

TUBERCULOSIS INFANTIL: SIGUE SIENDO UN PROBLEMA ACTUAL

M^a Pilar Lupiani Castellanos. GPI. AEPap.
UGC Joaquín Pece. San Fernando. Cádiz.
Estrella Peromingo Matute. Hospital Puerta del Mar. Cádiz.
Marzo 2018

INTRODUCCIÓN

TUBERCULOSIS INFANTIL

- Problema de salud pública mundial.
- Mayor dificultad para el diagnóstico.
- Mayor riesgo de progresión a enfermedad tuberculosa (difícil diferenciar infección latente-enfermedad, dificultad para el aislamiento microbiológico).
- Dificultad en el tratamiento, no formulaciones pediátricas (realizar fórmulas magistrales), difícil cumplimiento.

Cocho P, Rivero I, Alfayate S. Guía de Algoritmos en Pediatría de Atención Primaria. Tuberculosis en Pediatría. AEPap 2018. (en línea), pendiente publicación. En algoritmos.aepap.org

Moreno-Pérez D et al. Diagnosis of tuberculosis in pediatrics. Consensus document of the Spanish Society of Pediatric Infectology (SEIP) and the Spanish Society of Pediatric Pneumology (SENP)]. An Pediatr (Barc). 2010 Sep;73(3):143.e1-143.14. doi:10.1016/j.anpedi.2009.12.017.

INTRODUCCIÓN

TUBERCULOSIS INFANTIL

- España es el país de Europa Occidental con más casos.
- Incidencia 10/100 000 hab. según informe ISCIII (2015)
- Con cambios en la epidemiología en las últimas décadas siendo actualmente en inmigrantes, sin olvidar paciente con alteraciones inmunológicas.

INTRODUCCIÓN

TUBERCULOSIS INFANTIL

- En los últimos informes del ISCIII
 - Recomendación de estudios en las poblaciones de mayor riesgo.
 - Optimizar estudios de los contactos, sobre todo en < 5 años.
 - Los pacientes < 5 años tiene mayor riesgo de desarrollar enfermedad y presentar formas meníngeas.

CASOS CLÍNICOS

- Acuden a consulta dos hermanos de 4 años y 4 meses y medio por contacto con familiar ingresado por reactivación de TB pulmonar.
- **¿Son contactos estrechos?**

CONTACTO ESTRECHO

- Cuando el paciente estudiado, en los 3 últimos meses ha estado más de 4 horas seguidas en el mismo entorno cerrado con paciente sospechoso o confirmado de tuberculosis (pulmonar, laríngea. traqueal o endobronquial)

CASOS CLÍNICOS

- Contacto
 - Adulto enfermo, tosedor, PT negativa, baciloscopia positiva y Rx patológica.
 - Comen todos los días en ese domicilio.
 - Algunos días duermen en ese domicilio
- **¿Qué prueba le realizaría?**

CASOS CLÍNICOS

- Se les cita para realización de **prueba de tuberculina** y se contacta con Pediatra responsable de la consulta de Infectología del hospital de referencia.

PRUEBA TUBERCULINA (PT)

- Se basa en que la infección por *M. Tuberculosis* produce una **hipersensibilidad retardada** frente a ciertos componentes antigénicos del bacilo.
- Utiliza derivados proteicos purificados (PPD), **mezcla de antígenos de diferentes** especies que incluyen las de la vacuna BCG y otras MNT.
- Periodo ventana 4-12 semanas.

Lupiani Castellanos MP, Ramírez Balza O, Albañil Ballesteros MR. ¿Qué hay de nuevo en patología infecciosa en Pediatría de Atención Primaria? En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2017. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2017. p. 143-60.

Lupiani Castellanos MP, Grupo de Patología Infecciosa de la AEPap. Novedades en patología infecciosa para un pediatra de Atención Primaria. Rev Pediatr Aten Primaria. Supl. 2017;(26):55-62.

