

## Situación actual de la tuberculosis

Juan Ruiz Manzano

Jefe Clínico de Neumología. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Germans Trias y Pujol. Badalona. Barcelona. España.

La Tuberculosis es una de las enfermedades infecciosas más prevalentes en España y en gran parte del mundo, constituyendo un importante problema de salud pública, razón por la cual la Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró emergencia global en 1993.

A pesar de que solo se declaran unos 3,5 millones de casos de tuberculosis en el mundo, la OMS estima que cada año se producen alrededor de 8 millones de casos nuevos, que fallecen por la enfermedad más de 2 millones de personas y que alrededor de 2000 millones de personas están infectadas<sup>1</sup>. La situación mundial de la tuberculosis es un fiel reflejo del profundo desequilibrio económico y social que existe entre los países ricos y pobres, puesto que más del 90% de los casos se localizan en los países subdesarrollados, que por otra parte, son el origen de la emigración. De hecho el 80% de todos los casos de tuberculosis se concentran en tan solo 18 países.

En los países desarrollados la incidencia de la tuberculosis es baja, lo que ha provocado el desinterés general por el tema y la impresión errónea e insolidaria de que se trata de un problema lejano, que se relaciona fundamentalmente con la pobreza, los inmigrantes y los infectados por el virus del Sida.

En los Estados Unidos<sup>2</sup>, a principios de los años noventa, se produjo un importante incremento de casos de tuberculosis relacionados con la epidemia del sida. La alarma que se generó puso en marcha una serie de medidas que consiguieron reducir en 10 años la tasa de tuberculosis en un 40%. En el año 2003 tan solo se declararon 14,874 casos, la mejor tasa de toda su historia. El cumplimiento de la terapéutica se obtuvo entre el 60 y 80% de los casos, aún así, los expertos estiman que de seguir esta tendencia la eliminación de la tuberculosis en los Estados Unidos sería posible en 70 años.

En España la tuberculosis es una enfermedad de declaración obligatoria nominal (EDO). Según datos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, en 2003 se produjeron 6.743 casos de tuberculosis respiratoria, lo que supone una tasa de incidencia de la enfermedad de

17,02 casos por 100.000 habitantes. Sin embargo, se estima que una tercera parte de los casos no se notifican, por lo que estas cifras son necesariamente más elevadas, alrededor de 25 casos por 100.000 (unos 10.000 casos anuales).

Según los datos del registro de la OMS perteneciente al 2004<sup>3</sup>, España contaba con 42.646.395 habitantes y una incidencia total de tuberculosis de 25 casos por cien mil, el declive anual era del 6,7% y la incidencia de enfermos bacilíferos del 11 por cien mil. La mortalidad por tuberculosis corresponde al 2,6% y la prevalencia de infección por el HIV entre los 15 y 49 años es del 15%. La multiresistencia primaria fue del 1,2% y la secundaria del 11%. Estas cifras, que posiblemente son cercanas a la realidad, se obtienen a partir de las comunicadas por las diferentes comunidades autónomas que cuentan con programas operativos contra la tuberculosis, ya que lamentablemente, todavía carecemos de un plan nacional de lucha antituberculosa que centralice la recogida de todos los casos.

Las incidencias más altas en España, por encima de la media nacional, de acuerdo con los casos notificados en 2003 y 2004<sup>4</sup>, se registran en Ceuta, Melilla, Galicia, Islas Baleares, Castilla León, Murcia, Cantabria, Asturias, País Vasco, Aragón y Cataluña. En cuanto a la prevalencia, según los datos obtenidos a partir del registro del Grupo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), Ceuta, Galicia y Asturias son las comunidades con mayor prevalencia de tuberculosis<sup>4</sup>.

El aumento de la inmigración ha modificado sustancialmente las características de los enfermos de tuberculosis, por lo menos en algunas zonas de España. En Barcelona y Madrid, dos de las ciudades del país con mayor afluencia de inmigración, el porcentaje de enfermos extranjeros con tuberculosis ha aumentado del 5% hasta más del 32% en los últimos 8 años, con tasas de incidencia entre los inmigrantes por encima de 100 casos por cien mil habitantes.

En programa de prevención y control de la tuberculosis de Cataluña<sup>5</sup> está entre los pioneros de nuestro país y dispone de datos uniformes desde el año 1982. Durante el 2004 se registraron 1475 casos de tuberculosis, lo que supone una tasa de incidencia de 21.6 por cien mil habitantes. El 93,2% eran casos nuevos no tratados con anterioridad. El 66% eran hombres y 34% mujeres. La edad media fue de 42 años. Mas de la mitad de los casos afecta a personas entre los 15 y 44 años (55,9%) y el 5,8% a los de menos de 15 años.

La forma mas frecuente de presentación es la pulmonar (70%) y la tasa de tuberculosis pulmonar bacilífera fue del 8,4% por cien mil habitantes. El porcentaje de casos de tuberculosis asociados a infección por VIH ha pasado del 20% en 1996 al 9,4% en el 2004. El 28,8% de los casos detectados en el 2004 corresponden a inmigrantes. La incidencia de tuberculosis en este colectivo fue del 66,1 por cien mil frente a 17 por cien mil en los autóctonos.

Los factores de riesgo para desarrollar tuberculosis fueron por orden de frecuencia; tabaquismo, enolismo, in-

fección por VIH, precariedad social, diabetes, tratamiento inmunosupresor, uso de drogas por vía parenteral, vivir en prisión, insuficiencia renal crónica, silicosis y gastrectomía. Completaron el tratamiento adecuadamente el 81% de los que lo iniciaron.

## BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO report 2005. Geneva; 2005. WHO/htm/tuberculosis/2005.349
2. Controlling tuberculosis in the United States. Recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. MMWR. 2005;54:1-81.
3. <http://www.who.int>
4. Caminero JA, Cayla JA, Lara N and the Working Group on the Current Status of TBC in Spain. Evolution of TBC trends in Spain, 1991-1999. Int Tuberc Lung Dis. 2000;7:1-7.
5. La tuberculosi a Catalunya l'any 2004. Butlletí Epidemiològic de Catalunya. 2006;11:145-48.

# Prevención y control de la tuberculosis

M.<sup>a</sup> Nieves Altet Gómez

Unidad de Prevención y Control de la Tuberculosis de Barcelona. España.

## RESUMEN

La tuberculosis en España no está controlada. La estrategia básica para el Control de la TB es *interrumpir la transmisión del Mycobacterium tuberculosis* para lo cual es necesario disminuir el retraso diagnóstico de los enfermos y el inicio precoz del tratamiento. El diagnóstico de un caso de tuberculosis debe seguirse del Estudio Convencional de Contactos según el principio de “la piedra sobre el estanque” con el objetivo de detectar los individuos que han estado expuestos a la transmisión de la infección y que deben ser evaluados para detectar a infectados y enfermos y proporcionarles el tratamiento adecuado para cortar la cadena de transmisión. El tipado genómico de las cepas de *M. tuberculosis* aisladas en los enfermos es una herramienta imprescindible para el control de la tuberculosis a pesar de sus limitaciones actuales puesto que permite conocer los patrones de transmisión de la infección en la comunidad. La vacunación antituberculosa actualmente disponible no evita los casos de tuberculosis que son fuentes de infección, por lo que no tiene utilidad en el control de la TB y como medida de prevención su eficacia es limitada al no poseer el bacilo BCG los antígenos inmunodominantes de *M. tuberculosis*.

## SUMMARY

Tuberculosis is out of control in Spain. The basic tool to Control TB is to interrupting the *Mycobacterium tuberculosis*' transmission, diagnostic delay must be lowered and their treatment must be early started. After the diagnosis of a tuberculosis case a Contact Tracing Investigation must be started following the so-called “stone in the pond” approach to detect infected or diseased individuals and to treat them appropriately to break off the chain transmission. The genotyping of *Mycobacterium tuberculosis* isolates has been widely used as a main technique in epidemiologic surveillance to know the transmission dynamics of *M. tuberculosis* in the community, but at present there are some limitations. Vaccination against tuberculosis at present don't prevent the occurrence of tuberculosis infectious cases and thus there is no utility as control tool, as preventive strategy have limited utility because *M. bovis* BCG has not the immune-dominant antigens of *M. tuberculosis*.

## INTRODUCCIÓN

Las últimas informaciones señalan que en los dos últimos años la incidencia de tuberculosis (TB) ha frenado su lento descenso y que en las CC.AA en las que se dispone de datos el número de casos se está incrementando, con incidencias superiores a 20 casos por 100.000 y en algunos casos cercanas a los 30 casos por 100.000<sup>1</sup>. Los países que controlan la TB presentan una baja incidencia de la enfermedad, la tasa anual total de casos notificados es < 10 casos por 100.000 habitantes (países de baja incidencia) y ésta tasa sigue descendiendo; a efectos prácticos en el Informe sobre el Control de la TB en Europa, también se han incluido como países de baja incidencia aquellos cuya tasa anual de casos notificados es < 20 por 100.000<sup>2</sup>. Sin embargo, el fenómeno de la inmigración parece que ha frenado el descenso conseguido.

En España la TB no está bajo control, por lo que deben aplicarse las estrategias de prevención y control de la TB que se han mostrado efectivas en los países que no sólo la tienen controlada sino que ven posible aunque lejana su eliminación, como son Estados Unidos, Suecia, Canadá y Holanda<sup>3</sup>.

## ESTRATEGIAS EN EL CONTROL DE LA TB

1) La estrategia básica para el Control de la TB es *interrumpir la transmisión del Mycobacterium tuberculosis*, para lo cual es fundamental el diagnóstico precoz de los casos de TB especialmente los enfermos con TB pulmonar<sup>4</sup>. En general se trata de búsqueda pasiva (sospecha de TB en pacientes con síntomas compatibles cuando acuden a ser visitados por su médico), por lo que depende del paciente (acuda a solicitar ayuda), del médico (motivación, preparación índice de sospecha), de los recursos disponibles (sanitarios a todos los niveles, económicos) y de la implicación de los Programas nacionales de control<sup>5</sup>. En la tabla 1 se muestra que la prevalencia de infección TB en los niños se incrementa a medida que aumenta el tiempo de exposición a enfermos TB con un retraso diagnóstico creciente. Un método coste-efectivo

es la búsqueda activa de TB cuando se realiza en grupos de riesgo (tasa de incidencia superior a la de la comunidad o > 100 casos por 100.000 habitantes)<sup>4,6</sup>. Es importante tener en consideración que los niños pertenecen al mismo grupo de riesgo que sus padres o cuidadores. Además, los niños son el grupo centinela en la vigilancia epidemiológica de la TB, puesto que la infección en éste grupo de edad significa transmisión reciente generalmente por un adulto conviviente,

El tratamiento correcto y precoz de los enfermos tiene una doble utilidad: interrumpe la transmisión precozmente cuando se utilizan las pautas estándar de corta duración actualmente recomendadas (isoniacida + rifampicina + pirazinamida asociadas inicialmente en la fase intensiva con un cuarto fármaco en determinadas ocasiones) y a la larga reduce el número de casos de TB al evitar las recidivas. Para tratar satisfactoriamente y conseguir la curación de los enfermos de TB se ha desarrollado la estrategia del TDOS: Tratamiento Directamente Observado de Corta Duración (DOTS: Directly Observed Treatment Short-Course) para conseguir: 1) Tratar satisfactoriamente el 85% de los casos de TB con bacilos detectables en el examen directo del frotis de la expectoración y 2) Detectar al menos el 70% de tales casos<sup>7</sup>. Cuando no es posible aplicar el TDO (Tratamiento Directamente Observado) a todos los enfermos con TB, se puede realizar un TDO selectivo, es decir a grupos de riesgo de no adherencia y colaboración, como son los inmigrantes, presos, enfermos recidivados, etc.

2) *Detectar a los infectados por MTB*, que son los reservorios de la infección. El diagnóstico de la infección TB se realiza de momento mediante la reacción cutánea a la tuberculina (RT). La interferencia en la positividad de la prueba por la infección por Micobacterias no tuberculosas y por la vacunación con la vacuna BCG produce una pérdida del Valor Predictivo Positivo del test. Practicar una PT debe seguirse de una acción clínica, es lo que se conoce como "Test Tuberculínico Dirigido": diagnosticar la infección TB ha de hacerse en los grupos de riesgo o en situaciones de sospecha y seguirse de un tratamiento en el caso de confirmarse la sospecha, si no, no debe practicarse<sup>8</sup>. En la tabla 2 exponemos la interpretación del dintel de positividad de la prueba de tuberculina con relación al diagnóstico de la infección TB. *Hay que señalar por su importancia que los CDC no recomiendan la provocación del efecto de sumación (efecto booster) para la investigación de los contactos: un contacto que presenta un segundo test tuberculínico positivo tras uno inicialmente negativo debe ser clasificado como recientemente infectado*<sup>9</sup>.

Tras la secuenciación del genoma de MTB se han aislado nuevos antígenos, algunos que se expresan de forma específica por el MTB complex: los principales son la proteína secretada de 6kD (ESAT6) y la proteína presente en los filtrados de cultivos, CFP10, ambos están codifi-

TABLA 1. Prevalencia de la infección en 707 niños (0 a 14 años) según el tiempo de exposición a la fuente de infección: e función de la intensidad del contacto y del retraso diagnóstico total del caso índice

Tiempo de exposición (días)	N	Prevalencia de infección (%)	R.R (IC al 95%)
1 a 30	445	10,1 (7,6-13,2)	1
31 a 60	109	39,4 (30,6-48,8)	3,9 (2,7-5,6)
61 a 90	57	42,1 (29,8-55,1)	4,2 (2,7-6,3)
Más de 90	96	68,7 (58,9-77,4)	6,8 (5,0-9,2)

Fuente y elaboración: propia. Proyecto FIS 98/0944.

TABLA 2. Dintel de positividad de la prueba de tuberculina según diversas situaciones

Situación	Dintel de positividad sugestivo de infección tuberculosa
Contactos de casos de tuberculosis, infección VIH, lesiones residuales nunca tratadas	5 mm
No vacunados con BCG	10 mm
Vacunados con BCG al nacer	
Vacunados con BCG al nacer y revacunados posteriormente	15 mm
Vacunados con BCG con antecedentes de PT previa	15-18 mm

cados por la región genómica RD1, ausente en *M. bovis BCG*. En las personas con infección TB las células T de memoria producen altas cantidades de IFN- $\gamma$  en respuesta a la estimulación *in vitro* con antígenos de MTB; se puede cuantificar la cantidad de IFN- $\gamma$  producida o el número de células mononucleadas que lo elaboran mediante las técnicas QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold (IFN- $\gamma$ ) y T-SPOT-TB<sup>®</sup> mediante la técnica de ELISPOT (número de células)<sup>10</sup>. Los estudios realizados en adultos muestran que en el diagnóstico de la infección tuberculosa la sensibilidad de estas pruebas diagnósticas está alrededor del 95-96% y la especificidad es del 98-100%. Para el diagnóstico de la enfermedad la sensibilidad es algo más baja debido a un cierto grado de depresión inmunitaria asociado a la enfermedad. En los niños existen pocos datos publicados. En los contactos no vacunados con BCG la sensibilidad y la especificidad de la prueba es del 100%. En los contactos vacunados con BCG, el 50% de los niños serían reacciones postvacunales no tributarias de Tratamiento de la Infección TB (PT positiva y T-Spot-TB/ QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold negativos); en los vacunados con BCG procedentes de los cribados tuberculínicos, el 72,9% tenían PT positiva y T-Spot-TB y QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold negativos por lo que no estarían infectados por MTB, reduciéndose las indicaciones de Tratamiento de la Infección tuberculosa (TIT) al 27% si se

utiliza un dintel de positividad de 10 mm y a 16,2% si se utilizan los 15 mm de induración de la PT<sup>11</sup>.

