"Educar en prevención hacia una vida plena"
Tuberculosis: más que una enfermedad un desafío social

Tratamiento de las diferentes formas clínicas
Abordaje de la Multirresistencia

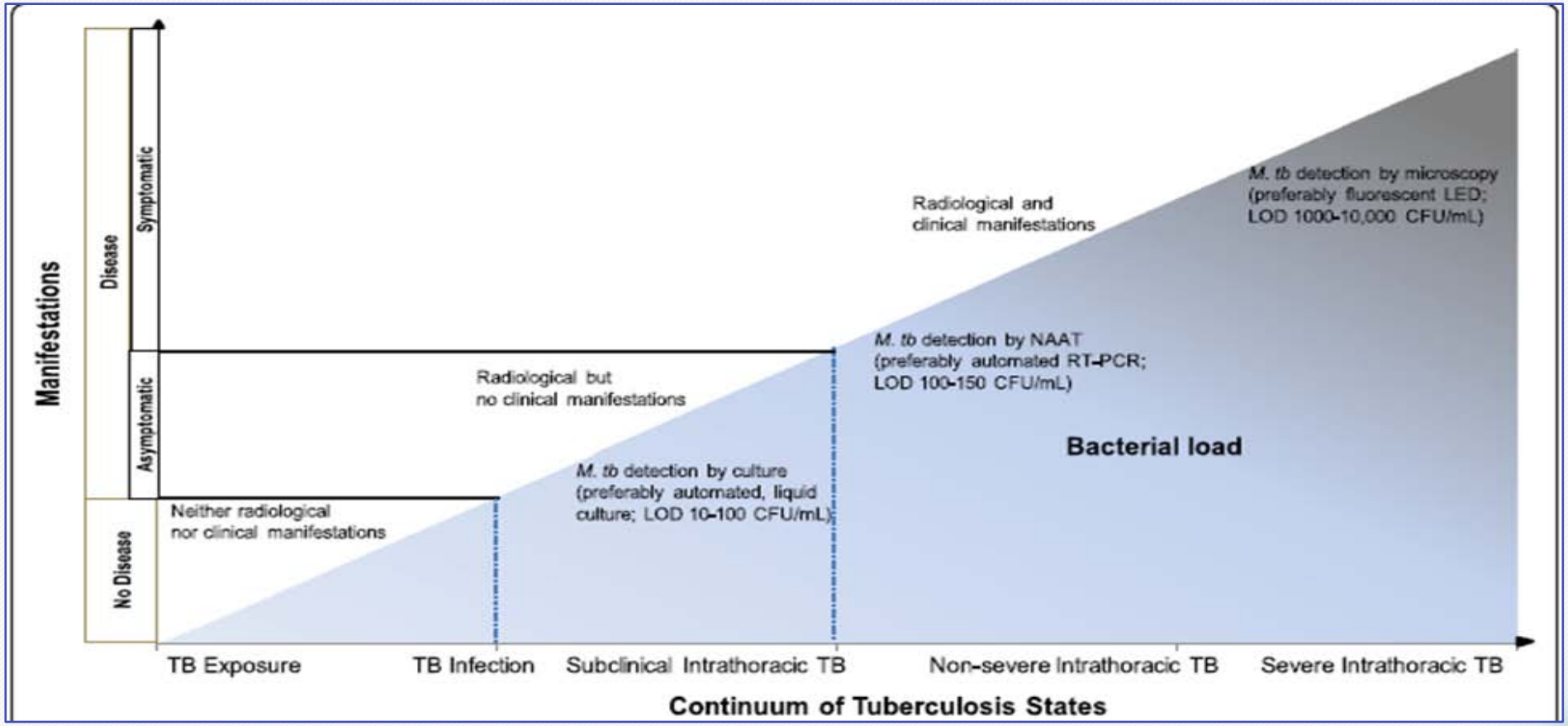
Dra. Sandra J. Inwentarz
Médica Pediatra
Neumonóloga Universitaria
Docente Neumonología-UBA
Jefe de Departamento Neumonología
Consultorios Externos
Instituto Vaccarezza-UBA

Tuberculosis exposure, infection and disease in children: a systematic diagnostic approach

Pneumonia 2016

Claudia L. Roya-Pabon[1,2] and Carlos M. Perez-Velez[2,3,4,5*]

- Exposición TB
- Infección
- Enf subclínica / incipiente
- Enf no grave
- Enf grave



Expuestos-Manejo de contactos-Profilaxis

- El tratamiento de los contactos tiene como objetivo disminuir el riesgo de desarrollar una forma de Tuberculosis activa.
- Es imprescindible antes de iniciar el tratamiento haber descartado la presencia de enfermedad activa.

Grupos de Riesgo:

Conviviente o contacto cercano con Tb pulmonar

Edad menor a 19 años

Co-Infección VIH

Desnutrición Severa

Conviviente o contacto cercano con Tb MDR/XDR

Registrar a todos los contactos posibles

Interrogatorio

Examen Clínico

PPD 2 ut-IGRAs

Radiografía de Tórax

Bacteriológico de Esputo

Laboratorio

•WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children – 2nd ed. 1.Tuberculosis – diagnosis. 2.Tuberculosis – therapy. 3.Tuberculosis – prevention and control. 4.Child. 5.Tuberculosis, Multidrug-Resistant. 6.National Health Programs. 7.Guideline. I.World Health Organization ISBN 978 92 4 154874 8 (NLM classification: WF 200) WHO/HTM/TB/2014.03

¿A qué contacto debo tratar?

Es una indicación prioritaria de tratamiento:

- Todos los niños/as y menores de 5 años, independientemente del resultado de la prueba de tuberculina, ya que, al presentar un sistema inmune aún inmaduro, no siempre generan una reacción positiva.

- Todo niño/a y adolescente entre 5 y 19 años con una PPD positiva

Pacientes con VIH

La infección por VIH es el factor que más impacta en la progresión a formas activas de tuberculosis, así como en el desarrollo de formas diseminadas y graves.