PRUEBA TUBERCULINA (PT)

- Puede ser positiva desde el nacimiento, aunque hay mayor número de falsos (-).
- Deben transcurrir entre 8-12 semanas después del contacto para que se desarrolle inmunidad celular frente MBT y la PT pueda hacerse positiva.
- En niños habitualmente no producen efecto booster
 - **La positividad indica infección no enfermedad**

Lupiani Castellanos MP, Ramírez Balza O, Albañil Ballesteros MR. ¿Qué hay de nuevo en patología infecciosa en Pediatría de Atención Primaria? En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2017. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2017. p. 143-60.

Lupiani Castellanos MP, Grupo de Patología Infecciosa de la AEPap. Novedades en patología infecciosa para un pediatra de Atención Primaria. Rev Pediatr Aten Primaria. Supl. 2017;(26):55-62.

IGRA

- **Test de liberación de interferón gamma (IGRA)**
 - Detecta la **producción de interferón gamma por linfocitos T sensibilizados** a micobacterias.
 - Utilizan **antígenos más específicos a micobacterias tuberculosas** (que no están en la BGG ni en la mayoría de las MNT).
- **Ventajas:**
 - **Resultados no afectados por la vacunación** con BCG.
 - Su repetición **no provoca efecto booster**.
 - Útil en el **diagnóstico de ITBL en vacunados**.
- **Inconvenientes:** resultados “indeterminados”
 - Edades avanzadas.
 - Edades < 3-5 años (sobre todo lactantes).
 - Inmunodeprimidos.

Lupiani Castellanos MP, Ramírez Balza O, Albañil Ballesteros MR. ¿Qué hay de nuevo en patología infecciosa en Pediatría de Atención Primaria? En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2017. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2017. p. 143-60.

Lupiani Castellanos MP, Grupo de Patología Infecciosa de la AEPap. Novedades en patología infecciosa para un pediatra de Atención Primaria. Rev Pediatr Aten Primaria. Supl. 2017;(26):55-62.

CASOS CLÍNICOS

- Paciente de 4 años: PT 8mm.
- Paciente de 4 meses y medio: PT 12mm.

- Remitidos a Hospital de referencia para completar estudio y determinar si existe infección latente o enfermedad tuberculosa.
- Se debe realizar Rx de tórax para poder clasificarla .

PRESENTACIONES

	EXPOSICIÓN	INFECCIÓN	ENFERMEDAD
Contacto*	Si	Si	Si
PT**	-	+	+
Clínica	No	No	Si/No
Rx Tórax	Normal	Normal	Alterada
Cultivo/PCR	No realizar	No realizar	Realizar***

* Aunque puede ser desconocido.

** Realizar IGRA, para los niños y adolescentes de cinco o más años con prueba de tuberculina positiva y antecedentes de vacunación por BCG para mejorar la especificidad de la prueba de cribado.

*** Si cultivo positivo se debe realizar antibiograma.

¿PRECISA ALGÚN TRATAMIENTO CADA PRESENTACIÓN?

FÁRMACOS DE PRIMERA LÍNEA

Tabla 1 Dosis recomendadas de los fármacos antituberculosos de primera línea más empleados en edad pediátrica¹²

	Dosis en pautas diarias, mg/kg/d (rango de dosis)	Dosis máxima diaria (mg)
Isoniacida	10 (7-15) ^{a,b}	300
Rifampicina	15 (10-20) ^a	600
Pirazinamida	35 (30-40)	2.000
Etambutol	20 (15-25) ^c	2.500
Estreptomina	15-20	1.000

^a La dosis más altas de isoniacida y rifampicina se utilizan en meningitis tuberculosa.

^b Asociar piridoxina 15-50 mg/día (máximo 50 mg/día) si lactancia materna exclusiva, vegetarianos, alteraciones nutrición, VIH y adolescentes gestantes.

^c Se recomienda que durante el periodo de inducción de la enfermedad se utilice etambutol a dosis más bactericidas (20-25 mg/kg/día) y durante el periodo de mantenimiento disminuir a 15-20 mg/kg/día.

Excepcionalmente pueden considerarse pautas intermitentes de 3 días semanales con incremento de dosis, siempre con tratamiento directamente observado.