El diagnóstico de infectados debe seguirse del tratamiento de la infección apropiado de la misma forma que se hace tras el diagnóstico de la enfermedad, teniendo en cuenta que infección y enfermedad son dos fases de la misma entidad patológica.

## METODOLOGÍA DEL ESTUDIO CONVENCIONAL DE CONTACTOS

Los contactos de los casos de TB son el grupo más importante. Tras el diagnóstico de un caso de TB (Caso Índice Inicial o Caso Fuente) hay que buscar las rutas de transmisión, para lo cual se realiza el Estudio Convencional de Contactos (ECC), cuyo objetivo es identificar y tratar a niños y adultos con TB enfermedad (Casos Secundarios: CS) aún no identificada previamente; pero también el objetivo de los ECC es identificar y tratar a los que ya tienen la Infección TB para evitar la progresión a enfermedad, y en último término proteger a los individuos en riesgo de transmisión que aún no han sido infectados o que están en período prealérgico<sup>9,12,13</sup>.

En principio se inician preguntando al CI por el número y lugar de los contactos, lo que no siempre es fácil puesto que el estigma que acompaña a la TB hace que los enfermos de TB escondan la identidad de las personas con las que tienen algún tipo de relación.

En general los ECC se realizan según el principio del "impacto de la piedra en el estanque", donde se investigan los contactos en círculos concéntricos con el riesgo progresivamente decreciente desde el centro (Caso Índice) a la periferia (familia, trabajo, escuela, tiempo libre), hasta que la RT en los contactos coincide con lo esperado en la población general y grupo. Sin embargo, no existe consenso sobre la duración del período infeccioso de los enfermos (hay escasos datos) y la duración del período crítico de exposición cuando se intenta priorizar a los contactos, lo cual puede impedir considerar el verdadero alcance de los que han compartido el aire con el enfermo. *Se recomienda considerar que el período de infectividad del CI que es bacilífero comienza 3 meses antes del diagnóstico del C.P.* Aunque existe la creencia de que se necesita un prolongado período de exposición para que se establezca la infección TB, los estudios más recientes mediante la epidemiología molecular indican que los *contactos ocasionales pueden ser suficientes en determinadas circunstancias de la transmisión de la infección*<sup>14</sup>.

*Establecer prioridades*<sup>9</sup>: Se basan en la probabilidad de infección TB y los resultados potenciales de ésta infección en los contactos. Por lo que existe alta prioridad en la investigación de los contactos de enfermos bacilíferos. Entre las características intrínsecas de los contactos hay que considerar a los niños menores de 5 años de edad y

a los que tienen trastornos del estado inmunitario como aquellos contactos que deben ser investigados inmediatamente tras el diagnóstico del C.I; esto no quiere decir que los niños de edad superior no deban ser investigados, sino que hay que urgir a los familiares para que los más pequeños se estudien antes.

El volumen de aire compartido con el enfermo infeccioso así como el tiempo que ha durado la exposición durante el período infeccioso son también factores que priorizan la investigación de contactos, puesto que la probabilidad de infección depende de la intensidad, frecuencia y duración de la exposición.

## Quimioterapia preventiva

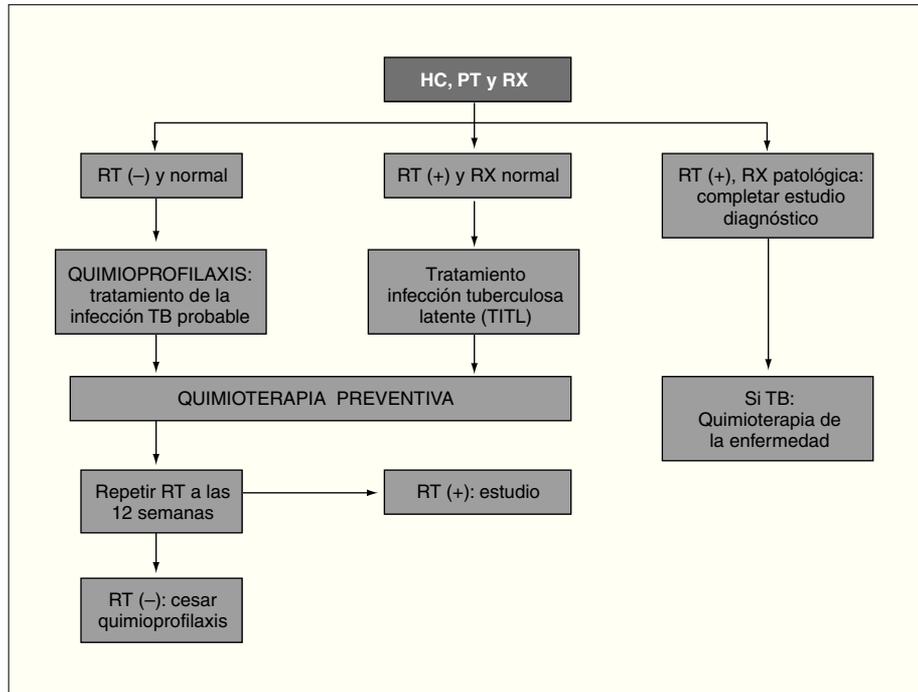
Recientemente ha habido un cambio en la terminología utilizada con el objetivo de incrementar la importancia de éstas medidas en la prevención y el control de la TB<sup>15</sup>. En la figura 1 se muestra la sistemática del E.C.C.

*Quimioprofilaxis*: (anteriormente definido como Quimioprofilaxis Primaria), Tratamiento de la infección tuberculosa probable (TITP) o Tratamiento durante el período pre-alérgico: es el tratamiento preventivo de la infección TB que se prescribe en los individuos tuberculín negativos tras el contacto con un caso de TB. El tratamiento durante el "período ventana" se recomienda para los contactos vulnerables y susceptibles a la infección, que se realizará con Isoniacida durante ésta fase.

*b) Tratamiento de la Infección Tuberculosa (TIT)*: es el tratamiento una vez documentada la existencia de infección TB mediante un RT positiva (o T-Spot-TB o Quantiferon positivos) y ausencia de criterios clínicos y microbiológicos de enfermedad, que anteriormente se denominaba Quimioprofilaxis Secundaria. En algunas normativas, se añade el término "latente": TITL.

La quimioprofilaxis y el tratamiento de la infección TB reciben el nombre de *Quimioterapia Preventiva*.

La pauta de TIT más recomendada es la isoniacida (H) durante un mínimo de 6 meses y un máximo de 9, cuya eficacia ha sido comprobada en numerosos estudios, y que produce una elevada reducción del riesgo de desarrollar la enfermedad que puede ser entre el 60 y el 90% si se consigue una buena cumplimentación de todas las dosis<sup>8,16,17</sup>. En los casos en que se sospecha resistencia a INH, se utiliza la Rifampicina (RMP) durante 4 a 6 meses, con una eficacia similar a la INH. Con el objetivo de acortar la duración del TIT y aumentar la adherencia se han introducido dos pautas cortas con eficacia similar a la de 6-9H. La utilización de Isoniacida + Rifampicina durante 3-4 meses es bien tolerada en los niños, y está especialmente indicada en los niños menores de 5 años de edad y en los inmigrantes. La asociación de Rifampicina + Pirazinamida durante dos meses es eficaz en los individuos con la coinfección VIH-TB y poco tóxica, pero en los VIH negativos es altamente tóxica; aunque en los niños es bien tolerada, dada su alta toxicidad en adul-



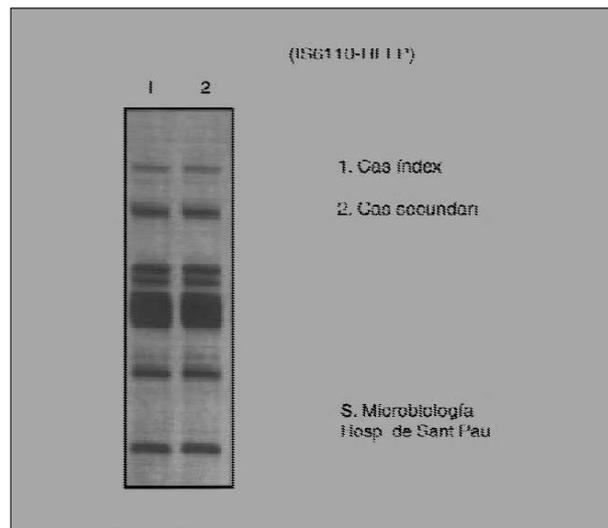
**Figura 1.** Sistemática del Estudio Convencional de los Contactos de un caso de Tuberculosis.

tos se recomienda control de la hepatotoxicidad cada 15 días, lo cual limita su utilización<sup>18</sup>.

El tratamiento de la enfermedad debe realizarse según las normativas actuales, y no son objeto de éste tema<sup>19</sup>.

**EL TIPADO GENÓMICO Y LA EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR (EM) EN EL CONTROL DE LA TUBERCULOSIS**

El tipado genómico de MTB es el marcador biológico de la transmisión de MTB en la comunidad. El genoma de *M. tuberculosis* contiene un número considerable de secuencias de ADN que se repiten y se distribuyen por todo el genoma<sup>20</sup>. El polimorfismo asociado a éstos elementos genéticos se ha utilizado como “marcador” epidemiológico, ya que aunque existe un alto grado de homogeneidad genética dentro del *M. tuberculosis complex*, se ha comprobado un alto grado de polimorfismo del ADN asociado a éstos elementos de inserción repetidos. Se han descrito cinco elementos genéticos distintos asociados a cierto grado de diversidad genética de MTB, dos de los cuales son secuencias de inserción (IS): el elemento IS6110 y el IS1081, y las otras tres son secuencias de ADN cortas y repetidas (PGRS, MPTR, DR). La mayoría de estudios utilizan el polimorfismo del tamaño de los fragmentos de restricción (RFLP) asociados a la secuencia de inserción IS6110 con o sin sondas adicionales<sup>19</sup>. Se han establecido normativas para las técnicas de laboratorio y para el análisis informatizado de los datos. En la figura 2 se muestra el tipado genómico del CI (profesora de una escuela) y un CS (niño de 4 años) ambos asociados epidemiológica y molecularmente en el brote.



**Figura 2.** Tipado genómico de las cepas de *M. tuberculosis* aisladas en un brote escolar: patrones coincidentes del caso índice (profesora) y del caso secundario (niño de 4 años). Técnica utilizada: Polimorfismo de Longitud de los Fragmentos de Restricción usando las secuencias de inserción IS6110.

Los estudios de diversos países exponen los resultados como “agrupaciones” (clusters) de los aislamientos de MTB, definiéndose una agrupación como dos o más aislamientos con huellas genómicas que son idénticas o muy similares, y se asume que en general la proporción de agrupaciones de aislamientos de una población refle-

ja la magnitud de la transmisión reciente. Es útil en las siguientes situaciones<sup>14,21-24</sup>: 1) investigación de brotes de tuberculosis; 2) evaluación de los estudios de contactos; 3) determinar si un nuevo episodio de TB se debe a una recidiva (mismo bacilo) o a una reinfección (distinto bacilo); 4) estudio del patrón de transmisión de MTB en la comunidad (epidemiología molecular): transmisión de cepas muy virulentas, transmisión de cepas resistentes. Los ECC y la EM tienen distinta utilidad puesto que operan en tiempos distintos: el ECC se debe realizar inmediatamente tras el diagnóstico de un CI y sirve para descubrir nuevos casos e infectados epidemiológicamente relacionados con el CI, la EM sólo puede realizarse cuando hay casos secundarios (CS) con cultivo positivo e identificación de MTB; sin embargo permite la identificación real de brotes y del CI verdadero; en los ECC el CS puede ser atribuido al CI por el que se inicia la encuesta y que está epidemiológicamente relacionado, pero la EM puede demostrar que el CS no es atribuible a la transmisión del CI que originó la encuesta al identificar mediante el tipado genomas diferentes MTB. El fundamento de los estudios de EM es que los agrupamientos con el mismo genotipado representan transmisión reciente, mientras que los aislamientos con un único genotipado representan reactivación de infecciones remotas; sin embargo, cuando el tipado genómico se realiza siguiendo todos los casos de TB de una comunidad durante varios años, pueden identificarse brotes de TB cuya transmisión se produjo en años anteriores, cuyos casos se generan de forma aislada posteriormente y que en la investigación epidemiológica parecen no tener actualmente ninguna conexión epidemiológica pero sí la tuvieron previamente por ejemplo en prisiones, instituciones cerradas, comunidades religiosas o escuelas<sup>14,22-24</sup>. Esta situación se produjo en el estado de Alabama<sup>14</sup>, donde tras el tipado mediante RFLP se detectaron "microepidemias" cuya transmisión ocurrió en años anteriores: se identificaron los lugares y comportamientos comunitarios y personales asociados a la transmisión, lo que permitió intervenciones específicas y la reducción de las tasas de TB en los años posteriores.

A pesar de la importancia de los ECC, el método de los círculos concéntricos tiene importantes limitaciones, que han podido ser investigadas mediante la epidemiología molecular. *La vigilancia epidemiológica mediante las técnicas de tipado genómico de MTB forman el puente entre los ECC y otras formas de búsqueda activa de casos*<sup>24</sup>. La EM es necesaria para el control de la TB puesto que permite a los Programas de Control conocer el porcentaje de los enfermos en "agrupamientos" como indicador de la transmisión, pero debe ser complementaria a los ECC, puesto que éstos permiten identificar comportamientos de los enfermos, lugares y circunstancias personales y sociales que facilitan la transmisión de MTB.