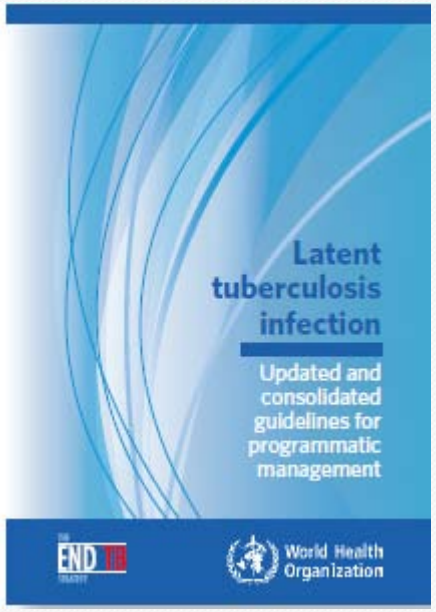
Esta población se considera especialmente vulnerable y debe ser tratada independientemente del resultado de la prueba de tuberculina.

Dosis: Isoniacida 300 mg en una toma diaria al menos 6 meses, pudiendo extenderse a 9 meses.

Tratamiento de la Infección Latente

Isoniazid monotherapy for 6 months is recommended for treatment of LTBI in both adults and children in countries with high and low TB incidence.

Contacto de Tbc sensible



In low TB incidence settings the following regimens **should be** offered as an alternative to 6 months of isoniazid monotherapy:

(a) 9 months of isoniazid, or

(b) a 3-month regimen of weekly rifapentine plus isoniazid, or

(c) 3–4 months of isoniazid plus rifampicin, or

(d) 3–4 months of rifampicin alone.

Tratamiento de la Infección Latente

ITBL-Contacto MR/XDR

- Menores de 5 años
- Coinfectado con VIH, de cualquier edad

- Fluoroquinolona sola 6 meses (caso índice debe ser sensible a FQ: Lfx o Mfx)
- FQ – EMB/ETh

Coinfectado con VIH, de cualquier edad

- Tener un seguimiento minimo de 1 año evaluandolo clínica y radiológicamente, buscando signos de TB enfermedad
- Debe ser tratado tempranamente si esto ocurre según sensibilidad del niño o en su defecto del caso índice

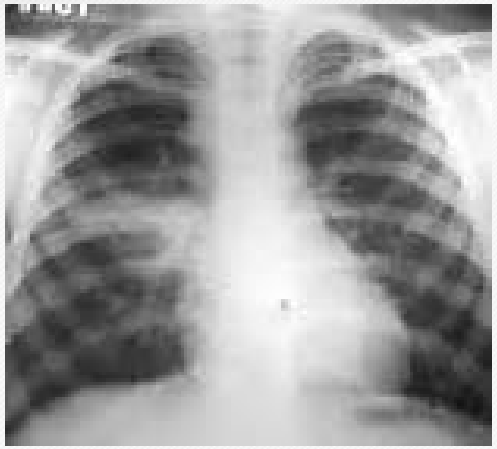
•H.S. Schaaf, B.J. Marais. Management of multidrug-resistant tuberculosis in children: a survival guide forpaediatricians / Paediat ric Respiratory Reviews 12 (2011) 31–38

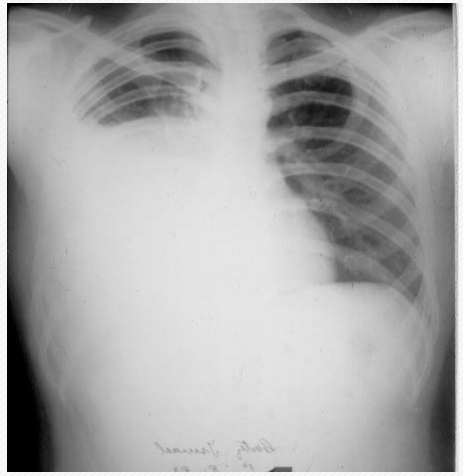
•European Centre for Disease Prevention and Control. Management of contacts of MDR TB and XDR TB patients. Stockholm: ECDC; 2012.
•*James A Seddon, Peter Godfrey-Faussett, et al.* Management of children exposed to multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis. Lancet Infect Dis 2012;* 12: 469–79 www.thelancet.com/infection Vol 12 June 2012

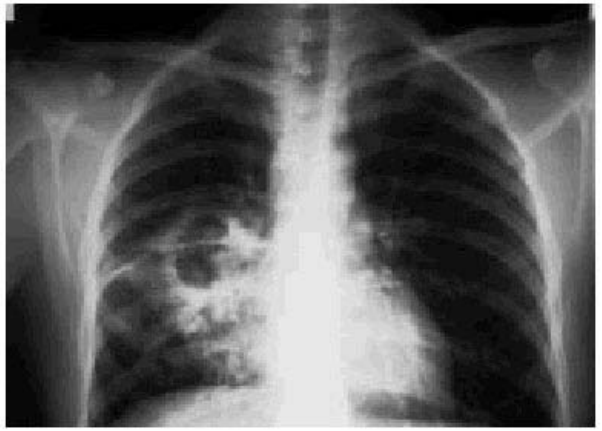
IRV

FACULTAD DE MEDICINA DE BUENOS AIRES

Tratamiento de la enfermedad







Tratamiento Tuberculosis no Grave

Presentación clínica	Fase intensiva	Fase de continuación
Tuberculosis moderada: • Pulmonar con baciloscopía negativa y complejo primario no complicado.	2HRZ **2 HRZE**	4HR [redacted]

Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo. Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil. Archivos Argentinos de Pediatría. 2016. Arch Argent Pediatr 114(2):189-190 · April 2016 **DOI: 105546/aap.2016.189**

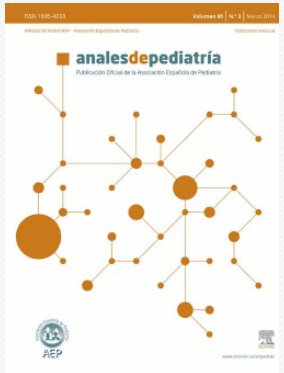
Algunas recomendaciones omiten Etambutol durante la fase inicial de tratamiento siempre y cuando se cumplan las siguientes categorías: Formas no cavitarias, con baciloscopia negativa y VIH negativo; y con presencia de bacilos con sensibilidad confirmada a todas las drogas de primera línea.

Considerando el índice de **resistencia a H nuestro medio ≥ 4%**, la pauta de elección de inicio sin conocer sensibilidad de cepa, tendrá las siguiente premisas

— Fase de inicio (HRZE 2 meses)

— Duración del cuarto fármaco: suspender cuando se conozca la sensibilidad de la cepa (caso fuente). Si no se conoce, mantener 2 meses.

