleradas**
 - Solubles en agua, dispersables**
 - Menos medicamentos y tomas**
 - Presentaciones agradables, de buen sabor**
 - Mejor acceso a terapia**
- **Desde 2015 se está aplicando exitosamente en 27 países del mundo**

Malhotra S et al. From availability to uptake: planning for the introduction of new, child-friendly anti-tuberculosis formulations. Int J Tuberc Lung Dis 19(12):2015 The Union.

Brands A, Volz A. TB infantil en las Américas: desafíos, oportunidades y pasos a seguir. Residência Pediátrica 2016;6(1):11-15
- **2016**

Presentaciones en fase de desarrollo y pronta disponibilidad: comprimidos dispersables de etambutol 100mg y comprimidos dispersables de isoniacida 100mg

Treatment of TB in young children (less than 25 kg) using currently available FDCs (RHZ 60/30/150), and dosages achieved per weight

Body weight (kg)	Number of tablets	Actual dosage (mg/kg) received when using number of tablets containing dosages listed for that weight band		
		Rifampicin 60 mg	Isoniazid 30 mg	Pyrazinamide 150 mg
4	1	15.0	7.5	37.5
5	1	12.0	6.0	30.0
6	1	10.0	5.0	25.0
7	2	17.1	8.6	42.9
8	2	15.0	7.5	37.5
9	2	13.3	6.7	33.3
10	2	12.0	6.0	30.0
11	3	16.4	8.2	40.9
12	3	15.0	7.5	37.5
13	3	13.9	6.9	34.6
14	3	12.9	6.4	32.1
15	4	16.0	8.0	40.0
16	4	15.0	7.5	37.5
17	4	14.1	7.1	35.3
18	4	13.3	6.7	33.3
19	4	12.6	6.3	31.6
20	5	15.0	7.5	37.5
21	5	14.3	7.1	35.7
22	5	13.6	6.8	34.1
23	5	13.0	6.5	32.6
24	5	12.5	6.3	31.3





**Organización
Panamericana
de la Salud**



**Organización
Mundial de la Salud**
OFICINA REGIONAL PARA LAS **Américas**



TB ALLIANCE

Alianza Mundial para el Desarrollo de Medicamentos contra la TB



Fondo mundial de medicamentos, GDF

Medicamentos complementarios

Esteroides

Formas complicadas, con alta posibilidad de obstrucción o secuelas

Meningitis, tuberculomas del SNC

Obstrucción de la vía aérea

Pericarditis, derrame pleural

Compromiso de vías urinarias

Prednisona 2 mg/kg/d - 4 mg/kg/d, máximo 60 mg/d /4 semanas y reducción progresiva en 1 a 2 semanas

Suplemento de piridoxina

H: puede causar deficiencia sintomática en desnutridos, coinfección VIH o en tratamiento anti-retroviral

Suplemento: 5 - 10mg/d

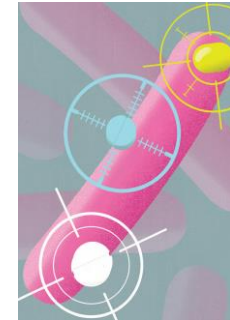
Vitamina D? antiinflamatoria, antibacteriana (catelecidina de los liposomas)

Indicaciones de hospitalización

- Formas severas de TB P o Ex P
Neumonía
- Desnutrición severa
- Recién nacido
- Comorbilidades
- Reacciones adversas importantes
- Razones sociales o de adherencia difícil

**Nuevas combinaciones en estudio
para acortar el tratamiento, mejorar adherencia
sin perder efectividad y reducir costos**

- Rifapentina 150mg + H 150mg
- Esquemas con inclusión de fluoroquinolona (4 meses)
Moxifloxacina x H o E, 4 meses
HRE + 2 meses: gatifloxacina + HR, 2 meses
2 meses: moxifloxacina x H + 2 meses de rifapentina altas dosis
Son superiores pero no aseguran la esterilización ni evitan riesgo de recaída
- Sinergismo entre carbapenem (y otros B-lactámicos, faropenem, biapenem, doripenem o meropenem) + rifampicina contra *Micobacterium tuberculosis* sensible y resistente y *M. abscessus*; disminuyen mutantes resistentes



Tuberculosis. Nature, 2013

Kaushik A et al. Taskforce to Study Resistance Emergence Antimicrobial Development Technology. J.Hopkins Univ.