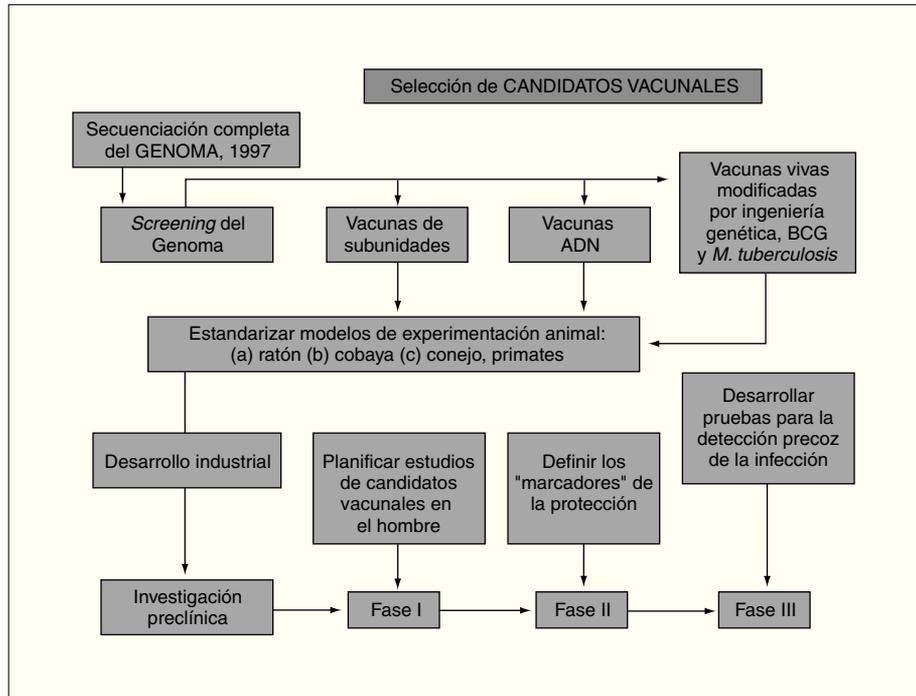
## LA VACUNACIÓN ANTITUBERCULOSA

La única disponible actualmente es el BCG. Ha sido la vacuna que más se ha usado y aún se usa en muchos países con unos resultados muy dispares en cuanto a la protección conferida, que ha oscilado entre el 80% y una protección negativa<sup>25</sup>. La vacunación con el BCG es de efectos impredecibles, variables y pasajeros. En las mejores condiciones sirve para frenar la patocronia de la infección natural, evitando así la aparición de las gravísimas formas de la diseminación hematogena posprimaria, pero no evita la infección natural, no beneficia en nada a los individuos ya infectados, que son los que tienen riesgo de enfermar, y no puede evitar las formas de TB tipo adulto, que son las fuentes de contagio.

Por tanto esta vacuna se usa en países con altas tasas de TB, donde la población joven con numerosos casos de TB, transmiten fácilmente la infección a los niños y vacunándolos con BCG se les intenta proteger de la TB miliar y de la meningitis. Pero en los países desarrollados, con tasas bajas de TB, los niños tienen bajo riesgo de infectarse y enfermar, y cuando se presenta este riesgo, se prefiere utilizar medidas preventivas más eficaces que la vacunación, como son el control de contactos y el tratamiento de la infección posible o de la latente. Además, por inducir reacciones cruzadas en la PT, la vacunación BCG disminuye el valor predictivo positivo de esta prueba y no debería usarse cuando el control de la TB se fundamenta en la búsqueda y tratamiento de casos e infectados<sup>25</sup>.

Los antígenos que el MTB complex secreta en el interior del organismo - el ESAT6 y la proteína CFP10- están codificados por una región genómica, la RD1 que está ausente en el *M. bovis BCG*. La delección RD1 es una mutación original que se produjo en la obtención del BCG. La reintroducción del segmento genómico RD1 a una cepa de BCG produjo la expresión de al menos 10 proteínas nuevas proporcionando un perfil de expresión proteica casi idéntico al de los bacilos virulentos de *M. bovis* y *M. tuberculosis*<sup>25-27</sup>. Estas diferencias antigénicas con MTB justifican el hecho de que el *M. Bovis BCG* no proporcione una inmunidad suficiente frente a la infección por MTB. Esta inmunidad incompleta inducida por el BCG es similar a la que proporcionaron otras especies micobacterianas investigadas también como vacunas potenciales y la detectada en estudios controlados sobre la eficacia de la vacunación BCG donde se demostró que los individuos infectados por micobacterias no tuberculosas tenían una cierta protección frente al *M. tuberculosis*<sup>25</sup>.

En la actualidad se investigan nuevas vacunas frente a la TB o nuevas formas de utilización del BCG. En concreto, existen 6 importantes líneas de investigación: vacuna BCG recombinante, vacunas autotróficas, utilización de antígenos micobacterianos purificados, utilización de cepas atenuadas de BCG y de MTB, vacunas con ADN micobacteriano, utilización de micobacterias no tubercu-



**Figura 3.** Nuevas vacunas frente a la Tuberculosis: Plan estratégico coordinado para su investigación.

losas y la utilización del BCG por distintas vías. Aunque aún no disponemos de la vacuna ideal, que consiga evitar la infección o evitar la enfermedad o ambas, el punto de partida existe tal como puede observarse en la figura 3<sup>28</sup>.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Orcau A. Estudio de tuberculosis en inmigrantes: ¿es importada? Aspectos clínico-epidemiológicos. *Enf Emerg.* 2006;8: 252-3.
2. Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL, Lees J, Ruutu P, Loddenkemper R, et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. Recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV) Working Group. *Eur Respir J.* 2002;19:765-75.
3. Altet Gómez MN, Alcaide Megías J. Control y eliminación de la tuberculosis en España: las estrategias para el siglo XXI. *An Pediatr (Barc).* 2006;64:66-73.
4. Enason DA. World tuberculosis control: how far have we to go? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000;4:S219-23.
5. Altet Gómez MN, Alcaide Megías J, Canela Soler J, Milá Augé C, Jiménez Fuentes MA, de Souza Galvao ML, et al. Estudio del retraso diagnóstico de la tuberculosis pulmonar sintomática. *Arch Bronconeumol.* 2003;39:146-52.
6. Lawrence Geiter, Editor, Committee on the Elimination of Tuberculosis in the United States, Division of Health Promotion and Disease Prevention. Institute of Medicine. *Ending Neglect: The Elimination of Tuberculosis in the United States.* National Academy Press, Washington, DC, 2000.
7. World Health Organization. WHO tuberculosis programme: framework for effective tuberculosis control. WHO/TB/94.179. Geneva, 1994.

8. Paediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted Tuberculin Skin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2004;114: 1175-201.
9. CDC. Guidelines for the Investigation of contacts of Persons with Infectious Tuberculosis; recommendations of the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. *MMWR.* 2005;54: No. RR-15:1-47.
10. Pai M, Riley LW, Colford JR JM. Interferon- $\gamma$  assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases.* 2004;4:761-76.
11. Altet Gómez MN, De Souza Galvao ML, Domínguez Benítez J, Latorre Rueda I, Milá Augé C, Jiménez Fuentes MA, et al. Diagnóstico de la infección tuberculosa in vitro: alternativas a la prueba de tuberculina. *An Pediatr (Barc).* 2006;64:Suppl 1:53-4.
12. Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. Documento de consenso sobre el estudio de contactos en los pacientes tuberculosos. *Med Clin (Barc).* 1999;112:151-6.
13. Lobato MN, Royce SE, Mohle-Boetani JC. Yield of source case and contact investigations in identifying previously undiagnosed childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7: S391-6.
14. Dunlap NE. The use of RFLP as a tool for tuberculosis control: utility or futility? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000;4:S134-8.
15. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood Pulmonary tuberculosis. Old Wisdom and New Challenges. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1078-90.
16. Ferebee SH. Controlled Chemoprophylaxis Trials in Tuberculosis. A General Review. *Adv Tuberc Res.* 1970;17:28-106.
17. Ormerod LP. Rifampicin and isoniazid prophylactic chemotherapy for tuberculosis. *Arch Dis Chile.* 1998;78:169-71.
18. Tortajada C, Martínez-Lacasa J, Sánchez F, Jiménez Fuentes A, De Souza ML, García JF, Martínez JA; Caylá JA and the Tuberculosis Prevention Working Group. Is the combination of pyrazinamide plus rifampicina safe for the treating latent tuber-

- culosis infection in persons not infected by the human immunodeficiency virus. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9:276-81.
19. Grupo de Trabajo "Tuberculosis Infantil" de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Protocolo del tratamiento de la Tuberculosis infantil. *An Esp Pediatr.* 1998;48:89-97.
  20. Cole ST, Brosch R, Parkhill T, Garnier T, Churcher C, Harris D et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature.* 1998;393/:537-44.
  21. Crawford JT. Genotyping in contact investigations: a CDC perspective. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7:S453-7.
  22. Daley CL, Kawamura LM. The role of molecular epidemiology in contact investigations: a US perspective. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7:S458-62.
  23. Solsona J, Caylá JA, Verdú E, Estrada MP, García S, Roca D, Miquel B, Coll P, March F and Cooperative Group for Contact Study of Tuberculosis Patients in Ciutat Vella. Molecular and conventional epidemiology of tuberculosis in an inner city district. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001;5:724-31.
  24. Lambregts-van Weezenbeek CSB, Sebek MMGG, van Gemen PJHJ, de Vries G, Verver S, Kalisvart NA and van Soolingen D. Tuberculosis contact investigation and DNA fingerprint surveillance in the Netherlands: 6 years' experience with nation-wide cluster feedback and cluster monitoring. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003;7:S463-70.
  25. Alcaide J, Altet MN, Salleras Ll. Vacuna BCG. En: Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones. Cap. 24. Editor Ll. Salleras. Ed. Masson, 2ª Edición. Barcelona, 2003.
  26. Garnier Th, Eiglmeier K, Camus JCh, Medina N, Mansoor H, Pryor M, et al. The complete genome sequence of *Mycobacterium Boris*. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 2003;100:7877-82.
  27. Behr MA. Comparative genomics of BCG vaccines. *Tuberculosis.* 2001;81:165-8.
  28. W.H.O. Global programme for Vaccines and Immunization. Vaccine Research and Development. Meeting report: A coordinated strategy towards a new tuberculosis vaccine. Madrid, 1995. WHO/VRD/GEN/95.06.

# Ponencia: diagnóstico de la tuberculosis pulmonar

David Gómez-Pastrana

Servicio de Pediatría. Hospital de Jerez.

Desde un punto de vista de control global de la enfermedad tuberculosa en zonas endémicas, el diagnóstico y tratamiento de los niños teóricamente no es una prioridad ya que contribuyen poco a la epidemia al ser raramente contagiosos. Sin embargo, el diagnóstico y control de la tuberculosis infantil es importante. En primer lugar, por la mayor posibilidad en la infancia de progresar a formas graves y extrapulmonares de la enfermedad, que incluso pueden llevar a la muerte. Por otro lado, es un indicador de transmisión reciente del *Mycobacterium tuberculosis*; Los niños que desarrollan la enfermedad tuberculosa lo suelen hacer en las semanas o meses que siguen a la infección. Por tanto, la tasa de enfermedad tuberculosa en niños un indicador de la tasa actual de transmisión de la tuberculosis dentro de la sociedad. Por último, la tuberculosis infantil también es importante desde un punto de vista de salud pública ya que muchos adultos desarrollan enfermedad contagiosa por reactivación de la infección adquirida durante la infancia. El tratamiento correcto de la infección en la infancia prevendría teóricamente la mayoría de estos futuros casos<sup>1</sup>.

La enfermedad tuberculosa se reporta con frecuencia como sola entidad aunque representa a un espectro diverso de patología ya sea por progresión de la afectación ganglionar o parenquimatosa de la infección tuberculosa inicial o por diseminación hematogena<sup>2</sup>.

Por un lado, los ganglios afectados en la infección tuberculosa pueden crecer y con frecuencia, comprimir los bronquios vecinos. Esto es más habitual en niños menores de 5 años por tener proporcionalmente mayor tamaño de las adenopatías y menor de los bronquios adyacentes. La compresión extraluminal resulta en una estenosis del bronquio que se asocia con edema inflamatorio. La obstrucción intrabronquial se produce en forma de material caseoso tras el drenaje del ganglio linfático, formación de pólipos o de tejido de granulación. Si la obstrucción del bronquio es parcial se produce un enfisema valvular mientras que si es total se producirá un colapso del lóbulo o segmento pulmonar<sup>3</sup>. La aspiración del ma-

terial caseoso puede producir, dependiendo de la cantidad y virulencia de los bacilos, desde una consolidación parenquimatosa transitoria, resultado de una respuesta de hipersensibilidad a bacilos muertos y productos tóxicos, hasta una neumonía expansiva caseificante, que puede llevar a una destrucción de parénquima y formación de cavernas<sup>4</sup>.

La lesión inicial parenquimatosa también puede progresar por una falta de control de la infección, con una proliferación de microorganismos que produce un daño pulmonar. Raramente se puede producir una ruptura del foco de Ghon con cavitación, sobre todo en lactantes y los niños VIH+, con una pobre inmunidad mediada por células. En contraste, los adolescentes pueden tener una respuesta inmune excesiva (dañina) y producir una enfermedad "tipo adulto", frecuentemente bacilífera y contagiosa<sup>2</sup>.

La enfermedad diseminada (miliar) ocurre predominantemente en niños muy pequeños, con alteración de la inmunidad o malnutridos, que presentan una pobre respuesta inmune celular. La complicación más peligrosa es la meningitis tuberculosa que puede ocurrir hasta en el 20-30% de los casos<sup>5</sup>.

## DIAGNÓSTICO

### Diagnóstico microbiológico

#### *Tinción directa y cultivo*

La confirmación bacteriológica mediante el aislamiento del *M. tuberculosis* en cultivo, es considerada como el patrón oro de diagnóstico, pero es difícil de conseguir en niños y requiere varias semanas. Su sensibilidad en general es baja y depende fundamentalmente del tipo de muestra recogida y de la presentación radiológica que tenga la enfermedad.

La obtención de muestras clínicas en niños es problemática. Rutinariamente, en niños que no son capaces de

expectorar, se recogen aspirados gástricos en 3 días consecutivos a primera hora de la mañana en ayunas antes de que la peristalsis vacíe el estómago de las secreciones pulmonares deglutidas durante la noche. Generalmente se recomienda la obtención del jugo gástrico con el niño ingresado en medio hospitalario, aunque un estudio no encontró diferencias significativas cuando el jugo gástrico se tomó ambulatoriamente, sugiriendo que no es necesaria la hospitalización para la recogida de estas muestras<sup>6</sup>. Incluso en las mejores condiciones, la sensibilidad del cultivo es baja, ya que los niños suelen tener formas paucibacilares de la enfermedad. También se ha referido la dificultad para sobrevivir del *M. tuberculosis* en el ambiente ácido del jugo gástrico y por los métodos de procesamiento y descontaminación de la muestra clínica antes de ser cultivada. A pesar de su baja sensibilidad y del tiempo que se precisa para su resultado, es importante intentar el aislamiento del germen, ya que permite realizar un diagnóstico de certeza de la enfermedad, comprobar el patrón de sensibilidad del *M. tuberculosis* a los fármacos antituberculosos y el análisis molecular de la cepa para el estudio epidemiológico.