— Fase de mantenimiento (HR 4 meses)



An Pediatr (Barc). 2018;**88(1)**:52.e1---52.e12

Tratamiento Tuberculosis Grave

Presentación clínica	Fase intensiva	Fase de continuación
Tuberculosis grave: • Pulmonar con baciloscopías positivas. • Pulmonar con baciloscopías negativas y lesiones pulmonares extensas (miliar, opacidad de un segmento o de un lóbulo, bronconeumonía) y/o cavernas. • Extrapulmonar severa (pericárdica, pleuresía bilateral, empiema, genitourinaria osteoarticular, abdominal, meníngea) • Asociada al HIV/Sida u otras alteraciones inmunológicas.	2HRZE	4HR **7/10 HR** En pacientes con lesiones pulmonares extensas y de mala evolución, miliar, meníngea, osteoarticular, coinfección VIH, otras inmunodeficiencias: se recomienda una fase de continuación de 7 a 10 meses con HR diaria.

Fármacos Antituberculosos de 1° Línea

Fármaco	Dosis	Efectos Adversos	Interacciones	Controlar
Isoniacida Comprimidos 100/300 mg	10 mg/kg/día DM 300mg/día 5-8 Mg/Kg/d 15 en ≤ 2 años	elevación transitoria de las enzimas hepáticas, hepatotoxicidad que aumenta con la edad, neuropatía periférica, polineuritis, intolerancia gastrointestinal.	incrementa los niveles de fenitoína y carbamazepina Agregar Piridoxina 10 Mg/día	Función Hepática
Rifampicina Jarabe 100mg/5ml Capsulas/comprimidos de 300	10-20 Mg/Kg/d Dosis Máxima: ≥ 45 Kg: 600 Mg < 45 Kg: 450 Mg	elevación transitoria de las enzimas hepáticas, hepatitis tóxica, reacciones de hipersensibilidad, fiebre, intolerancia gástrica, anorexia, nauseas, vómitos, dolor abdominal, colestasis, coloración de líquidos orgánicos, trombocitopenia	reduce la efectividad de los AC, induce el citocromo P450	Función Hepática

Fármacos Antituberculosos de 1° Línea

Fármaco	Dosis	Efectos Adversos	Interacciones	**Controlar**
Pirazinamida Comprimidos 250/400/500	25/35 Mg/Kg/d Dosis Máxima: 2 G/día	artralgias, hiperuricemia, toxicidad hepática, dolor abdominal, dermatitis fotosensible	dada junto con Etionamida, aumenta el riesgo de hepatotoxicidad	Función Hepática-Transaminasas Acido Urico
Etambutol Comprimidos 400 mg c/u	15/20 Mg/Kg/d Dosis Máxima: 2 G/día	Alteración de la agudeza visual y de la visión de los colores, Neuritis Óptica, Hiperuricemia, raramente Neuropatía Periférica. Toxicidad dosis dependiente.	los antiácidos disminuyen su absorción	

Esquemas de tratamiento

Guía práctica para el diagnostico y tratamiento de las personas con Tb en el primer nivel de atencion. Direccion de sida, ets, hepatitis y TBC.Secretaria de Salud de la Nacion. 2019

El Programa Nacional cuenta con asociaciones de fármacos dispersables para niños

- Doble asociación: Rifampicina 75 mg / Isoniacida 50 mg
- Triple asociación: Rifampicina 75 mg/ Isoniacida 50 mg/ Pirazinamida 150 mg

Precisan agregar entre 5-10 ml de agua y deben ser ingeridas en un plazo no mayor a los 10 minutos de haberse preparado.

Peso	Fase inicial 2M RHZ 75/50/150*	Fase de continuación 4M RH 75/50
4.7 kg	1	1
8-11 kg	2	2
12-15 kg	3	3
16-24 kg	4	4
≥ 25 kg	Se recomienda	dosis/kg/peso

* Se debe agregar **Etambutol** en la fase intensiva para niños con enfermedad extensa o que viven en entornos donde la prevalencia de la resistencia a la Isoniacida es alta.

Fármacos Antituberculosos de 1° Línea Dispersables Pediátricos

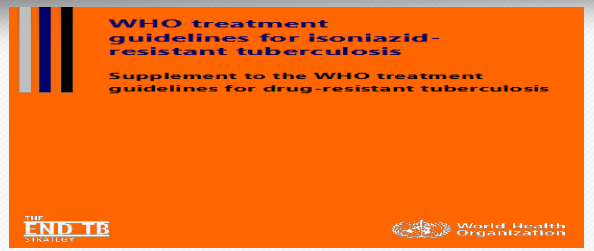
- Sin película protectora, poca resistencia a la humedad
- Sabor a frambuesa
- Blister de 28 comprimidos
- Dispersable en 10 segundos
- Pequeñas cantidades de agua y mínima manipulación

Tomar en un plazo no mayor a 10 minutos de haberse preparado

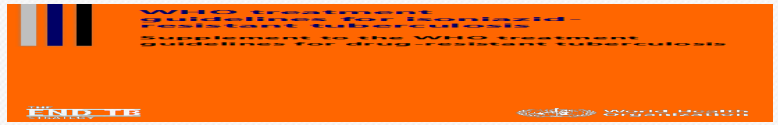
Tratamiento de la enfermedad

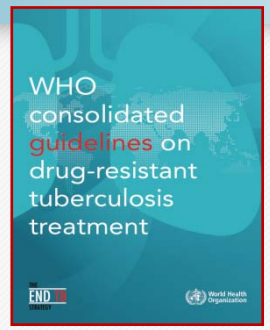
- Las dosis pediátricas son similares a las del adulto
- Salvo la Isoniacida que se utiliza 10-15 mg/kg/día
- Realizar SIEMPRE esquemas de tratamientos en base a mg/kg/día
- En niños menores de 2 años, que son acetiladores rápidos, se utilizan 15 mg/kg/día
- Suplementar Piridoxina 5/10 mg/kg/día en desnutridos y VIH
- Controles clínicos periódicos
- Controles ponderales
- Interrogar en cada consulta acerca de presencia o no de eventos adversos
- Controlar toma de medicamentos y dosis de las mismas
- **No se utiliza en niños a forma trisemanal en segunda fase**

Tratamiento TB resistente a H



WHOconsolidated guidelines on DR-TB treatment. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO





- En pacientes con confirmación de TB susceptible a Rifampicina y **resistencia a Isoniacida**, se recomienda un tratamiento de 6 meses de duración con **R+E+Z+Lfx**
- NO se recomienda añadir estreptomicina o cualquier otro inyectable
- Este esquema **R-E-Z-Lfx** es válido para enfermos en los que conocemos la sensibilidad antes de empezar tratamiento
- Si el Resultado se conoce al final del 1-2 mes, mejor seguir con HRZE → No se debe añadir sólo la FQ

6 LfxREZ(H)
9 (H)RZE
6/9 (H)REzLfx
6/9 HREZ

Tratamiento TB MDR

En el niño consideramos:

- MDR-TB confirmada: bacteriológicamente confirmada.
- MDR-TB probable: signos, síntomas y/o rx patológica, en un niño expuesto. En este caso, guiarse por sensibilidad del caso índice.
- MDR-TB posible: epidemiologia compatible, falta de respuesta al tratamiento convencional, con adherencia comprobada y excluido otro dg. Tratamiento previo en el ultimo año. Nivel de sospecha alto.