EXPOSICIÓN

- Contacto con enfermo tuberculoso activo.
- PT negativa y asintomático.
- La Rx si se realiza en inmunodeprimidos o niños pequeños, debe ser normal.
- **Hay riesgo de desarrollar primoinfección y no diagnosticarla por estar en periodo ventana.**

EXPOSICIÓN

La recomendación de la OMS de 2014 y en la última revisión del SEIP de 2017 es :

- Profilaxis con **Isoniazida (H)**:
 - Menores de 5 años.
 - Inmunodeprimidos o con tratamiento inmunosupresor.
- Tras 8-10 semanas del último contacto de riesgo se repite la PT:
 - Si $PT < 5\text{mm}$ o IGRA negativo (si se hubiera realizado), sin clínica, **se suspende la profilaxis**.
 - Excepciones, en los que la duración será como si fuera una Infección Latente.
 - Inmunodeprimidos.
 - Menores de 3 meses con contacto de alto riesgo.
 - Si $PT \geq 5\text{mm}$ o IGRA positivo (si se hubiera realizado) se tratará como Infección Latente.

INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE (ITBL)

- Contacto con enfermo tuberculoso activo.
- PT positiva.
- Asintomático.
- La Rx de tórax PA y lateral normal.
- Sin contacto bacilífero conocido, con factores de riesgo (**en inmunodeprimidos y < 5 años**), si PT y/o IGRA son positivos, se considera ITBL.
- Sin contacto bacilífero conocido ni factores de riesgo, con antecedentes de vacunación con BCG y PT positiva e IGRA negativo, no se considera ITBL sino efecto vacuna.

INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE (ITBL)

- Los diagnosticados de ITBL deben recibir tratamiento para no desarrollar enfermedad tuberculosa. Se han propuesto diferentes pautas:
 - Isoniazida (H) 6 meses o 9 meses. En inmunodeprimidos, enfermos crónicos o mal cumplidores mantener hasta los 9 meses.
 - Isoniazida + Rifampicina (R) 3 meses.
 - En niños > 12 años Isoniazida + Rifapentina 1 dosis semanal durante 12 semanas con observación directa de la ingesta (buena tolerancia y escasa toxicidad).
 - En pacientes con VIH reservar Rifampicina para el tratamiento de enfermedad por interacción con los antirretrovirales.
 - Rifampicina 4 meses, si toxicidad o contraindicación de H. Micobacterias resistentes a H y sensibles a R.

ENFERMEDAD TUBERCULOSA

- Contacto con enfermo tuberculoso activo.
- PT positiva.
- Asintomático o con clínica.
- La Rx de tórax patológica .

ENFERMEDAD TUBERCULOSA

- Se inicia tratamiento con 4 fármacos de primera línea salvo que se conozca la sensibilidad de la cepa del contacto.
- INICIO:
 - Isoniazida(H) + Rifampicina(R) + Pirazinamida(Z) + Etambutol(E).**
 - Etambutol, vigilar la neuritis óptica
 - Alternativa Aminoglucósidos, amikacina, estreptomina.
- Duración del 4º fármaco:
 - 2 meses o hasta conocer sensibilidad de caso fuente.
 - Si es un aminoglucósido solo mantener 4-6 semanas.

ENFERMEDAD TUBERCULOSA

- **MANTENIMIENTO:**
 - En TB pulmonar, cepas sensibles o desconocidas, buena evolución
 - **H + R 4 meses.**
 - En TB extrapulmonar o TB resistente, el tratamiento será individualizado.
- Con tratamiento la curación es aproximadamente del 95%, con escasos efectos adversos.
- Los fármacos deben administrarse juntos y en ayunas.
- No utilizar pautas intermitentes, salvo terapias observadas.

LACTANTE

- Antecedentes
 - Diagnosticado a los 3 meses de bronquiolitis sin estudio microbiológico. Tratado con salbutamol.
- Ingreso:
 - Está asintomático.
 - Exploración, sin hallazgos significativos salvo en la auscultación hipoventilación en base derecha con sibilancias aisladas inspiratorias y espiratorias. No tiraje ni otros signos de dificultad respiratoria.
 - Rx de tórax: condensación basal derecha con borramiento de seno costofrénico.