Recogiendo varias muestras de jugo gástrico, la sensibilidad en niños oscila entre el 30-40%<sup>7</sup>, siendo en los casos de adenopatía hiliar es del 20-35% y ascendiendo en algunas series hasta el hasta el 80% en lactantes, cuando existe afectación ganglionar complicada con consolidación parenquimatosa o neumonía tuberculosa expansiva<sup>8</sup>.

Existen resultados discrepantes respecto a la sensibilidad del lavado broncoalveolar (LBA). Un estudio realizado en 19 niños con tuberculosis aisló el *M. tuberculosis* en el LBA en dos niños, mientras que la recogida de tres lavados gástricos aisló el germen en los mismos dos además de en otros 8 pacientes, por lo que ningún niño fue diagnosticado exclusivamente en base al LBA. Globalmente el cultivo fue positivo en 18 de 60 lavados gástricos (30%) y en 2 de 19 lavados broncoalveolares (10,5%)<sup>9</sup>. Sin embargo, otro estudio de 58 niños con tuberculosis diagnosticó mediante cultivo de jugo gástrico a 10 de ellos (17,2%) y por LBA a 12 (20,7%). Además sólo dos niños tuvieron cultivo positivo a la vez en lavado gástrico y LBA, por lo que el LBA tuvo un valor diagnóstico adicional importante ya que 8 niños no se habrían diagnosticado si sólo se hubiera realizado el lavado gástrico<sup>10</sup>. Además, la fibrobroncoscopia es de utilidad para el diagnóstico y seguimiento de la tuberculosis endobronquial que con frecuencia aparecen en la infancia<sup>11,12</sup>. Algunos estudios han puesto de manifiesto la importancia de la fibrobroncoscopia en la tuberculosis infantil ya que la afectación endobronquial con frecuencia es infradiagnosticada al analizar exclusivamente la radiografía de tórax y la exploración física<sup>13,14</sup>. Por último, en niños inmunodeprimidos, la fibrobroncoscopia es de gran utilidad en el diagnóstico diferencial con otros cuadros infecciosos.

También se ha evaluado la utilidad de otras muestras clínicas, como el aspirado nasofaríngeo, con una sensibilidad algo menor al jugo gástrico (29,7% vs 37,5%)<sup>15</sup>. Otro estudio refirió que una sola muestra de aspirado nasofaríngeo tras inducir el esputo mediante nebulización de suero salino hipertónico tenía la misma rentabilidad que la obtención de varias muestras de jugo gástrico. Sin embargo, la sensibilidad de esta técnica fue baja (15% con una muestra de esputo inducido y 20% con tres) y además, la recogida se realizó en ámbito hospitalario<sup>16</sup>. Una publicación en prensa muy reciente ha comparado el aspirado nasofaríngeo basal o tras inducción de esputo con suero fisiológico, tomando una sola muestra de niños ingresados o de forma ambulatoria. La sensibilidad de la tinción directa y el cultivo fue del 8,5% y 23,9% para el aspirado nasofaríngeo y del 9,6% y 21,6% para el esputo inducido<sup>17</sup>.

Estos datos indican que la aspiración nasofaríngea basal o tras inducción de esputo tienen una sensibilidad del 20-30% y que son una alternativa fundamentalmente cuando el niño no está ingresado. Sin embargo, la rentabilidad parece algo menor que la recogida de 3 muestras de jugo gástrico y se requieren estudios adicionales realizados en niños de forma ambulatoria, antes de se conviertan en la muestra clínica de elección.

La utilización del Método de Susceptibilidad a fármacos por Observación Microscópica, se ha mostrado en un estudio en niños más rápido y sensible que el cultivo de Löwenstein Jensen. Sin embargo, de un total de 106 niños con probable y 59 niños con muy probable tuberculosis sólo 15 niños (9%) tuvieron cultivo positivo<sup>18</sup>.

La tinción directa generalmente mediante Ziehl-Neelsen o Auramina del frotis de jugo gástrico tiene una sensibilidad menor del 15% en niños con TBC, aumentando los que presentan enfermedad tipo adulto<sup>19-23</sup>. Se han comunicado resultados falsamente positivos de la baciloscopia atribuidos a la presencia de saprofitos ácido alcohol resistentes en el jugo gástrico<sup>24</sup>. Sin embargo estudios posteriores han comunicado una especificidad de la tinción directa en jugo gástrico del 100% en el diagnóstico de TBC<sup>25</sup>, por lo que cuando se obtiene una baciloscopia positiva se puede considerar como diagnóstico de alta probabilidad para iniciar el tratamiento específico.

#### **Métodos de amplificación de ácidos nucleicos**

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es una técnica más rápida que el cultivo para el diagnóstico de tuberculosis en niños pudiendo conocer su resultado en pocas horas o días.

Se han realizado varios estudios utilizando PCR no comercializadas, realizadas en el propio laboratorio (in house PCR), utilizando distinta metodología, cebadores y métodos de detección del amplificado. La sensibilidad en estos estudios ha sido mayor que la del cultivo, oscilado entre el 40 y el 80%<sup>26-29</sup>. La presencia de falsos negativos

ha sido atribuida a la escasez o ausencia de micobacterias en las muestras clínicas y por la presencia de inhibidores de la reacción de amplificación. También se han comunicado falsos positivos en niños sin tuberculosis por contaminación de amplificados de pruebas previas. Además se han evidenciado resultados positivos de la PCR en niños con infección tuberculosa sin enfermedad, por lo que se ha cuestionado la capacidad de esta técnica para diferenciar entre infección y enfermedad tuberculosa.

Nuestro grupo de trabajo realizó un primer estudio en 350 muestras de jugo gástrico y LBA procedentes de 117 niños remitidos por sospecha de TBC, incluyendo algunos estudiados de forma ambulatoria<sup>30</sup>. Se realizó una reamplificación de un fragmento incluido en el gen que codifica el antígeno micobacteriano de 65-KDa y con detección en gel de agarosa teñido con bromuro de etidio. Por protocolo del estudio, se realizó TC computarizada con contraste intravenoso a todos los niños que presentaban infección tuberculosa sin evidencia de enfermedad (tuberculina positiva y radiografía de tórax normal). La sensibilidad de la PCR en niños con enfermedad tuberculosa fue del 56,8% por 37,8% del cultivo. Se encontraron inhibidores de la amplificación en 7 jugos gástricos, que si se hubieran podido eliminar de la muestra hubiera aumentado la sensibilidad de la PCR al 70,2% de los niños con enfermedad activa y al 74,2% al excluir a los pacientes estudiados de forma ambulatoria. Al igual que en los otros estudios, la PCR fue positiva en niños con infección tuberculosa sin enfermedad aparente (29,4%), pero todos ellos presentaron adenopatías en la TC torácica que habían pasado desapercibidas en la radiografía de tórax<sup>30</sup>.

Posteriormente, realizamos un segundo estudio, comparando la PCR realizada de forma casera en el estudio anterior (in-house PCR) con la PCR comercializada (Amplicor® test) en 251 muestras (jugo gástrico y LBA) procedentes de 81 niños<sup>31</sup>. La sensibilidad de la PCR casera fue mayor (66%) que la de Amplicor® (44%) y la del cultivo (44%). Además Amplicor® presentó resultados falsamente positivos en 3 niños sin infección tuberculosa, lo que puede limitar su utilidad en la práctica clínica rutinaria.

La sensibilidad de la PCR en aspirado nasofaríngeo basal o tras inducción de esputo parece menor que en jugo gástrico posiblemente por la menor cantidad de muestra<sup>17,29</sup>.

Además se han desarrollado técnicas mediante PCR que diferencian entre distintas micobacterias<sup>32</sup> y otras que son capaces de identificar los genes que con más frecuencia provocan resistencia a los fármacos antituberculosos<sup>33</sup> lo cual sería de gran interés al disminuir significativamente el tiempo requerido para su diagnóstico y tratamiento con fármacos adecuados.

En resumen la PCR permite un diagnóstico rápido y con mayor sensibilidad que las técnicas microbiológicas habituales. Sin embargo pueden aparecer falsos negativos

fundamentalmente por la escasez o ausencia de micobacterias en las muestras clínicas y por la presencia de inhibidores de la reacción de amplificación. También son posibles los falsos positivos por contaminación de amplificados de pruebas previas. De las distintas PCR posibles, la realizadas de forma "casera" (in-house PCR) son más sensibles y específicas que las comerciales (Amplicor-Co-bas®). Por tanto, la utilidad de la PCR se limita a los casos de diagnóstico difícil o urgente, en centros con experiencia en la técnica y siempre en correlación con los hallazgos clínicos<sup>34</sup>.

### Diagnóstico clínico-radiológico

Debido a la dificultad de obtener la confirmación microbiológica, el diagnóstico de presunción de tuberculosis en niños generalmente se basa en la historia de contacto con un adulto con tuberculosis, los síntomas clínicos, la positividad de la prueba de la tuberculina y una radiografía de tórax compatible. Se han desarrollado algunos criterios diagnósticos, como el de Stegen Toledo, que son utilizados con frecuencia en Sudamérica (tabla 1).

La historia de contacto con un adulto con TBC, se detecta, en países no endémicos, fundamentalmente dentro del domicilio o en personas que conviven en el entorno del niño. Sin embargo, en el 30-50% de los casos no se encuentra la fuente de contagio, y en ocasiones se detecta posteriormente al diagnóstico del niño. Todo esto limita su utilidad clínica en el diagnóstico del niño con sospecha de TBC. El estudio de contactos se expone en otra ponencia de esta mesa redonda.

La prueba de la tuberculina sigue siendo el mejor método diagnóstico de la infección tuberculosa. En el niño con sospecha de enfermedad TBC pueden existir situaciones en la que se produzca un falso negativo de la tuberculina. Entre ellas, las formas graves (miliares, meníngeas), las inmunodeficiencias como el SIDA, los neonatos y lactantes pequeños y las infecciones concomitantes. Conviene resaltar que el período de anergia que presen-

TABLA 1. Criterios de Stegen Toledo de diagnóstico de tuberculosis

Hallazgo	Puntuación
Cultivo positivo	7
Granuloma tuberculoso	4
Tuberculina > 10 mm	3
Contacto conocido en los dos últimos meses	2
Radiografía sugestiva	2
Clínicas sugestiva (p.e. tos mayor de 2 semanas)	2
Criterios Clínicos	
Tuberculosis altamente probable > 7	
Tuberculosis probable 5-6	
Sospecha de tuberculosis: 3-4	
Tuberculosis poco probable: 0-2	

ta la tuberculina tras la infección tuberculosa puede durar hasta 3 meses, y la infección tuberculosa puede progresar a enfermedad en este periodo. Por tanto puede existir enfermedad tuberculosa antes de que la tuberculina sea positiva.

También se pueden presentar falsos positivos que lleven a un diagnóstico erróneo. Entre ellos, fundamentalmente los vacunados con BCG y los que presentan infecciones por micobacterias atípicas. El dintel de positividad de la tuberculina se estableció en España en 5 mm y en los vacunados con BCG, 15 mm<sup>35</sup>, si bien se ha propuesto su evaluación considerando los factores de riesgo que presente y el antecedente de vacunación por BCG en 5, 10 o 15 mm (ver ponencia de prevención y control de la tuberculosis).

Se han desarrollado nuevos métodos de diagnóstico de la infección tuberculosa basados en la liberación de interferón gamma por los linfocitos T tras la exposición a antígenos específicos del *M. tuberculosis*, que no están presentes en otras micobacterias, como son el ESAT6 y el CFP10. Existen dos test comercializados, que miden la cantidad de IFN- $\gamma$  producido (QuantiFERON® TB) o el número de linfocitos lo producen (T-SPOT-TB®). Su utilidad fundamental en niños reside en el diagnóstico de la infección tuberculosa en niños vacunados con BCG en los que la tuberculina puede producir un falso positivo o en niños con inmunodeficiencias donde la tuberculina puede tener un falso negativo<sup>36</sup>. Está por determinar el papel que tenga en el diagnóstico de enfermedad tuberculosa y se han comunicado resultados falsamente negativos cuando se ha utilizado en la práctica clínica rutinaria<sup>37</sup>. Resultados preliminares sugieren que la determinación de péptidos RD1 específicos tendrían mejor sensibilidad y especificidad en la detección de los pacientes con enfermedad tuberculosa que los test comercializados que detectan péptidos con solapamiento ESAT-6/CFP10 (RD1)<sup>38</sup>. Estas técnicas también pueden ser de ayuda en los lactantes pequeños, que pueden presentar una tuberculina falsamente negativa. Un estudio reciente detectó mediante T-SPOT-TB la infección tuberculosa en un lactante de 6 meses por una cepa resistente a isonicida y rifampicina, a pesar de tener tuberculina negativa. Posteriormente con el desarrollo de la enfermedad, y coincidiendo con la positividad de la tuberculina, experimentó un aumento de 10 veces, y una reducción posterior tras el tratamiento efectivo<sup>39</sup>. Es posible que la titulación utilizada en ésta técnica pueda servir para comprobar la respuesta al tratamiento<sup>39,40</sup>.

Los síntomas clínicos pueden orientar el diagnóstico de TBC. La tuberculosis puede afectar a cualquier órgano o tejido del organismo y puede presentarse de múltiples formas<sup>41</sup>. En ocasiones no existe sintomatología alguna y otras veces puede originar cuadros de gran gravedad. De forma característica hay un comienzo casi imperceptible de la tos, que progresa lentamente, asociando esputo mu-

coso o mucopurulento. Puede acompañarse de fiebre, febrícula o hemoptisis. Ocasionalmente aparece dolor torácico o disnea.

En la infancia la primoinfección suele ser subclínica o tener sintomatología inespecífica como febrícula vespertina irregular, fatigabilidad, anorexia, decaimiento, cambio de carácter, tos quintosa o sudoración nocturna. La aparición de estridor inspiratorio, tos bitonal, roncus o polipnea, suelen producirse por la compresión del árbol traqueobronquial por alguna adenopatía. En ocasiones se presenta con fiebre alta y estado séptico con dificultad respiratoria y estupor. La hemoptisis en general es rara. Los niños pequeños, especialmente los menores de 1 año, tienen sintomatología con más frecuencia. Los recién nacidos pueden presentar fallo de medro, apneas, vómitos, diarrea, hipo o hipertermia, letargia, irritabilidad, convulsiones, distensión abdominal o hepatoesplenomegalia<sup>42</sup>.

Como signo clínico es muy orientador la aparición de eritema nodoso (que también se presenta en otras infecciones, como las estreptocócicas, y las producidas por *Yersinia* o *Salmonella*) de color rojo en la cara anterior de las tibias, doloroso a la presión y que se debe a la reacción inmunoalérgica de la infección. Más raro es la aparición de lesiones purpúricas (eritema indurado de Bazin) o de vesículas próximas a la córnea (queratoconjuntivitis flictenular) que tienen igual significado.