WHO. Sentinel project. Management of Drug-Resistant Tuberculosis in Children: A Field Guide. 2019

Tratamiento TB MDR

- Tratamiento personalizado
- Verificar que droga de 1° Línea sigue siendo sensible
- Utilizar 4/5 drogas que incluyan una Quinolona
- Seleccionar el máximo de drogas Bactericidas
- Utilizar 4 drogas por lo menos, en la fase de continuación
- Seleccionarlas según antibiograma del niño o basarse en antibiograma del caso índice si no se obtienen muestras para estudio

*Francis J Curry. National Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2008: Drug resistant Tuberculosis: A Survical Guide for Clinicians, Secon Edition
*Almuddin, Zumla and H. Simon Schaaf. Tuberculosis. Clinic in Chest Medicine. December 2009-vol 30-number 4
*Grupo de trabajo en Tuberculosis Farmacorresistente de la Asociacion Latinoamericana del Torax (ALAT). Guías Latinoamericanas de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis farmacorresistentes.
*Caminero J. Tratamiento de la Tuberculosis resistente a múltiples fármacos y pacientes en retratamiento. European Respiratory Journal; 2005;vol 6, num 3: 217-225

Tratamiento TB MDR

Debemos iniciar tratamiento en ausencia de confirmación Bacteriológica:

SI

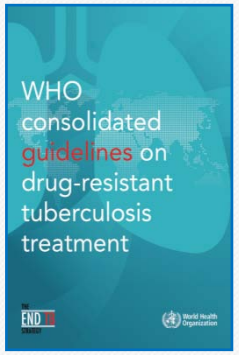
- Contacto cercano de caso MDR
- Contacto cercano de paciente que fallece por TB durante el tratamiento con sospecha de MDR
- Contacto cercano de caso índice con fracaso terapéutico
- Contacto cercano con Tratamiento previo con drogas de 2 línea

James A Seddon,Anneke C Hesseling,Peter Godfrey-Faussett, H Simon Schaaf. High treatment success in children treated for multidrug-resistant tuberculosis: an observational cohort study. Thorax 2014;69:471–477. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-203900

Navaneetha Pandian Poorana Ganga Devi & Soumya Swaminathan. Drug-Resistant Tuberculosis: Pediatric Guidelines. Curr Infect Dis Rep (2013) 15:356–363 DOI 10.1007/s11908-013-0363-z

Clasificación de Fármacos para Regímenes Prolongados

Grupo	Fármaco
Grupo A Incluir los 3 Fármacos (a no ser que alguno no se pueda utilizar)	Levofloxacino o Moxifloxacino
	Bedaquilina
	Linezolid
Grupo B Añadir ambos fármacos (a no ser que alguno no se pueda utilizar)	Clofazimina
	Cicloserina o Terizidona
Grupo C Añadir para completar los regímenes y cuando los fármacos de Grupo A o B no pueden ser utilizados	Etambutol
	Delamanid
	Pirazinamida
	Imipenem/cilastatina o Meropenem
	Amikacina o (Estreptomicina)
	Etionamida o Protionamida
	Acido para-amino-salicílico



WHO consolidated guidelines on DR-TB treatment.
Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

Tratamiento TB MDR
ESQUEMAS ORALES

- **Basarse siempre en la sensibilidad del caso índice.**
- Tratar de no utilizar inyectables. Especialmente en los mas pequeños y con enfermedad leve. La perdida de la audición es un evento adverso frecuente e irreversible!!
- Utilizar al menos 4 drogas. Pudiendo usar una 5° en casos severos y/o bacilíferos. Más drogas suman más efectos adversos y no suma eficacia si utilizamos drogas del grupo A o B.
- **Priorizar drogas del grupo A y B.**
- Delamanid puede utilizarse en ≥3 años en reemplazo de los inyectables. No tenemos en nuestro país.
- Bedaquilina es recomendada en ≥ 6 años.

Tratamiento TB MDR
ESQUEMAS ORALES

- **Personalizar los tratamientos.**
- La duración del tratamiento depende del tipo y severidad de la Tb
- En enfermedad no severa administrar 12 a 18 meses, dependiendo del progreso clínico.
- En enfermedad severa, cavitada y/o diseminada, 15a 18 meses puede considerarse según evolucion clínica, comorbilidades y sensibilidad.
- 6/9 m Quinolona/Linezolid/Bedaquilina

- 6/9 m Linezolid/Bedaquilina/Pretomanid (si es resistente a quinolonas)

Régimen Universal para todos los casos de TB
Utiliza 3 fármacos nuevos que, al no haber sido prácticamente usados en el tratamiento de la TB, podría valer para todos los enfermos de TB

TB ALLIANCE | NixTB

Nix-TB:
Testing a New Potential Treatment for XDR-TB

Tratamiento TB MDR

- Los nuevos regímenes de 6/9/12 meses se pueden realizar en aquellos niños sin tratamiento previo, habiendo excluido resistencia a Quinolonas.
- Tratar de no utilizar Aminoglucosidos inyectables
- Es importante el monitoreo de las reacciones adversas
- En pacientes VIH debe iniciarse TARV lo mas rápido posible, independientemente del numero de CD4
- Lo mas recomendado es en las primeras 8 semanas de tratamiento

K. Dheda et al. / Clinical management of adults and children with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis Clinical Microbiology and Infection 23 (2017) 131e140

Stephanie Thee, et al. Pharmacokinetics and Safety of Moxifloxacin in Children With Multidrug-Resistant Tuberculosis. Clinical Infectious Diseases® 2015;60(4):549–56

Keerta Dheda et al. The epidemiology, phatogenesis, transmission, diagnosis and management of multidrug-resistant, and incurable tuberculosis. The Lancet Resp Med.vol 5.april 2017

WHO. Management of MDR-TB : a field guide : a companion document to guidelines for programmatic management of drug-resistant tuberculosis : integrated management of adolescent and adult illness (IMAI). "WHO/HTM/TB/2008.402a". ISBN 978 92 4 154776 5

Tratamiento TB MDR

- Ethionamida, Cicloserina y PAS, de usarse, deben ser administradas al menos 2 x día para una mejor tolerancia

- Los niños deben recibir Pyridoxina:
  50 mg/250 mg Cicloserina
  100 mg/500 mg Cicloserina
  150 mg/750 mg Cicloserina

- Puede aparecer el Síndrome de Reconstitución Inmune

- Utilizar ibuprofeno o prednisona 0,5 mg/kg hasta 21 días.