LACTANTE

- Analítica de sangre, donde destaca:
 - Leucocitosis con linfocitosis 21.520×10^3 y 13.340 linfocitos.
 - Plaquetas 539.000.
 - VSG: 51mm/hora
 - PCR 12,7 mg/l (0-6.0)
 - Bioquímica: perfil hepático, ácido úrico e iones normales.
- Aspirados gástricos:
 - Se realizan 3, en días consecutivos, en ayunas.
 - Baciloscopia negativa.
 - PCR positiva.
 - Cultivo pendiente

SE DETECTA ADN DE:
(1) *Mycobacterium tuberculosis complex*
Esta infección es de DECLARACION OBLIGATORIA

LACTANTE

- Se le realiza ecografía abdominal, normal.
- Se le realiza fondo de ojo, sin alteraciones.
- Se pauta antibioterapia con 4 fármacos, en espera de cultivo y antibiograma.
 - Isoniazida + Piridoxina
 - Rifampicina
 - Pirazinamida
 - Etambutol

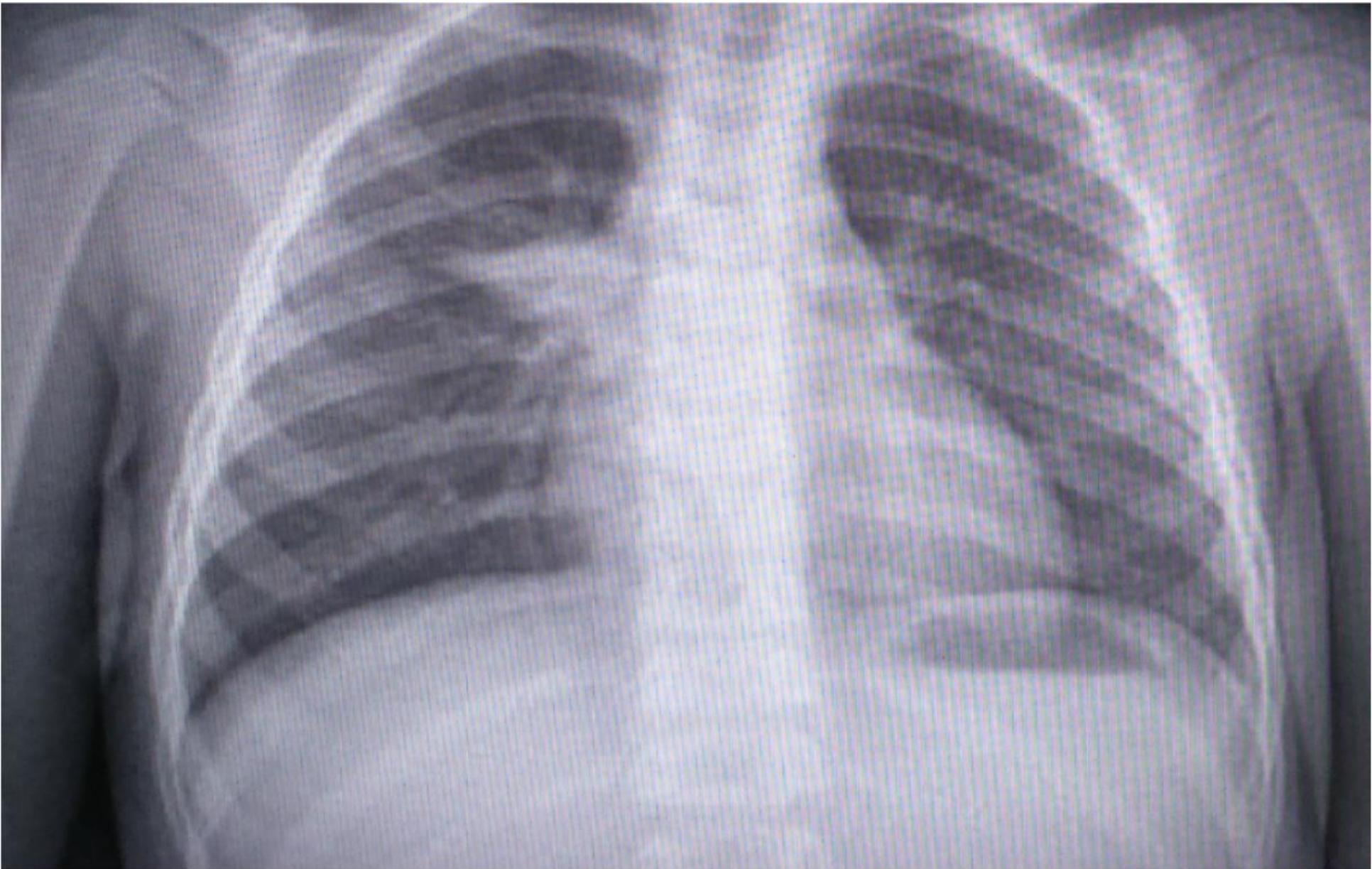
Mellado Peña MJ, et al. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. An Pediatr (Barc). Disponible en internet 18 de julio de 2017.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.05.013>.