Se han desarrollado varias puntuaciones de síntomas mostrando cierta utilidad en países endémicos, donde generalmente hay menor acceso a otras pruebas diagnósticas y la enfermedad es detectada tras un mayor tiempo de evolución, con frecuencia a partir de la sintomatología del niño. Se ha referido la necesidad de definir bien los síntomas, como la tos persistente que no remite al tratamiento, el estancamiento o pérdida de peso y el cansancio<sup>43</sup>. Sin embargo, hay que tener en cuenta que muchos presentan pocos o ningún síntoma y entre ellos, los menores de 3 años en los que la enfermedad puede progresar rápidamente. Además, en los países desarrollados, el diagnóstico se realiza con frecuencia en niños con poco tiempo de evolución de la enfermedad, ya sea a raíz de los primeros síntomas o de un estudio de contactos de un adulto enfermo.

La analítica rutinaria de laboratorio generalmente es inespecífica. El hemograma puede presentar en las primeras fases de la enfermedad y en las formas agudas, leucocitosis con neutrofilia y desviación izquierda, aunque es más frecuente la linfocitosis, sobre todo en las formas subagudas y crónicas. Es frecuente observar anemia e hipoproteinemia. La velocidad de sedimentación puede estar aumentada. Las alteraciones de la función hepática, pueden ser debidas al síndrome tóxico o a una diseminación hematógona de la enfermedad. Hoy día prácticamente no se les da ningún valor en el diagnóstico de la enfermedad tuberculosa.

### **Radiografía de tórax**

No existe ninguna imagen radiológica patognomónica de tuberculosis y los hallazgos suelen ser inespecíficos, aunque habitualmente se presenta de alguna de las siguientes formas<sup>3,44</sup>:

– Formas adenopáticas: Las adenopatías hiliares y mediastínicas constituyen una imagen frecuente de tuberculosis primaria, de mayor densidad que las estructuras vasculares cercanas. Del complejo primario, formado por el chancro pulmonar de inoculación y la linfangitis que lo une al ganglio satélite regional, sólo este último suele ser visible en la radiografía. El chancro de unos 2 cm de diámetro se localiza preferentemente en base del pulmón derecho. La linfangitis raramente se aprecia como sombras lineales.

Sin embargo, la interpretación de la radiografía de tórax para identificar adenopatías tuberculosas presenta falsos positivos y falsos negativos. Un estudio reciente comparó la sensibilidad y especificidad de la radiografía anteroposterior y/o lateral de tórax, interpretada por pediatras y médicos de atención primaria, para detectar adenopatías torácicas, en 100 niños estudiados por sospecha de tuberculosis pulmonar<sup>45</sup>. Al tomar como referencia la tomografía computarizada, la sensibilidad de la radiografía de tórax, fue del 67% y la especificidad del 59%. Los médicos de familia como grupo presentaron mayor sensibilidad y menor especificidad que los pediatras. Este estudio viene a corroborar la dificultad y cautela que hay que tener al interpretar las posibles adenopatías torácicas en la radiografía de tórax de niños con sospecha de tuberculosis.

– Formas neumónicas: Por evolución del chancro de inoculación, presentándose como condensaciones segmentarias, lobares, de bordes mal definidos, de difícil diferenciación con una neumonía bacteriana. A veces se asocian adenopatías o afectación pleural, generalmente unilateral. En la tuberculosis tipo adulto por reactivación de una infección latente se suelen localizar en los segmentos apicales y posteriores de lóbulos superiores o en los segmentos superiores de los lóbulos inferiores.

– Formas cavitadas: Al progresar una forma neumónica, por la expulsión del caseum a través de un bronquio próximo, formándose una cavidad (caverna) que produce en ocasiones una siembra broncogena, con aparición de nódulos de tamaño no uniforme y distribución desigual por el pulmón. Son de rara aparición en la infancia, pero pueden aparecer en lactantes e inmunodeficientes (por falta de control de la infección), en la tuberculosis endobronquial y la tuberculosis “tipo adulto”<sup>46</sup>.

– Formas endobronquiales: Por compresión de un bronquio por una adenopatía, su posterior fistulización y formación de pólipos o granulomas endobronquiales. Si producen una obstrucción parcial del bronquio pueden permitir la entrada de aire con dificultad para su salida, produciendo un enfisema valvular. Si la obstrucción bron-

quial es total ocasiona una atelectasia. Estas formas ya sea de inicio o en la evolución del cuadro son frecuentes en la infancia sobre todo en los menores de 4 años<sup>11,12</sup>.

– Formas miliares: Consecuencia de la diseminación hematogena con siembra de numerosos tubérculos de aproximadamente 2 mm de diámetro. Suelen mostrarse como micronódulos de densidad aumentada y contornos nítidos no confluentes de predominio en lóbulos inferiores. Esta forma de la enfermedad es propia de niños con pobre inmunidad celular como los lactantes y los inmunodeficientes, como el SIDA.

En niños con coinfección de VIH y tuberculosis pueden aparecer además patrones atípicos, como el infiltrado intersticial difuso que puede confundirse con la neumonía intersticial linfoide<sup>47</sup>.

La radiografía también puede ser normal en la tuberculosis primaria de la infancia, incluso con aislamiento del bacilo en muestras de aspirado gástrico<sup>48</sup>. Las adenopatías hiliares y mediastínicas pueden en ocasiones pasar desapercibidas en la radiografía de tórax, comprobándose su presencia mediante tomografía computarizada.

### **TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC)**

La tomografía computarizada y la tomografía computarizada de alta resolución pueden ser de ayuda para el reconocimiento de la afectación pulmonar, cavitaciones ocultas y la valoración de las formas ganglionares y reticulonodulares. Con la ayuda de un contraste intravenoso, encontramos las adenopatías con realce periférico en anillo<sup>49</sup>. Su utilidad es incuestionable en el niño sintomático y con radiografía normal o dudosa, ya que precisa la extensión de la enfermedad y ayuda a comprobar si los síntomas que presenta el paciente están en relación a la tuberculosis. La ecografía torácica en manos de un radiólogo experto, también pueden detectar las adenopatías mediastínicas y su evolución durante el tratamiento<sup>50,51</sup>.

Mucho más controvertido es la realización de TC torácica a niños con tuberculina positiva, asintomáticos y con radiografía de tórax normal. Dos estudios han puesto de manifiesto que en niños con tuberculina positiva, asintomáticos y con radiografía de tórax normal, se detectan adenopatías hiliares y mediastínicas en el 60% de los casos mediante TC, fundamentalmente en los menores de 4 años<sup>52,53</sup>. El significado clínico de estas adenopatías en el niño asintomático inmunocompetente no está claramente establecido, pues mientras algunos propugnan que es una forma de enfermedad ganglionar, otros proponen que no es más que la huella de la primoinfección tuberculosa<sup>46</sup>.

Probablemente, lo que tenga mayor importancia no es saber si clasificar a este grupo de niños como infección o enfermedad, sino cuestionarse si debe realizarse una TC un niño con tuberculina positiva, asintomático y con ra-

diografía de tórax normal y si va a cambiar la actitud terapéutica dependiendo de su resultado. Los consensos internacionales no recomiendan la utilización de la TC para decidir un tratamiento u otro. Algunos autores proponen que sí debe realizarse una TC, sobre todo en los niños menores de 4 años con mayor probabilidad de evolución a enfermedad y que cuando se aprecien adenopatías deben tratarse con el régimen habitual de la enfermedadTBC. Otros argumentan que la experiencia acumulada en los años posteriores a la introducción del tratamiento de la infección tuberculosa latente con isonicida ha demostrado que es un tratamiento seguro para evitar la progresión a enfermedad, a pesar de que hoy sabemos que muchos de ellos tendrían adenopatías que no se visualizaron en la Radiografía de tórax. Además la población bacilar estimada en las adenopatías ( $10^4$ - $10^6$ ) es menor que la probabilidad de mutación a la isonicida ( $10^6$ ), por lo que teóricamente sería suficiente con la utilización de este fármaco. Por último se ha planteado la posibilidad de una postura intermedia; Como existen pautas recomendadas tanto de tratamiento de enfermedad tuberculosa ganglionar como de tratamiento de la infección con tuberculosa latente con isonicida y rifampicina durante 4 meses, esta podría ser una buena opción en los niños menores de 4 años en países desarrollados con fácil acceso a la medicación y sin tener que recurrir a la realización de TC<sup>52</sup>.

### Anatomía Patológica

El examen histológico mostrando granulomas con necrosis caseosa es sugestivo de la enfermedad, si bien hallazgos similares pueden encontrarse en infecciones por distintas micobacterias, o enfermedades granulomatosas. Por otro lado, en pacientes tuberculosos con alteraciones de la inmunidad, raramente aparecen. Es recomendable por tanto, enviar muestra de la biopsia al laboratorio de Microbiología para la realización de baciloscopia, cultivo o incluso técnicas de amplificación de ADN.

### Líquido pleural

Los derrames pleurales son exudados con un contenido alto de proteínas y LDH. El examen citológico muestra ausencia de células mesoteliales y un predominio de linfocitos, aunque los neutrófilos pueden prevalecer al principio de la enfermedad. La adenosina desaminasa suele estar aumentada, aunque también lo puede estar en otras circunstancias, como en los derrames metaneumónicos. La biopsia pleural muestra granulomas con frecuencia<sup>54</sup>. Otras determinaciones que se han mostrado útiles en líquido pleural son el cociente lisozima (muraminidasa) en líquido/lisozima en suero (superior a 1,2 es característico), el interferón o incluso algunos marcadores tumorales, como el IAP (immunosuppressive acidic protein) o el AGP ( $\alpha$ 1-acid glycoprotein). La tinción directa y el cultivo generalmente son negativos en líquido pleural.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Starke JR. Pediatric tuberculosis. A time for a new approach. *Tuberculosis*. 2003;83:208-12.
2. Marais BJ, Donald PR, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N. Diversity of disease manifestations in childhood pulmonary tuberculosis. *Ann Trop Paediatr*. 2005;25:79-86
3. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Starke JR, Hesselting AC, Donald PR, et al. A proposed radiologic classification of childhood intrathoracic tuberculosis. *Pediatr Radiol*. 2004;33:886-94.
4. Goussard P, Gie RP, Kling S, Beyers N. Expansile pneumonia in children caused by *Mycobacterium tuberculosis*: clinical, radiological and bronchoscopic appearances. *Pediatric Pulmonol*. 2004;38:451-55.
5. Hussey G, Chisholm T, Kibel M. Miliary tuberculosis in children: a review of 94 cases. *Pediatr Infect Dis*. 1991;10:832-36.
6. Lobato MN, Loeffler AM, Furst K, Cole b, Hopewell PC. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in gastric aspirates collected from children. hospitalization is not necessary. *Pediatrics*. 1998;102:40-1
7. Gómez-Pastrana D, Torronteras R, Caro P, Andres A, Navarro J. Rentabilidad de la baciloscopia y el cultivo en muestras de jugo gástrico para el diagnóstico de la tuberculosis. *An Esp Pediatr*. 2000;53:405-11.
8. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Enarson DA, Beyers N. Bacteriologic confirmation may be achieved in the majority of children with intra-thoracic tuberculosis, in highly endemic settings. *Clin Infect Dis*. 2006;42:e69-71.
9. Abadco DL, Steiner P. Gastric lavage is better than bronchoalveolar lavage for isolation of *Mycobacterium tuberculosis* in childhood pulmonary tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:735-8.
10. Singh M, Moosa NVA, Kumar L, Sharma M. Role of Gastric lavage and broncho-alveolar lavage in the bacteriological diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. *Indian Pediatrics*. 2000;37:947-51
11. De Blic J, Azevedo I, Burren CP, Le Bourgeois M, Lallemand D, Scheinmann P. The value of flexible bronchoscopy in childhood pulmonary tuberculosis. *Chest*. 1991;100:688-92.
12. Gómez-Pastrana D, Andrés A, Anguita ML, López Barrio AM, Pineda M, Fernández J, et al. Aportaciones de la fibrobroncoscopia al diagnóstico y seguimiento de las complicaciones endobronquiales de la tuberculosis infantil. *Rev Esp Pediatr*. 1995;51:39-43.
13. Chan S, Abadco DL, Steiner M. Role of flexible fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of childhood endobronchial tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13:506-9.
14. LedesmaJM, Pérez E, Fernández V, González B, Pérez Frías J, Martínez A. Valoración endoscópica de la tuberculosis endobronquial infantil. *Arch Bronconeumol*. 1996;32:183-6.
15. Franci LM, Cama RI, Gilman RH, Montenegro-James S, Sheen P. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in nasopharyngeal aspirate samples in children. *Lancet*. 1998;352:1681-2.
16. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet*. 2005;365:130-4.
17. Owens S, Abdel-Rahman IE, Balyeja S, Musoke P, Cooke R, Parry CM, et al. Nasopharyngeal aspiration for diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child*. En prensa.
18. Oberhelman RA, Soto-Castellares G, Caviedes L, Castillo ME, Kissinger P, Moore DA, et al. Improved recovery of *Mycobacterium tuberculosis* from children using the microscopic observation drug susceptibility method. *Pediatrics*. 2006;118:e100-6.