Novedades en MDR TB

- Octubre 2016
- OMS anuncia recomendaciones provisionales de uso de delamanide (tabletas dispersables de 5mg y 25mg) en niños y adolescentes (6 a 17 años)
Se indica con base a su efectividad y seguridad en esquemas de 12 a 18 meses (40 países)
 - En caso de resistencia a fluoroquinolona y/o inyectable
 - No debe ser usado en esquemas cortos MDR TB
 - Requiere seguimiento

Implica contar con Guías y planes estrictos de aplicación, farmacovigilancia y financiación

Tadoline M. First experience and challenges of compassionate use of new anti-TB drugs to treat MDR- and XDR-TB in children Eur Respir J 2016; 48: 938–943

- Bedaquilina (tabletas dispersables, 20mg) en mayores de 12 años
- Protionamida posiblemente unida a moxifloxacin y pirazinamida

Vacuna BCG

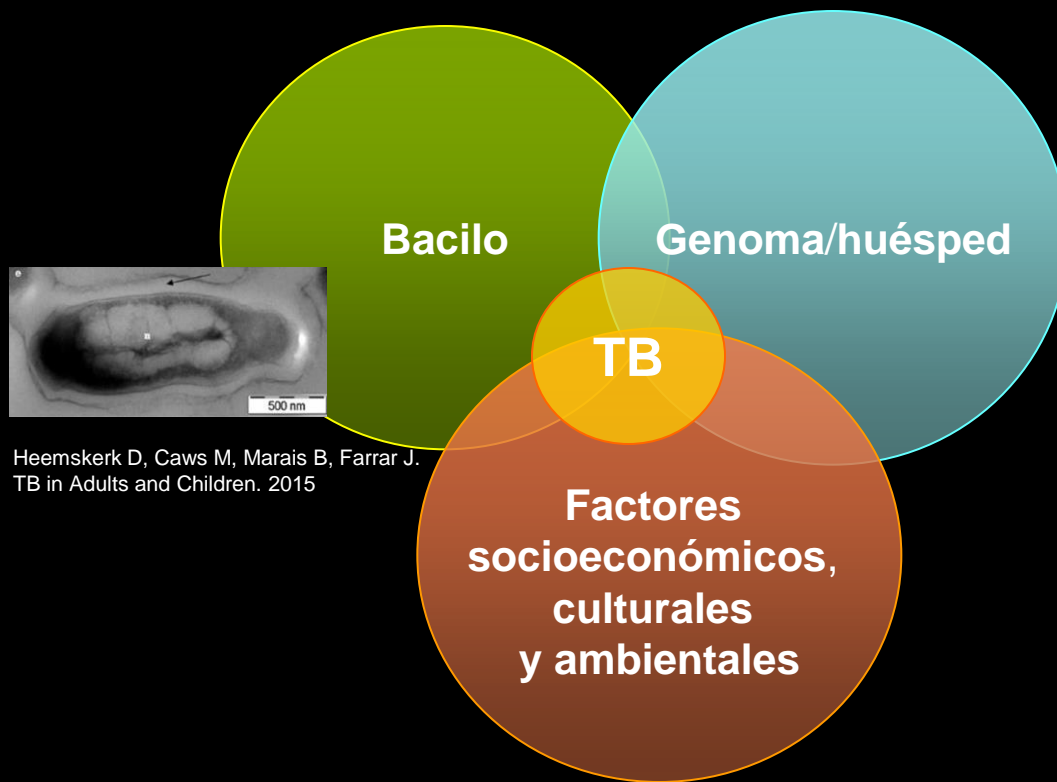


La BCG es altamente eficaz contra las formas más graves, meníngeas y miliares y mejora la supervivencia

Única actualmente disponible autorizada para prevenir la TB

En países de alta incidencia todo niño debe ser vacunado
(OMS/OPS)

Determinantes generales en los niños



Heemskerk D, Caws M, Marais B, Farrar J.
TB in Adults and Children. 2015

Atención y prevención integradas y centradas en el paciente, sus familias y la comunidad

Evitar oportunidades perdidas de detección de SR, nuevos Dx, fuentes, caso índice, contactos, prevención, bioseguridad, administrar TPI (<5a)

Roadmap for childhood Tuberculosis. WHO. 2013

Integración humanitaria del cuidado y prevención

Sistema de atención de pacientes con TB, TB/VIH y MDR TB

- **Apoyo psicosocial, sin discriminaciones ni prejuicios**
- **Confidencialidad y respeto a los derechos humanos**
- **Programas con personal clínico y voluntarios**
- **Mobilización social y búsqueda de recursos**
- **Educación a padres, pacientes, personal clínico y voluntarios**
- **Comunicación con la familia y redes de apoyo**

Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. WHO. 2014

Hoja de Ruta, 2016 →



Incluir la infancia en la investigación, la práctica clínica y la formulación de políticas

Mejorar la calidad de información y notificación

Capacitar el personal e impulsar el liderazgo en salud infantil

Aprovechar todas las oportunidades decisivas de intervención

Implementar políticas de Dx temprano y garantizar suministros

Integración centrada en la familia y la comunidad

Investigación en epidemiología, Dx, medicamentos y vacunas

Asegurar el financiamiento para la TB infantil

Crear alianzas para formular las mejores estrategias

Involucrar a todas las partes interesadas: paciente, familia, comunidad y sistemas

No mas muertes, no mas llanto



Roadmap for childhood tuberculosis. WHO. 2016



JUNTOS LO
LOGRAREMOS



Organización
Mundial de la Salud