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 [en línea] [actualizado el 15-ene-2015; consultado el 06/03/2018]. Disponible en <http://www.guia-abe.es>

PREESCOLAR

- Ingreso:
 - Sin antecedentes de interés
 - Está asintomático.
 - Exploración normal.
 - Rx de tórax: imagen parahiliar derecha compatible con complejo de Gohn (adenopatías con contorno al definido asociado a linfangitis de la zona), aunque sin formación de cavernas.
 - Analítica de sangre:
 - Hemograma y bioquímica normal.
 - VSG 6 mm/hora. PCR 0,6 mg/L.



PREESCOLAR

- Aspirados gástricos:
 - Se realizan 3, en días consecutivos, en ayunas.
 - Baciloscopia negativa.
 - PCR negativa.
 - Cultivo pendiente.
- Se pauta antibioterapia con 4 fármacos, por presentar Rx tórax patológica en espera de cultivo y antibiograma.
 - Isoniazida + Piridoxina
 - Rifampicina
 - Pirazinamida
 - Etambutol

EVOLUCIÓN DE LOS CASOS

- Se suspende el Etambutol
- Manteniendo los otros 3 fármacos hasta cumplir los dos meses de tratamiento y se suspende la Pirazinamida.
- El lactante precisó control analítico por ligero aumento de las transaminasas que remitió en los sucesivos controles.
- Al cierre aún no han finalizado el tratamiento. Pendiente de realizar nuevo control analítico y radiográfico a los 6 meses de comienzo del mismo.

CONSENTIMIENTO Y BIBLIOGRAFÍA

- Se da el consentimiento de paciente caso índice y tutor para la utilización de las historias y pruebas complementarias de los pacientes.
- Cocho P, Rivero I, Alfayate S. Guía de Algoritmos en Pediatría de Atención Primaria. Tuberculosis en Pediatría. AEPap 2018. (en línea), pendiente publicación. En algoritmos.aepap.org
- Moreno-Pérez D et al. Diagnosis of tuberculosis in pediatrics. Consensus document of the Spanish Society of Pediatric Infectology (SEIP) and the Spanish Society of Pediatric Pneumology (SENP)]. *An Pediatr (Barc)*. 2010 Sep;73(3):143.e1-143.14. doi:10.1016/j.anpedi.2009.12.017.
- Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2014. Madrid, 2015.
- Mellado Peña MJ, et al. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. *An Pediatr (Barc)*. Disponible en internet 18 de julio de 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.05.013>.
- Lupiani Castellanos MP, Ramírez Balza O, Albañil Ballesteros MR. ¿Qué hay de nuevo en patología infecciosa en Pediatría de Atención Primaria? En: AEPap (ed.). *Curso de Actualización Pediatría 2017*. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2017. p. 143-60.
- Lupiani Castellanos MP, Grupo de Patología Infecciosa de la AEPap. Novedades en patología infecciosa para un pediatra de Atención Primaria. *Rev Pediatr Aten Primaria*. Supl. 2017;(26):55-62.