19. Rosell A, Ruiz J, Monterola JM, et al. Rendimiento de la bacteriología en la tuberculosis pulmonar y pleural infantil. *Arch Bronconeumol*. 1992;28 Suppl 1:51.
20. Snider DE Jr, Rieder HL, Combs D, Bloch AB, Hayden CH, Smith MHD. Tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1988;7:271-8.
21. Vidal ML, del Cerro MJ, García de Miguel MJ. Tuberculosis pulmonar en la infancia: a propósito de 149 casos. *An Esp Pediatr*. 1990;32:15-9.
22. Neu N, Saiman L, San Gabriel P. Diagnosis of pediatric tuberculosis in the modern era. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:122-6.
23. Driver CR, Luallen JJ, Good WE, Valway SE, Frieden TR, Onorato IM. Tuberculosis in children younger than five years old: New York City. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14:112-7.
24. Laven GT. Diagnosis of tuberculosis in children using fluorescence microscopic examination of gastric washings. *Am Rev Resp Dis*. 1977;115:743-9.
25. Bahamman A, Choudhri S, Long R. The validity of acid-fast smears of gastric aspirates as an indicator of pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999;3:62-7.
26. Pierre C, Olivier C, Lecossier D, Boussougant Y, Yeni P, Hance AJ. Diagnosis of primary tuberculosis in children by amplification and detection of mycobacterial DNA. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:420-4.
27. Delacourt C, Poveda JD, Chureau C, Beydon N, Mahut B, de Blic J, et al. Use of polymerase chain reaction for improved diagnosis of tuberculosis in children. *J Pediatr*. 1995;126:703-9.
28. Smith KC, Starke JR, Eisenach K, Ong LT, Denby M. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical specimens from children using a polymerase chain reaction. *Pediatrics*. 1996;97:155-60.
29. Montenegro SH, Gilman RH, Sheen P, Cama R, Caviedes L, Hopper T, et al. Improved detection of *Mycobacterium tuberculosis* in Peruvian children by use of a heminested IS6110 polymerase chain reaction assay. *Clin Infect Dis*. 2003;36:16-23.
30. Gómez-Pastrana D, Torronteras R, Caro P, Anguita ML, Lopez Barrio AM, Andres A, et al. Diagnosis of tuberculosis in children using a polymerase chain reaction. *Pediatr Pulmonol*. 1999;28:344-51.
31. Gómez-Pastrana D, Torronteras R, Caro P, Anguita ML, López Barrio AM, Andrés A, et al. Comparison of Amplicor, in-house PCR and conventional culture in the diagnosis of tuberculosis in children. *Clin Infect Dis*. 2001;32:17-22.
32. Bruijnesteijn van Coppenraet ES, Lindeboom JA, Prins JM, Peeters MF, Claas ECJ, Kuijper EJ. Real-time PCR assay using fine needle aspirates and tissue biopsy specimens for rapid diagnosis of mycobacterial lymphadenitis in children. *J Clin Microbiol*. 2004;42: 2644-50.
33. Varma-Basil M, El-Hajj H, Colangeli R, Hazbon MH, Kumar S, Bose M. Rapid detection of rifampin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates from India and México by amolecular beacon assay. *J Clin Microbiol*. 2004;42:5512-6.
34. Gómez-Pastrana D. Tuberculosis in children. Is PCR the diagnostic solution? *Clin Microbiol Infect*. 2002;9:541-4.
35. Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. Consenso nacional para el control de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)*. 1992;98:24-31.
36. Liebeschuetz S, Bamber S, Ewer K, Deeks J, Pathan AA, Lalvani A. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a T-cell-based assay: a prospective cohort study. *Lancet*. 2004;364:2196-203.
37. Connell TG, Curtis N, Ranganathan SC, Buttery JP. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in children. *Thorax*. 2006;61:616-20.
38. Goletti D, Carrara S, Vicenti D, Saltini C, Rizzi B, Schinina V, et al. Accuracy of an immune diagnostic assay based on RD1 selected epitopes for active tuberculosis in a clinical setting: a pilot study. *Clin Infect Dis*. 2006;42:544-50.
39. Connell T, Bar-Zeev N, Curtis N. Early detection of perinatal tuberculosis using a whole blood interferon-gamma release assay. *Clin Infect Dis*. 2006;42:e82-5.
40. Nicol MP, Pienaar D, Wood K, Eley B, Wilkinson RJ, Henderson H, et al. Enzyme-linked immunospot assay responses to early secretory antigenic target 6, culture filtrate protein 10, and purified protein derivative among children with tuberculosis: implications for diagnosis and monitoring of therapy. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1301-8.
41. Cohen M, Kelly K, Shaw KN. Chest pain and cardiomegaly without pulmonary involvement: an atypical presentation of pediatric mycobacterial disease. *Pediatr Emerg Care*. 1995;11:35-6.
42. Vallejo JG, Ong LT, Starke JR. Clinical features, diagnosis and treatment of tuberculosis in infants. *Pediatrics*. 1994;94:1-7.
43. Marais BJ, Gie RP, Hesselning AC. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. *Pediatrics*. 2006;118:e1350-9.
44. Woodring JH, Mac Vandiviere H, Fried AM, Dillon ML, Williams TD, Melvin IG. Update: The radiographic features of pulmonary tuberculosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1986;146:497-506.
45. Swingler GH, du Toit G, Andronikou S, van der Merwe L, Zar HJ. Diagnostic accuracy of chest radiography in detecting mediastinal lymphadenopathy in suspected pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child*. 2005;90:1153-6.
46. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1078-90.
47. Graham SM, Coulter JB, Gilks CF. Pulmonary disease in HIV-infected African children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001;5:12-23.
48. Schaaf HS, Beyers N, Gie RP, Nel ED, Smuts NA, Scott FE, et al. Respiratory tuberculosis in childhood: the diagnostic value of clinical features and special investigations. *Pediatr Infect Dis J*. 1995;14:189-94.
49. Im JG, Song KS, Kang HS, Park JH, Yeon KM, Han MC, et al. Mediastinal tuberculous lymphadenitis: CT manifestations. *Radiology*. 1987;164:115-9.
50. Bosch-Marcet J, Serres-Creixams X, Zuasnarbar-Cotro A, Codina-Puig X, Catala-Puigbo M, Simon-Riazuelo JL. Comparison of ultrasound with plain radiography and CT for the detection of mediastinal lymphadenopathy in children with tuberculosis. *Pediatr Radiol*. 2004;34:895-900.
51. Bosch-Marcet J, Serres-Creixams X, Borrás-Pérez V, Coll-Sibina MT, Guitet-Julia M, Coll-Rosell E. Value of sonography for follow-up of mediastinal lymphadenopathy in children with tuberculosis. *J Clin Ultrasound*. 2007 1; En prensa.
52. Delacourt C, Mamou Mani T, Bonnerot V, de Blic J, Sayeg N, Lallemant D, et al. Computed tomography with normal chest radiograph in tuberculous infection. *Arch Dis Child*. 1993;69:430-2.
53. Gómez-Pastrana D, Caro P, Torronteras R. Tomografía computarizada y reacción en cadena de la polimerasa en la infección tuberculosa de la infancia. *Arch Bronconeumol* 1996;32:500-4.
54. León A, Rodríguez F, Cantos A, Del Rey JJ, López J. Pleuritis tuberculosa: crítica de las técnicas de estudio de la biopsia pleural. *Arch Bronconeumol*. 1986;22:160-5.

# Tratamiento de la tuberculosis pulmonar

Fernando Baquero-Artigao

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Materno-Infantil La Paz. Madrid. España.

## RESUMEN

El objetivo del tratamiento antituberculoso es conseguir la negatividad de los cultivos en el menor tiempo posible para prevenir la aparición de resistencias. El tratamiento de elección consiste en la asociación de isoniazida, rifampicina y pirazinamida durante 2 meses continuando con isoniazida y rifampicina durante cuatro meses más. Esta pauta consigue tasas de curación del 98% con frecuencias de recidivas tardías inferiores al 2%. Se deben realizar controles clínicos mensuales para asegurar el correcto cumplimiento, detectar la aparición de efectos secundarios y comprobar la eficacia del tratamiento. Es preferible la administración diaria de los fármacos. Sin embargo, si el riesgo de incumplimiento terapéutico es alto, y siempre después de la segunda semana de tratamiento, se pueden administrar los fármacos dos o tres veces por semana mediante terapia directamente observada (TDO). En pacientes con riesgo de tuberculosis resistente, especialmente si se trata de inmigrantes procedentes de países con altas tasas de resistencia o si el caso índice es fármaco resistente o sospechoso de serlo, el tratamiento inicial debe incluir un cuarto fármaco, estreptomycin o etambutol, hasta que se conozca la sensibilidad de *M. tuberculosis*. En los casos con tuberculosis multirresistente, el tratamiento debe incluir al menos cuatro fármacos con sensibilidad comprobada frente a la cepa aislada, y la duración del tratamiento debe alargarse al menos 12-24 meses. Además se recomienda realizar TDO diario para asegurar la adherencia al tratamiento y prevenir la aparición de nuevas resistencias.

## Palabras clave:

*Tuberculosis. Niños. Tratamiento. Fármacos antituberculosos. Resistencia farmacológica.*

## ABSTRACT

The goal of treatment is to achieve sterilization of the tuberculous lesion in the shortest possible time in order to minimize the possibility of development of resistant organisms. A 6-month regimen consisting of isoniazid, rifampin and pyrazinamide for the first 2 months and isoniazid and rifampin for the remaining 4 months is recommended for treatment of drug-susceptible pulmonary disease. The overall success rate of this regimen has been

greater than 98%, and the incidence of clinically important adverse reactions has been less than 2%. Careful monthly monitoring of the clinical response to therapy is important in order to assess drug adherence, efficacy and toxic effects of antitubercular drugs. Daily administration of drugs is desirable. However, after the initial 2-week period and when adherence to a regimen is likely to be unreliable, isoniazid and rifampin can be given two or three times a week by directly observed therapy (DOT). When drug resistance is possible, particularly if the child is an immigrant from a country with high prevalence of isoniazid-resistant tuberculosis or the adult source case has risk factors for drug-resistant tuberculosis, initial therapy should include a fourth drug, either ethambutol or streptomycin, until drug susceptibility results are available. For cases of multidrug-resistant tuberculosis, the treatment regimen should include at least 4 antitubercular drugs to which the organism is susceptible and duration of therapy usually is extended to at least 12 to 24 months. In these cases, daily DOT is critical to prevent emergence of further resistance.

## Key words:

*Tuberculosis. Children. Treatment. Antitubercular agents. Drug-resistance.*

## ESTRATEGIAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS

El tratamiento de la tuberculosis pretende conseguir la negatividad de los cultivos en el menor tiempo posible, evitar la aparición de resistencias, y asegurar la curación completa sin recaídas. Esto se consigue asociando fármacos activos (para prevenir las resistencias), durante un periodo prolongado de tiempo (para evitar recidivas) y en dosis única (para mejorar el cumplimiento).

## Uso simultáneo de diversos fármacos

Se fundamenta en que cuando una población de bacilos tuberculosos, que nunca ha estado en contacto con fármacos, alcanza un número determinado de bacilos, aparecen de forma espontánea mutantes resistentes a di-

chos fármacos. Estos bacilos se conocen como mutantes resistentes naturales. La capacidad para seleccionar mutantes resistentes es diferente para cada antimicrobiano. La frecuencia se estima en uno de cada  $10^6$  para la isoniazida, uno de cada  $10^8$  para la rifampicina, uno de cada  $10^5$  para la estreptomina, uno de cada  $10^6$  para el etambutol, y uno  $10^3$  de cada para la pirazinamida y los fármacos de segunda línea<sup>1,2</sup>. La posibilidad de que aparezca un bacilo con resistencia simultánea a dos fármacos (doble mutante resistente) es igual a la suma de las dos potencias. Se comprende pues, que si se administra un solo fármaco a un paciente cuya densidad de población bacilar es elevada (como ocurre en las cavernas tuberculosas), inicialmente se destruye la mayoría de la población bacilar, pero con el paso del tiempo los mutantes resistentes darán origen a una población bacilar totalmente resistente. Si por el contrario se administra una combinación de fármacos resulta matemáticamente imposible que la población bacilar sea lo suficientemente numerosa como para seleccionar mutantes resistentes.

Por tanto, el tratamiento inicial o de ataque debe realizarse con tres o cuatro fármacos de alto poder bactericida, para reducir rápidamente la población bacilar con riesgo de presencia de dobles mutantes resistentes. La segunda fase o de consolidación, persigue eliminar los bacilos que han sobrevivido, y en ella se actuará con dos fármacos asociados.

### Duración prolongada del tratamiento

Los bacilos tuberculosos sólo pueden ser destruidos durante la fase de replicación, cuando están metabólicamente activos. Sin embargo, *Mycobacterium tuberculosis* tiene capacidad para entrar en periodos de latencia con una actividad metabólica limitada<sup>3</sup>. Esto determina la coexistencia en un mismo individuo de diversas poblaciones bacilares intra y extracelulares, definidas por sus características de crecimiento y localización. El tratamiento debe mantenerse durante un tiempo prolongado para eliminar las diferentes poblaciones bacilares y evitar así la aparición de recidivas.

Habría una primera subpoblación constituida por bacterias extracelulares de rápido crecimiento, localizadas en las cavernas tuberculosas, en multiplicación activa al encontrarse en un ambiente aerobio, y con altos inóculos bacterianos ( $10^7$ - $10^9$ ). Sobre esta subpoblación actuarían los fármacos bactericidas (isoniazida, rifampicina, estreptomina) cuya acción sería máxima durante los primeros días del tratamiento. Una segunda subpoblación estaría localizada en el material caseoso donde el pH es neutro, pero el contenido de oxígeno es bajo, y que estaría la mayor parte del tiempo con una actividad metabólica muy reducida. Una tercera subpoblación sería predominantemente intracelular, sometida a un pH ácido, y con replicación muy esporádica. Finalmente, se ha postulado sobre la existencia de una cuarta subpoblación, que per-

manecería en latencia durante unos periodos tan largos que ningún fármaco podría erradicarla y que finalmente sería extinguida por las defensas del organismo. Los bacilos de la segunda y tercera población, al tener un crecimiento lento o intermitente, obligan a prolongar el tratamiento utilizando fármacos esterilizantes que eviten recidivas tardías. Los agentes más esterilizantes son la rifampicina y la pirazinamida. La actividad esterilizante de la rifampicina se ha mostrado eficaz durante todo el tratamiento. Sin embargo, no se han demostrado beneficios al prolongar la pirazinamida más de dos meses cuando se utilizan isoniazida y rifampicina los dos primeros meses<sup>1</sup>.

En resumen, el tratamiento de la tuberculosis tiene dos fases: a) una fase inicial o bactericida, con una duración de 2 meses, para conseguir la mejoría clínica y la rápida reducción de la población bacilar y b) una fase de mantenimiento o esterilización, que dura 4 meses o más para disminuir la carga bacilar en las poblaciones de multiplicación lenta de los macrófagos y lesiones caseosas. La asociación de isoniazida y rifampicina es la más bactericida y esterilizante de todas las combinaciones. Su administración durante 9 meses tiene una tasa de recidivas inferior al 3%. La reducción de esta pauta a 6 meses se asocia con recidivas a los dos años del 7 al 20%<sup>1</sup>. Sin embargo, la asociación de pirazinamida durante los dos primeros meses consigue tasas de curación del 98% con frecuencias de recidivas tardías inferiores al 2%<sup>4,5</sup>.

### Dosis única

La dosificación de los fármacos se debe realizar de acuerdo con el peso y la edad. Se han de administrar, siempre que sea posible, en ayunas, a primera hora de la mañana, y no ingerir ningún alimento hasta que no hayan pasado 15-30 minutos. La administración de todos los fármacos ha de ser simultánea y en una sola toma, ya que así no solamente se consiguen niveles séricos más eficaces, sino que además se facilita el cumplimiento y la supervisión de la medicación.