Paradoxical reaction in immunocompetent children with tuberculosis

Begoña Carazo Gallego*, David Moreno-Pérez, Esmeralda Nuñez Cuadros, Alba Mesa Fernandez, María Martin Cantero, Pablo Obando Pacheco, Antonio Urda Cardona

Infectious Diseases and Immunodeficiencies Unit, Department of Paediatrics, Malaga Regional University Hospital, Avenida Arroyo de los Angeles, s/n, Malaga, 29011, Spain

Tratamiento TB MDR

- Todas las Quinolonas pueden ser indicadas en una toma diaria

- Los niños entre 7/15 años tratados con **Moxifloxacina** , tienen menor concentración sérica que los adultos, pueden requerir mas dosis, ya que **la actividad bactericida es dosis dependiente.**

- La presencia de **artropatía** no fue correlacionada en niños, salvo un reporte de 5 casos de artralgia que resolvió con la suspensión del fármaco

- Controlar el **QTc**, principalmente con las asociaciones de la Bedaquilina y el Delamanid

- El 25% de los niños tratados con aminoglucósidos pierden la audición, no usar de no ser necesario.

Dosis Recomendadas de las Drogas de 2 línea en Niños

Panel 7: Recommended dosing of second-line drugs in children, with maximum daily dose in brackets

Pyrazinamide
- 30–40 mg/kg per day (2000 mg)

Kanamycin, amikacin, or capreomycin
- 15–20 mg/kg per day (1000 mg)

Levofloxacin
- 15–20 mg/kg per day (1000 mg)

Moxifloxacin
- 10 mg/kg per day (400 mg)

Ethionamide or prothionamide
- 15–20 mg/kg per day (1000 mg)

Cycloserine or terizidone
- 15–20 mg/kg per day (750 mg)

Para-aminosalicylic acid
- 150–200 mg/kg per day (12 g)

Clofazimine
- 2–3 mg/kg per day (100 mg)

Linezolid
- In children 10 years or older: 10 mg/kg per day (600 mg)
- In children younger than 10 years: 10 mg/kg twice daily (600 mg)

Delamanid
- Weight of 35 kg or more: 100 mg twice daily
- Weight of 20–34 kg: 50 mg twice daily
- Weight of less than 20 kg: consult with expert

Bedaquiline
- Weight of 33 kg or more: 400 mg daily for 14 days followed by 200 mg three times a week for 22 weeks
- Weight of less than 33 kg: consult with expert

Amoxicillin plus clavulanate
- 80 mg/kg of amoxicillin component divided into two doses (4000 mg amoxicillin plus 500 mg clavulanate)

Meropenem*
- 20–40 mg/kg intravenously every 8 h (6000 mg)

* Meropenem is only to be used in combination with amoxicillin plus clavulanate.

Keerta Dheda et al. The epidemiology, phatogenesis, transmission, diagnosis and management of multidrug-resistant, and incurable tuberculosis. The Lancet Resp Med.vol 5.april 2017

Otros fármacos

Fármaco	Dosis	Reacciones Adversas
Bedaquilina	≥33 kg: 400mg diarios por 14 días, Seguido por 200 mg tres veces x semana por 22/24 semanas <33 kg: consultar con el especialista **Ingerir con las comidas**	Prolongación del QT Controlarlo cada 2 semanas, las primeras 12 semanas
Delamanid	≥35 kg: 100 mg x 2 20 a 34 kg: 50mg x2 <20 kg: consultar con el especialista **Ingerir con las comidas**	Nauseas-Vómitos Mareos-Ansiedad Prolongación del QT
Clofazimina	2 a 5 mg/kg/dia	Se acumula en tejidos Enteropatias-coloración rojiza amarronada de la piel-secreciones y conjuntiva Prolonga QT

Keerta Dheda et al. The epidemiology, phatogenesis, transmission, diagnosis and management of multidrug-resistant, and incurable tuberculosis. The Lancet Resp Med.vol 5.april 2017