Sin embargo, la falta de presentaciones en suspensión de muchos fármacos antituberculosos dificulta el cumplimiento terapéutico en el niño. En nuestro país, la única suspensión oral disponible entre los fármacos de primera línea es la de rifampicina. Por tanto, muchas veces nos vemos obligados a administrar la medicación mezclando los fármacos con alimentos. La administración en ayunas es importante con la suspensión de rifampicina, ya que su absorción es más errática. En caso de mala tolerancia, podemos administrar este medicamento primero y dar el resto de la medicación con el desayuno al no verse demasiado alterada su biodisponibilidad. Únicamente debe evitarse disolver los comprimidos de isoniazida en líquidos azucarados debido a la inestabilidad de la mezcla. También puede optarse por administrar el tratamiento con una comida distinta del desayuno si así se consigue mejorar el cumplimiento<sup>6,7</sup>.

## FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS

Se clasifican, según su eficacia, tolerancia y toxicidad, en fármacos de primera y de segunda línea. Los de primera línea son isoniazida, rifampicina, pirazinamida y estreptomycin, fármacos bactericidas y de elección para el tratamiento de casos nuevos. También se incluye etambutol, que aunque sólo es bacteriostático, se usa con frecuencia junto a los de primera línea por su propiedad de prevenir resistencias. Los fármacos de segunda línea tienen una menor actividad antituberculosa y más efectos secundarios, por lo que deben utilizarse como alternativa en los casos de tuberculosis resistente a fármacos de primera línea y siempre por personal especializado. En las tablas 1 y 2 se resumen las presentaciones, dosis y efectos adversos de los fármacos de primera y segunda línea.

A continuación se exponen las características más importantes de los fármacos de primera línea.

### Isoniazida

Tiene acción bactericida y esterilizante, si bien esta última es menos intensa que la de rifampicina y pirazinamida. Por tanto, es muy activa sobre los bacilos en replicación activa, siendo su papel más limitado en las poblaciones que se replican lentamente, como las del caseum o las poblaciones latentes del interior de los macrófagos<sup>8</sup>. Tiene buena absorción oral y su pico sérico máximo se consigue al cabo de 1-2 horas de la ingesta. Se distribuye por todo el organismo, si bien su concentra-

ción en líquido cefalorraquídeo es superior cuando las meninges están inflamadas. Su efecto adverso más importante es la toxicidad hepática, que ocurre en un 10-15% de los pacientes y que suele manifestarse por un aumento asintomático de transaminasas, generalmente inferior a 3 veces el valor normal y que suele ser transitorio aunque no se suspenda la medicación<sup>2</sup>. El riesgo de hepatitis clínica es muy bajo (0,1%) antes de los 30 años, aunque se incrementa hasta el 4% en mayores de 65 años<sup>8</sup>. Se presenta con mayor frecuencia en las primeras semanas, pero puede aparecer en cualquier momento del tratamiento. La frecuencia y la gravedad de la lesión hepática aumentan en pacientes con antecedentes de hepatopatía y al utilizar dosis altas. Otro efecto secundario es la polineuritis periférica por déficit de piridoxina. Este efecto puede prevenirse con una dosis diaria de entre 10 y 50 mg/día de piridoxina. Los comprimidos de isoniazida comercializados en nuestro país llevan asociada piridoxina, por lo que no es necesario administrarla como medicación complementaria. Si es aconsejable en los pacientes con asociación de fármacos antituberculosos a dosis fijas, muchos de los cuales no están suplementados con esta vitamina. En estos casos debe administrarse diariamente 10 mg de piridoxina, especialmente en pacientes infectados por VIH, diabéticos, alcohólicos, malnutridos, o con insuficiencia renal crónica<sup>2</sup>. En cuanto a las interacciones medicamentosas, la isoniazida potencia la acción de hidantoína, disulfiram, carbamacepina, warfarina, y diacepam.

### Rifampicina

Tiene un potente efecto bactericida sobre los bacilos metabólicamente activos y una excelente acción esterilizante frente a las bacterias en estado de latencia en los focos necróticos y en el interior de los macrófagos<sup>8</sup>. Su absorción oral es rápida y buena; su pico máximo sérico se consigue al cabo de 2-4 horas de la ingesta. Su distribución es amplia. La penetración a través de las meninges es escasa, pero aumenta cuando están inflamadas. Se elimina por vía renal y biliar, pasando a líquidos orgánicos como orina, lágrimas y sudor, que adquieren un tinte anaranjado. En general, es un fármaco poco tóxico y bien tolerado. Entre los efectos adversos destacan los trastornos gastrointestinales y la afectación hepática (en menos del 1,2% de los pacientes)<sup>8</sup>. También desencadena reacciones de hipersensibilidad como fiebre, prurito, urticaria, vasculitis cutánea, eosinofilia, trombocitopenia, hemólisis o insuficiencia renal por nefritis intersticial<sup>2</sup>. Es un potente inductor enzimático, pudiendo disminuir las concentraciones séricas de otros fármacos administrados concomitantemente como anticonceptivos orales, corticoides, metadona, dicumarínicos, hipoglicemiantes orales, propranolol, digital, anticonvulsivantes, teofilina, ketoconazol, dapsona, ciclosporina, tacrólimus, barbitúricos, benzodiazepinas y fármacos antirretrovirales de las fami-

TABLA 1. Presentación y dosis de los fármacos antituberculosos de primera línea

Fármacos	Presentación	Regimen diario (dosis máxima)	Regimen bisemanal (dosis máxima)	Régimen trisemanal (dosis máxima)
Isoniazida	Comprimidos	5-10 mg/kg (300 mg)	20-30 mg/kg (900 mg)	20-30 mg/kg (600-900 mg)
	Viales			
Rifampicina	Suspensión	10-15 mg/kg (600 mg)	10-20 mg/kg (600 mg)	10-20 mg/kg (600 mg)
	Cápsulas			
	Comprimidos			
	Viales			
Pirazinamida	Comprimidos	25-30 mg/kg (2 g)	50 mg/kg (2 g)	50 mg/kg (2 g)
	Viales			
Estreptomycin	Viales	20-25 mg/kg (1 g)	25-30 mg/kg (1 g)	25-30 mg/kg (1 g)
Etambutol	Comprimidos	15-25 mg/kg (2,5 g)	50 mg/kg (2,5 g)	25-30 mg/kg (2,5 gr)

TABLA 2. Fármacos antituberculosos de segunda línea

Fármaco	Presentación	Dosis diaria (mg/kg/día)	Dosis diaria máxima (mg)	Toxicidad
Cicloserina <sup>1</sup>	Capsulas 250 mg	10-20 en 2 dosis	1 g	Psicosis, cambios de personalidad, convulsiones, rash
PAS	No comercializado Preparado como fórmula magistral	200-300 en 3-4 dosis	12 g	Hipersensibilidad, intolerancia gastrointestinal, hepatotoxicidad
Etionamida	No disponible en España	10-20 en 2-3 dosis	1 g	Hipersensibilidad, intolerancia gastrointestinal, hepatotoxicidad, hipotiroidismo
Protonamida <sup>1</sup>	Grageas 250 mg	10-20 en 1 dosis	1 g	Semejantes a etionamida pero mejor tolerada
Amikacina	Viales 500 mg 1 g	15 en 1 dosis	1 g	Oto y nefrotoxicidad
Capreomicina	Viales 1 g	15 en 1 dosis	1 g	Oto y nefrotoxicidad
Kanamicina	Viales 1 g	15 en 1 dosis	1 g	Oto y nefrotoxicidad
Ciprofloxacino	Suspensión 100 mg/ml Comprimidos 250 mg 500 mg 750 mg Viales 100-200-400 mg	20-30 en 2 dosis	1,5 g	Toxicidad osteoarticular, gastrointestinal, rash, cefalea
Levofloxacino	Comprimidos 500 mg Viales 500 mg	10 en 1 dosis	1 g	Toxicidad osteoarticular, gastrointestinal, rash, cefalea
Moxifloxacino	Comprimidos 400 mg	No dosis pediátrica Adultos 400mg/día	400 mg	Toxicidad osteoarticular, gastrointestinal, rash, cefalea
Linezolid	Suspensión 20 mg/ml Comprimidos 600 mg Viales 600 mg	30 en 2-3 dosis	1,2 g	Alteraciones gastrointestinales, trombopenia

<sup>1</sup>Disponibles a través de medicamentos extranjeros.

lias de los inhibidores de la proteasa y de la transcriptasa inversa no nucleósidos<sup>2</sup>.

### Pirazinamida

Es un derivado sintético de la nicotinamida con un potente efecto esterilizante sobre los bacilos tuberculosos latentes en el interior de los macrófagos<sup>8</sup>. La absorción intestinal es completa, consiguiendo el pico sérico a las 1-2 horas de la ingesta. Su distribución es buena. Atraviesa bien la barrera hemato-encefálica, incluso con meninges intactas. Se elimina por vía renal. Su principal efecto adverso es la hepatotoxicidad, que es dosis-dependiente, y rara si no se sobrepasa la dosis de 30 mg/kg/día<sup>2</sup>. Otros efectos adversos son alteraciones gastrointestinales, reacciones cutáneas de hipersensibilidad, fotosensibilidad, artralgias, e hiperuricemia por bloqueo de la secreción tu-

bular de uratos. La hiperuricemia suele ser leve y es un buen marcador de la ingesta del fármaco<sup>9</sup>.

### Estreptomina

Es un antibiótico aminoglucósido bactericida que interfiere en la síntesis proteica bloqueando la traducción del RNAm tanto en su inicio como en la incorporación de nuevos aminoácidos a la cadena polipeptídica<sup>8</sup>. Se administra vía intramuscular. Difunde por todos los tejidos, pero pasa con dificultad la barrera hemato-encefálica. Se elimina por vía renal. Su efecto adverso más importante es la alteración vestibular y auditiva por afectación de la rama vestibular del octavo par craneal. La toxicidad es dosis dependiente y se incrementa con la duración del tratamiento. También puede producir nefrotoxicidad aunque es poco frecuente. Otros efectos adversos son: reac-

ciones de hipersensibilidad, parestesias peribucales, anemia aplásica, agranulocitosis, y bloqueo neuromuscular<sup>2</sup>.

### Etambutol

Es un compuesto sintético que actúa como bacteriostático a las dosis habituales. Inhibe de forma específica la biosíntesis de la pared micobacteriana<sup>8</sup>. Es un fármaco bien tolerado y con buena absorción oral. Se distribuye ampliamente por los tejidos y atraviesa con dificultad la barrera hemato-encefálica incluso en presencia de meningitis. Se excreta por vía renal. Su mayor y más grave efecto adverso es la neuritis óptica. Puede ser uni o bilateral y se relaciona con la dosis y la duración del tratamiento. Las manifestaciones iniciales consisten en disminución de la agudeza visual, visión borrosa, escotoma central y pérdida de la visión para el color rojo-verde. Si no se retira el fármaco a tiempo puede producirse ceguera. El riesgo de toxicidad ocular aumenta en pacientes con insuficiencia renal. La toxicidad ocular secundaria a este fármaco en niños es similar a la observada en adultos<sup>10,11</sup>, aunque su aparición es poco frecuente cuando se utilizan dosis de 15-20 mg/kg/día<sup>12</sup>. Sin embargo, se han detectado alteraciones subclínicas mediante potenciales evocados visuales en niños con tratamientos prolongados<sup>13</sup>, por lo que debe utilizarse con precaución, sobre todo en lactantes. Otros efectos secundarios menos frecuentes son: hiperuricemia moderada, neuritis periférica, cuadros de hipersensibilidad cutánea y trastornos gastrointestinales<sup>2</sup>.

## RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS

### Tratamiento de elección

El tratamiento de elección de la tuberculosis pulmonar consiste en la asociación de isoniazida (5-10 mg/kg, máximo 300 mg), rifampicina (10-15 mg/kg, máximo 600 mg) y pirazinamida (25-30 mg/kg, máximo 2 g) durante 2 meses continuando con isoniazida y rifampicina a las mismas dosis durante cuatro meses más<sup>7,14-17</sup>. La fase de mantenimiento con isoniazida y rifampicina debe ampliarse a un mínimo de 7 meses en la tuberculosis miliar,

menígea u osteoarticular, en las formas cavitadas extensas y en el inmunodeprimido. La inclusión de un cuarto fármaco en las recomendaciones de tratamiento<sup>18</sup> surgió por el aumento de tuberculosis resistente a isoniazida en la ciudad de Nueva York a principios de la década de los 90. En los niños puede utilizarse etambutol (15-20 mg/kg/día) o estreptomina (15-25 mg/kg/día) como cuarto fármaco en las siguientes circunstancias: a) cuando el niño sea originario o conviva con un inmigrante procedente de países con porcentajes de resistencia a isoniazida superior al 4%; b) cuando el caso índice sea fármaco resistente o sospechoso de serlo (infección por VIH, ADVP, alcohólico, preso, historia de tratamiento antituberculoso previo, sospecha de mal cumplimiento terapéutico con el régimen actual, persistencia de baciloscopia o cultivo positivo tras dos meses de tratamiento antituberculoso); c) en las formas clínicas importantes, como las diseminaciones miliares o la meningitis<sup>19,20</sup>. Los países de origen de los inmigrantes a nuestro país con tasas de resistencia a isoniazida más altas son Ecuador, Colombia, Perú, Paquistán, China, Filipinas y los del este de Europa. Habitualmente el cuarto fármaco se mantiene hasta que se conoce a sensibilidad de *M. tuberculosis* en el niño o en el caso índice.

La presentación radiológica de la tuberculosis en el niño suele ser en forma de adenopatías hiliares o mediastínicas, ocasionalmente asociadas a infiltrados neumónicos y sin cavitación (excepto en adolescentes con tuberculosis postprimarias)<sup>21,22</sup>. Las adenopatías tienen una menor carga bacilar ( $10^5$ - $10^6$ ) que las lesiones cavitadas del adulto ( $10^8$ - $10^9$ ), por lo que los fallos de tratamiento, las recaídas y el desarrollo de resistencias secundarias son mucho menos frecuentes<sup>1</sup>. Por este motivo, algunos autores recomiendan la asociación de isoniazida y rifampicina durante 6 meses en el tratamiento de la adenopatía tuberculosa aislada en el niño<sup>16,19</sup>, aunque no hay estudios amplios que avalen esta pauta y en el adulto se asocia con mayor posibilidad de recaídas<sup>1</sup>.

Existen combinaciones galénicas de fármacos antituberculosos a dosis fijas (isoniazida-rifampicina o isoniazida-rifampicina-pirazinamida o isoniazida-rifampicina-pirazinamida-etambutol) que mejoran el cumplimiento y evitan el desarrollo de resistencias. Su biodisponibilidad es similar a la de las mismas dosis de los fármacos administradas por separado<sup>2</sup>. Sin embargo, las dosis están ajustadas para el adulto y solo pueden emplearse en niños con peso superior a 30 kg y adolescentes. En la tabla 3 se expone la composición de las formulaciones comercializadas en España.

Ocasionalmente, y sobre todo en fases iniciales, el paciente no tolera la medicación oral. Los medicamentos con posibilidad de administración parenteral son isoniazida, rifampicina, aminoglucósidos (estreptomina, amikacina, kanamicina, capreomicina) y algunas quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino).