Principles in the construction of an MDR-TB regimen for children

MDR-TB DIAGNOSED

USE ALL DRUGS FROM GROUP A THAT YOU CAN

Levofloxacin/Moxifloxacin
Bedaquiline
Linezolid

USE ALL DRUGS FROM GROUP B THAT YOU CAN

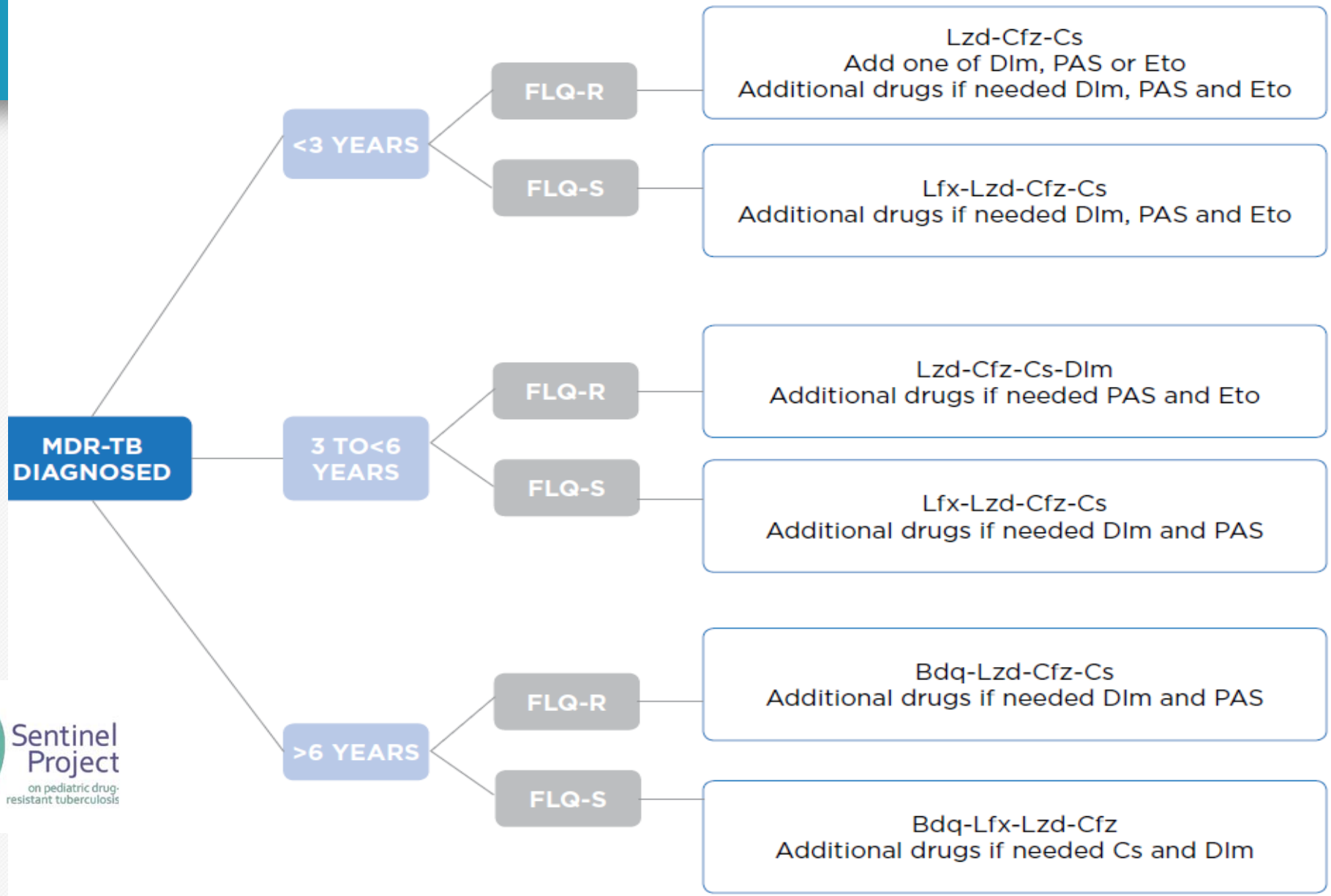
Clofazimine
Cycloserine/terizidone

ADD DRUGS FROM GROUP C UNTIL FOUR ACTIVE DDRUGS ARE PRESCRIBED

Delamanid
Ethionamide/prothionamide
p-aminosalicylic acid
Ethambutol
Pyrazinamide
Imipenem-cilastatin
Amikacin/streptomycin

Sentinel Project on pediatric drug-resistant tuberculosis

Suggested regimens for children of different ages and with different resistant profiles to the fluoroquinolones



Sentinel Project on pediatric drug-resistant tuberculosis

IRV

FACULTAD DE MEDICINA DE BUENOS AIRES

Formulations available from the Global Drug Facility

Drug	Formulation	Approval	Supplier
Ethambutol	100mg scored, dispersible tablet	WHO Pre-Qualified (PQ)	Via Global Drug Facility (GDF)
Isoniazid	100mg scored, dispersible tablet	Submitted	Via GDF
Pyrazinamide	150mg scored, dispersible tablet	WHO PQ	Via GDF
Levofloxacin	100mg scored, dispersible tablet	WHOPQ	Via GDF
Moxifloxacin	100mg scored, dispersible tablet	Expert Review Panel (ERP)	Via GDF
Linezolid	150mg scored, dispersible tablet	ERP	Not yet available
Ethionamide	125mg scored, dispersible tablet	WHOPQ	Via GDF
Cycloserine	125mg minicapsule	WHOPQ	Via GDF

General steps in designing a longer treatment regimen for multidrug-resistant TB (MDR-TB)[a] (under revision)

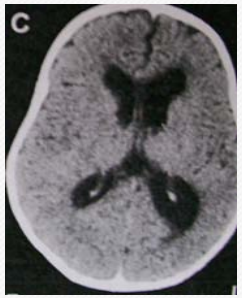
Steps	Medicine: groups and options	
1. Add **one** later-generation fluoroquinolone	A	Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin
2. Add **one** second-line injectable agent	B	Amikacin Capreomycin Kanamycin (Streptomycin[b])
3. Add **two or more** second-line agents	C	Ethionamide or prothionamide Cycloserine or terizidone Linezolid Clofazimine
4. Add pyrazinamide and any other first-line agent if they will strengthen the regimen	D1	Pyrazinamide Ethambutol High-dose isoniazid
5. Add bedaquiline or delamanid	D2	Bedaquiline Delamanid
6. Add any of these agents if the regimen cannot be composed otherwise	D3	*p*-aminosalicylic acid Imipenem + cilastatin Meropenem Amoxicillin + clavulanic acid (Thioacetazone[c])

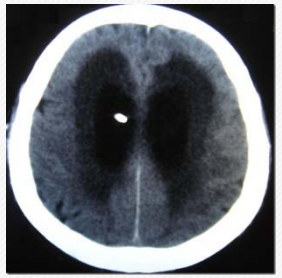
[a] WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis: 2016 update. October 2016 revision. WHO/HTM/TB/2016.04 Geneva: World Health Organization; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.04; http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250125/1/9789241549639-eng.pdf?ua=1, accessed 1 May 2018).
[b] Refer to the 2016 guidelines for the conditions under which streptomycin may substitute other injectable agents.
[c] HIV-status must be confirmed to be negative before thiacetazone is started.

IRV

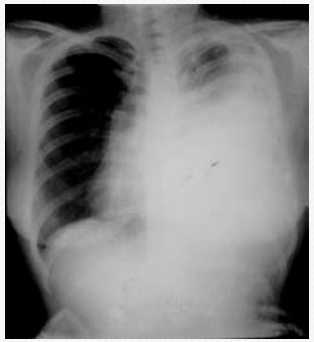
FACULTAD DE MEDICINA DE BUENOS AIRES

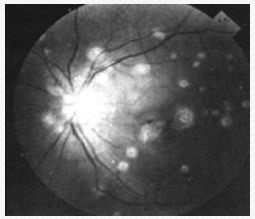
Tuberculosis Extrapulmonar



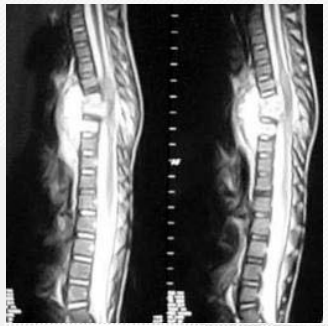


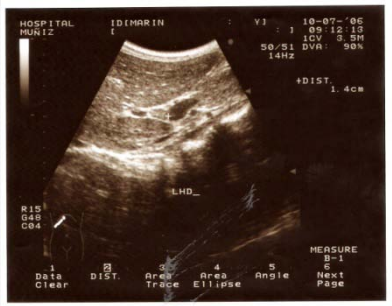
- Pleural
- Meníngea
- Ganglionar
- Ósea
- Osteoarticular
- Ocular
- Peritoneal

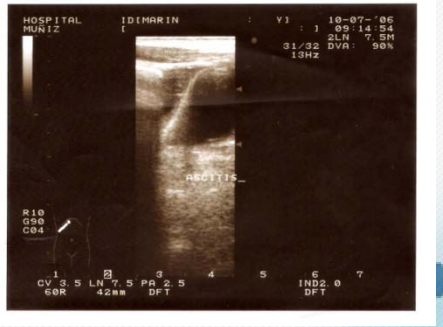




- Cutáneas
- Óticas
- Laríngea
- Genital
- Renal
- Hepática







Central Nervous System Penetration of Second-Line Medications

Medication	CNS Penetration
Amikacin	Poor penetration except in the presence of meningeal inflammation
Bedaquiline	No data available; studies ongoing
Clofazimine	Limited data available
Cycloserine	CSF levels similar to serum levels
Delamanid	Limited human data but good CSF penetration in mice: studies ongoing
Ethambutol	Poor penetration
Ethionamide (prothionamide)	CSF levels similar to serum levels, but higher end dosing (20mg/kg) recommended in children
Isoniazid	20% of serum concentrations except in the presence of meningeal inflammation
Levofloxacin	65% of serum concentrations
Linezolid	Animal studies show CSF levels at 30% of serum levels: widely used in humans with excellent results
Meropenem	Excellent
Moxifloxacin	Good penetration in animals
PAS	Poor penetration except in the presence of meningeal inflammation
Pyrazinamide	CSF levels similar to serum levels

Algorithm for Management of Children on Treatment for MDR- TB and HIV

CHILD DIAGNOSED WITH MDR-TB

Child is HIV-positive and already on HAART

Start MDR-TB treatment as soon as possible. Check CD4 count, viral load and consider possible HAART failure

Avoid if possible or monitor closely:

- The combination of efavirenz and cycloserine/terizidone
- Bedaquiline cannot be used with efavirenz. Consider either using delamanid instead of stopping efavirenz or starting nevirapine, an integrase inhibitor (in children > 30kg), or lopinavir/ritonavir while patient is on bedaquiline

Child is found to be HIV positive or known to be HIV-positive but not yet on HAART

Start MDR-TB treatment as soon as possible. Aim to start HAART 2 weeks after starting MDR-TB treatment (unless there is CNS MDR-TB, in which case HAART initiation should be deferred)

Watch for signs of Immune Reconstitution Syndrome (paradoxical worsening of symptoms in setting of treatment): Worsening symptoms or signs (respiratory or lymphadenopathy), Fever, Weight loss, Abdominal pain

Consider steroids if IRIS detected
If severe or life-threatening consider stopping HAART and restarting when MDR-TB more established

Eventos Adversos

Type of adverse event	Likely culprit drugs	Identification	Management
Hepatotoxicity	Pyrazinamide, rifampicin, ethionamide/ prothionamide, bedaquiline, PAS, clofazimine, delamanid	Tender liver, visible jaundice	Stop all drugs if ALT/AST> 5 times the upper limit of normal; Wait for liver function to return to normal; Re-introduce drugs one-by-one sequentially, every 2 days with monitoring of liver function before introducing the next drug. The least hepatotoxic drugs should be added first: E-Cfz-Lzd, Mfx/Lfx, Dlm. Then introduce the more hepatotoxic one by one every three days: Bdq, Eto-H-Z while monitoring liver function tests after each one to identify the responsible drug

Eventos Adversos

Type of adverse event	Likely culprit drugs	Identification	Management
Visual problems	Ethambutol, linezolid	Regular (i.e. baseline and monthly) testing with Snellen and Ishihara Chart (or age appropriate measure including papillary responses and "fixate and follow" response in children < 2 years of age and symbol charts in children ages 3-5 years))	Stop ethambutol or linezolid (and do not re-introduce), refer the patient to ophthalmologist for further evaluation and management, start prednisone (1mg/kg/day with planned taper) and substitute with alternative drug.

Eventos Adversos

Type of adverse event	Likely culprit drugs	Identification	Management
Anemia	Linezolid	Monthly monitoring of CBC is essential for children on linezolid	If moderate to severe, stop linezolid until anemia resolves. Could re-start at a lower dose (i.e. 10mg/kg once a day) A shorter course of linezolid could be considered in young children
Thrombocytopenia	Linezolid	Monthly monitoring of CBC is essential for children on linezolid	If moderate to severe, stop linezolid until thrombocytopenia resolves. Could re-start at a lower dose (i.e. 10mg/kg once a day) A shorter course of linezolid could be considered in young children

Eventos Adversos

Type of adverse event	Likely culprit drugs	Identification	Management
Leukopenia	Linezolid	Monthly monitoring of CBC is essential for children on linezolid	If moderate to severe, stop linezolid until leukopenia resolves. Could re-start at a lower dose (i.e. 10mg/kg once a day) A shorter course of linezolid could be considered in young children
Hearing problems	Amikacin, streptomycin,	Identified through audiometry or problems in communication	Stop s the injectable drug if hearing loss > 26 dB (Grade 1), substituting with an alternative drug such as delamanid. Injectable agents should not be used if hearing loss cannot be formally monitored by audiometry

Eventos Adversos

Type of adverse event	Likely culprit drugs	Identification	Management
Thyroid dysfunction	Ethionamide/ prothionamide, PAS	Regular blood testing (TSH) , clinical hypothyroidism or goitre	Consider thyroxine supplementation if (a) clinical hypothyroidism, or (b) raised TSH and decreased fT4; Children clear thyroxine faster than adults, so daily replacement doses may be higher. Children (4-15 years): 4 mcg/ kg/day (maximum dose is 200 mcg). Infants (1-3 years): 10-15 mcg/ kg/day (maximum dose is 200 mcg). Monitor TSH every month and increase the dose by 25 mcg until TSH normalizes (TSH < 5 mIU/L). If raised TSH and normal fT4 repeat test in 1 month. Thyroid dysfunction resolves upon discontinuation of the cause agent. Hormone replacement must continue at least 2 to 3 months after completed DR-TB treatment.

Eventos Adversos

Type of adverse event	Likely culprit drugs	Identification	Management
Electrolyte disturbances (Hypokalemia)	Amikacin, streptomycin, kanamycin, capreomycin	Regular blood testing (potassium)	If potassium is low, replace with oral potassium and consider replacing magnesium as well. If potassium < 2.5 m eq
Renal impairment	Amikacin, streptomycin,	Regular blood testing, symptoms of high potassium	If creatinine rises or potassium is elevated, stop injectable, substitute with alternative drug, dose three times a week or reduce dose.
Severe rash (SJS)	Any drug, although some drugs are more likely to cause rash, such as PZA	Severe rash, peeling mucus membranes, child unwell	Stop all drugs; Wait until clinical condition has improved; Re-introduce drugs one-by-one sequentially, every 2 days, monitoring clinically.

Síndrome DRESS: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms

Eventos Adversos

Type of adverse event	Likely culprit drugs	Identification	Management
Nausea and vomiting	Ethionamide/ prothionamide, PAS	Clinically	Consider separating the dosing of ethionamide/prothionamide and also of PAS from the other drugs by giving it in the evening; Consider reducing the dose of ethionamide/prothionamide and building the dose up to full dose over 2 weeks. With new onset nausea and vomiting, should also consider hepattoxicity, hepatitis, pancreatitis, or increased intracranial pressure.
Peripheral neuropathy	Isoniazid, linezolid, less frequently Cs	Clinically	Give pyridoxine. If clinically evident neuropathy, stop linezolid or isoniazid and substitute with another effective agent (i.e. delamanid). Could consider re-introducing linezolid at a lower dose but must monitor more frequently and discontinue linezolid should any signs or symptoms progress or recur. Can be challenging to monitor in young children, thus a shorter course of linezolid could be considered in young children.
Diarrhea	PAS	Clinically	Conisder other causes; Encourage hydration Reduce dose; Consider drug substitution Consider loperamide if no blood in the stool or no fever.

Eventos Adversos

Type of adverse event	Likely culprit drugs	Identification	Management
Neuropsychiatric problems	Terizidone, cycloserine isoniazid, levofloxacin, moxifloxacin,	Seizures, headache, behaviour changes, depression, sleep disturbances	Verify correct dosing; Stop likely culprit drug; If symptoms persist, reintroduce and stop next most likely drug; If symptoms severe or persistent, stop all likely drugs or reduce dose.
Joint problems	Pyrazinamide, levofloxacin, moxifloxacin	Clinically	Verify correct dosing; Consider reducing dose/stopping possible culprit drug. Give non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIs) e.g Ibuprofen. If acute swelling, redness and warmth are present in a joint, consider aspiration for diagnosis of gout, infections, autoimmune diseases, TB arthritis etc.
Painful injection sites	Amikacin, streptomycin,	Clinically	Add local anesthetic to drug in equal volumes; Vary site of injection on a daily basis; Consider stopping injection and substituting with a different agent; If severe, consider splitting dose and giving half into two different sites.

Eventos Adversos

Type of adverse event	Likely culprit drugs	Identification	Management
QTc prolongation	Moxifloxacin, bedaquiline, clofazimine, delamanid	Monthly assessment by ECG Fainting, racing heart, and severe chest pain A QTc interval is considered prolonged if it is > 500msec or if it is > 50msec and the patient has symptoms	Repeat the ECG; Check electrolytes and replace if needed, repeat the test Review ancillary drugs to see if any prolong the QTc interval; if so, stop likely culprit drug; Check thyroid (if hypothyroidism treat accordingly); Discontinue moxifloxacin and reassess; if still prolonged, discontinue clofazimine or bedaquiline.
Skin pigmentation/ discoloration	Clofazimine	Skin turns a darker brown or orange color while on the medication, and may also become very dry	Reassure patient that this will improve 2-3 months after treatment stops and skin will return to normal color; If dry skin use hydrating creams.

Recordar...

- Realizar esquemas de tratamientos en base a **mg/kg/día**
- Controlar toma de medicamentos y **dosis** de las mismas
- Controles clínicos periódicos
- Controles ponderales
- Interrogar en cada consulta acerca de presencia o no de eventos adversos
- Seleccionarlas según antibiograma del niño
- Basarse en antibiograma del caso índice si no se obtienen muestras para estudio
- Utilizar **corticoterapia** en meningitis, pericarditis y/o enfermedad diseminada si lo considera necesario

Recordar…

- En TBMDR el Tratamiento es **personalizado**
- Verificar que droga de 1° Línea sigue siendo sensible
- Utilizar 4/5 drogas que incluyan una Quinolona
- Seleccionar el máximo de drogas Bactericidas
- Utilizar **4 drogas** por lo menos, en la fase de continuación
- Continuarlo 12 meses después de la negativización del esputo
- Total de 12 a 18 meses, dependiendo de la evolución
- Niños con enfermedad no severa pueden realizar 9 a 12 meses
- Evitar en lo posible aminoglucósidos Y/o cualquier inyectable
- **No se olviden del Bacilo Bovis…**

"Educar en prevención hacia una vida plena“ Tuberculosis: más que una enfermedad un desafío social

- Conocer la situación social de cada familia e interiorizarse acerca del estado de vulnerabilidad que presentan favorece la adherencia al tratamiento.
- Realizarlo con un enfoque centrado en el paciente y de manera interdisciplinaria.
- Acompañar al paciente en el proceso de atención desde la **detección** y el **diagnóstico** de la enfermedad, a la **finalización del tratamiento apropiado**.
- Se necesitan decisiones políticas y políticas públicas de salud, para erradicar la Tbc.

"No puede haber política sanitaria sin política social"

Dr. Ramón Carrillo

Pnctb.ar@gmail.com

sinwentarz@vaccarezza.fmed.uba.ar

Muchas Gracias!!!