TABLA 3. Asociaciones fijas de fármacos antituberculosos

	Isoniazida (mg)	Rifampicina (mg)	Pirazinamida (mg)	Etambutol (mg)
Rifinah®	150	300	—	—
Rimactazid®	150	300	—	—
Tisobrif® <sup>1</sup>	300	600	—	—
Rifater®	50	120	300	—
Rimcure®	75	150	400	—
Rimstar®	75	150	400	275

<sup>1</sup>Asocia piridoxina 50 mg.

### **Pautas intermitentes**

La obtención de picos séricos elevados sumada al efecto postantibiótico de algunos fármacos, consigue frenar el crecimiento de los bacilos durante largos periodos de tiempo, lo cual posibilita alargar la frecuencia de administración. Diversos ensayos clínicos han demostrado que la utilización intermitente de antibióticos mejora el cumplimiento terapéutico y no afecta la eficacia si se administra en la fase de mantenimiento<sup>1,2</sup>. La pauta recomendada en niños es la diaria, aunque en casos individualizados el tratamiento se puede realizar con igual eficacia administrando los fármacos dos o tres veces por semana<sup>23</sup>. Esta pauta debe iniciarse a partir de como mínimo la segunda semana de tratamiento y utilizando siempre la terapia directamente observada (TDO)<sup>5,16</sup>. No se recomienda en pacientes con inmunodepresión grave, si hay resistencias farmacológicas o si se ha optado por no emplear la pirazinamida como pauta de inicio en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar adenopática. Las pautas de tratamiento se exponen en la tabla 1.

### **Empleo de corticoides**

Los corticoides se usan en diferentes formas de tuberculosis para ayudar a disminuir la reacción inflamatoria que, en ocasiones, es la causa fundamental de los síntomas. Siempre deben utilizarse junto con la medicación antituberculosa. Las dosis usadas son 1-2 mg/kg/día de prednisona (máximo 60 mg/día) o 0,3-0,6 mg/kg/día de dexametasona. Suelen mantenerse 2 o 3 semanas, con retirada progresiva en 4 semanas. Las indicaciones habituales para el uso de corticoides son: a) adenopatías hiliares que causen compresión de la vía aérea con enfisema o atelectasia; b) tuberculosis endobronquial; c) derrame pleural con repercusión sobre la función respiratoria; d) tuberculosis miliar con insuficiencia respiratoria; e) tuberculosis abdominal; f) meningitis; g) pericarditis<sup>14</sup>.

## **TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EN SITUACIONES ESPECIALES**

### **Tratamiento de la tuberculosis en el neonato y el lactante**

Se realizará con los mismos fármacos y durante el mismo tiempo que en niños mayores, evitando las pautas intermitentes. No debe emplearse el etambutol porque los lactantes no pueden expresar cambios en la agudeza visual o en la distinción de colores, aunque puede administrarse a dosis bajas (15 mg/kg/día) si no hay otra alternativa terapéutica. Tampoco se utilizarán las quinolonas por su daño potencial sobre el cartílago de crecimiento, excepto en caso de tuberculosis multirresistente. Si se utilizan aminoglucósidos se recomienda monitorizar sus niveles séricos para evitar nefro y ototoxicidad. Debe realizarse un estrecho seguimiento clínico y es recomendable la obtención de controles analíticos cada

2 meses hasta el final del tratamiento, ya que los síntomas de toxicidad hepática son difíciles de distinguir de los de intolerancia o infección gastrointestinal en este grupo de edad.

### **Tratamiento de la tuberculosis asociada a hepatopatía**

A pesar de la potencial hepatotoxicidad de los principales fármacos antituberculosos, los pacientes con hepatopatía previa se pueden tratar con la misma pauta que el resto de los niños<sup>15</sup>. En estos pacientes es necesario un control rutinario y cuidadoso de la función hepática, especialmente durante los dos primeros meses, puesto que la frecuencia y las consecuencias de una posible toxicidad son más altas. Se aconseja control semanal las dos primeras semanas, bisemanal los 2 meses siguientes y mensual hasta el final del tratamiento<sup>15</sup>.

### **Tratamiento de la tuberculosis en pacientes con nefropatía**

La eliminación de isoniazida y la rifampicina se afecta muy poco por la alteración en la función renal, y se pueden utilizar a las dosis habituales<sup>15</sup>. Existe escasa información sobre el empleo de pirazinamida en pacientes con insuficiencia renal, aunque se recomienda reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal severa<sup>2</sup>. La utilización de aminoglucósidos requiere ajustar la dosis y controlar los niveles séricos. Muchos autores consideran a la amikacina como el aminoglucósido de elección en estos pacientes<sup>8</sup>, ya que tiene mayor actividad y la determinación de sus niveles está más extendida que la de estreptomina, kanamicina o capreomicina. El etambutol se elimina en gran parte por vía renal. Debido a que su actividad antituberculosa es inferior a la de estreptomina o amikacina, y su riesgo potencial de toxicidad en caso de sobredosificación es mayor, es preferible utilizar aminoglucósidos en caso de que se requiera un cuarto fármaco<sup>2</sup>. Si no se puede evitar su utilización, sería conveniente monitorizar sus niveles séricos y reducir las dosis según el grado de insuficiencia renal, realizando además controles oftalmológicos de forma periódica.

### **Tratamiento en los pacientes con trasplante de órgano sólido**

La tuberculosis en el paciente transplantado es más frecuente que en la población general y tiene una considerable morbi-mortalidad. El diagnóstico y tratamiento debe realizarse lo antes posible. Sin embargo, el manejo de estos pacientes es complicado debido a las interacciones entre la medicación antituberculosa y la inmunosupresora<sup>24</sup>. La rifampicina aumenta el aclaramiento de los inhibidores de la calcineurina, la ciclosporina y el tacrolimus, disminuyendo mucho sus niveles séricos. Esto obliga a una monitorización muy estrecha de los niveles de estos fármacos inmunosupresores, aumentando su

concentración para evitar el riesgo de rechazo agudo<sup>24</sup>. El riesgo de hepatotoxicidad es también muy alto<sup>25</sup>, especialmente en el trasplante hepático y en las pautas que emplean 4 fármacos de inicio. La duración del tratamiento no debe ser inferior a 9-12 meses, porque las pautas cortas se asocian a una mayor mortalidad<sup>24</sup>.

### Tratamiento del niño infectado por VIH

Se desconoce el tratamiento óptimo. La Academia Americana recomienda tratamiento inicial con cuatro fármacos (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y estreptomina o etambutol) hasta los dos meses o hasta conocer el estudio de sensibilidades, continuando con los dos primeros hasta completar 9 meses<sup>16</sup>. Sin embargo, otros autores recomiendan el tratamiento habitual con pautas cortas de 6 meses<sup>26,27</sup>. La rifampicina es un potente inductor del citocromo P-450, por lo que existen interacciones entre este fármaco y los inhibidores de las proteasas y los no análogos de nucleósidos (efavirenz y nevirapina)<sup>2,26</sup>. En los pacientes tratados con inhibidores de proteasas se recomienda evitar el tratamiento con rifamicinas o tratar con rifabutina en lugar de rifampicina, ya que presenta un efecto inductor sobre el citocromo menor<sup>26</sup>. En los pacientes que reciben tratamiento con no-análogos se recomienda aumentar las dosis de estos últimos<sup>1</sup>, aunque la experiencia es muy limitada en niños.

### Tratamiento de la enfermedad por *Mycobacterium bovis*

*M. bovis* es resistente a la pirazinamida. Los aislamientos multiresistentes son muy raros, apareciendo en pacientes con infección VIH severamente inmunodeprimidos<sup>28</sup>. El tratamiento debe realizarse con tres o cuatro fármacos inicialmente (isoniazida, rifampicina, etambutol y/o estreptomina), continuando con los dos primeros hasta completar 9-12 meses<sup>16,28</sup>.

## SEGUIMIENTO DEL NIÑO CON TUBERCULOSIS

### Control del tratamiento

Los controles periódicos son obligados para asegurar el correcto cumplimiento, detectar precozmente la aparición de efectos secundarios o interacciones medicamentosas, y comprobar la eficacia del tratamiento.

En la tuberculosis pediátrica es imprescindible conseguir la colaboración de los responsables del niño y evitar los errores en la medicación, usando para conseguirla la estimulación y la educación sanitaria constante del paciente y sus familiares, ya que el abandono, la toma irregular de la medicación y los errores en la posología son las causas principales del fracaso terapéutico. Se debe realizar un estrecho seguimiento clínico, con visitas mensuales para valorar la evolución de la enfermedad. Los síntomas clínicos suelen desaparecer con rapidez una vez

iniciado el tratamiento. Sin embargo, no es infrecuente que la fiebre se mantenga durante 2 o 3 semanas a pesar de un tratamiento correcto<sup>21</sup>.

La Academia Americana de Pediatría y la Sociedad Americana de Enfermedades del Tórax recomiendan el TDO para todos los niños, independientemente de su régimen terapéutico<sup>7,16</sup>. Sin embargo, una reciente revisión de la Cochrane no ha encontrado mejores resultados con la TDO que con otras formas de administrar el tratamiento<sup>29</sup>. Además, esta estrategia es muy difícil de implementar en nuestro medio, por lo que debe reservarse para los niños con sospecha de incumplimiento, para aquellos con pautas de tratamiento de 2 o 3 veces por semana y para los casos con tuberculosis resistente a fármacos.

El incumplimiento terapéutico siempre debe sospecharse como primera posibilidad en aquellos niños con mala evolución clínica. En estos casos es aconsejable controlar la prescripción mediante la detección, sin previo aviso, de fármacos en la orina, para lo cual es suficiente, generalmente, con la observación de su color anaranjado, debido a la rifampicina o con la demostración de la presencia de metabolitos de isoniazida. La hiperuricemia producida por la pirazinamida, presente en la mayoría de casos, es otro buen indicador de la ingesta del tratamiento<sup>9</sup>. En caso de sospecha de no cumplimiento se debe recurrir a un tratamiento directamente observado o ingresar al niño para dar los fármacos de forma controlada en el hospital y vigilar su evolución clínica. Si ésta no es satisfactoria se deben tomar nuevas muestras de jugo gástrico para descartar resistencias.

### Controles radiológicos

Se recomienda la realización de radiografía de tórax al diagnóstico, a los 2 meses y al finalizar el tratamiento<sup>19</sup>. Desde un punto de vista radiológico, la regresión de las lesiones es progresiva, pero lenta. Un hecho habitual es el empeoramiento de la imagen radiológica a pesar de la buena evolución clínica en los primeros meses de tratamiento ocasionada por la respuesta inflamatoria ante la destrucción masiva de las micobacterias<sup>16</sup>. Además, más de la mitad de los pacientes pueden no haber normalizado la radiografía de tórax al finalizar el tratamiento, sin que esto signifique una mala respuesta terapéutica<sup>5</sup>. Las adenopatías hiliares pueden persistir durante años o calcificarse con la evolución<sup>7,30</sup>. Por tanto, si el paciente está asintomático, la persistencia de la imagen radiológica a los 6 meses no es indicación de prolongar el tratamiento<sup>16</sup>.

### Controles analíticos

Debido a la escasa toxicidad de los fármacos antituberculosos en los niños, no es necesario realizar un seguimiento analítico riguroso, aunque es conveniente en los lactantes, en aquellos casos con patología previa que pueda agravar los efectos secundarios, en los casos con mala evolución clínica, en caso de enfermedad grave

(meningitis o diseminación miliar), si el paciente está tomando fármacos potencialmente hepatotóxicos (como antiépilépticos) o si aparece algún signo o síntoma sugerente de toxicidad<sup>30</sup>. Antes de iniciar el tratamiento antituberculoso es conveniente la realización de un hemograma y una determinación de enzimas hepáticas, bilirrubina, fosfatasa alcalina, ácido úrico y creatinina. Si se va a utilizar tratamiento con etambutol debe examinarse la agudeza visual y la capacidad de percepción de los colores, repitiendo los controles cada 1-2 meses.

### Controles bacteriológicos

El estudio bacteriológico para el aislamiento de *M. tuberculosis* en jugo gástrico debe realizarse a todos los niños con sospecha de enfermedad tuberculosa. Si la bacteriología es positiva al diagnóstico, se repetirá a los 2 meses del inicio del tratamiento. Si persiste positiva se repetirá mensualmente hasta que se negativice<sup>14</sup>. En los adolescentes con formas cavitadas se obtendrán esputos mensualmente a partir del segundo mes de tratamiento, hasta conseguir dos negativos. Si ha sido sometido a aislamiento, la recomendación para levantarlo incluye la disponibilidad de tres baciloscopias semanales negativas<sup>7</sup>. El niño más pequeño no suele ser bacilífero, por lo que puede incorporarse al colegio cuando complete dos semanas de tratamiento antituberculoso.

Actualmente se recomienda la realización de estudios de sensibilidad antibiótica a los fármacos de primera línea en todos aislamientos de *M. tuberculosis*<sup>16</sup>. Los estudios de sensibilidad a los fármacos de segunda línea se realizarán a los pacientes con tratamientos previos, contacto con pacientes con cepas resistentes y aquellos con cultivos positivos a los tres meses de tratamiento<sup>1</sup>. Si no se consigue obtener un cultivo positivo en el niño, es fundamental investigar la sensibilidad obtenida en los cultivos del adulto considerado como caso índice<sup>16</sup>.

Según la Academia Americana de Pediatría, la realización de serología frente al VIH debería realizarse todos los niños con enfermedad tuberculosa<sup>16</sup>. En nuestro medio es obligada si la madre o el caso índice tienen factores de riesgo de infección (ADVP, prisión, prostitución), en caso de contagio por una cepa resistente y en adolescentes.

### Control de efectos adversos

Al inicio del tratamiento se advertirá a los padres sobre las reacciones adversas de los diferentes fármacos y mensualmente se les interrogará sobre la aparición de efectos secundarios. La reacción adversa más frecuente es la hepatotoxicidad. Se sospechará cuando haya síntomas clínicos (nauseas, vómitos, dolor abdominal, astenia, anorexia, ictericia) y se confirmará por el aumento de GOT y GPT por encima de tres veces sus valores normales (o más de 5 veces si no hay clínica)<sup>2,17</sup>. En estos casos se suspenderán todos los fármacos durante una semana y se

repetirán exámenes enzimáticos. Si son normales, se reiniciará el tratamiento de forma secuencial y se volverán a realizar controles a la semana<sup>2</sup>. En caso de persistencia o reaparición de la sintomatología clínica o de las alteraciones analíticas se suspenderá el tratamiento, prosiguiendo con una combinación de fármacos menos hepatotóxica. Las pautas más empleadas son la asociación de rifampicina, pirazinamida y etambutol durante 6 meses o la combinación de rifampicina más etambutol durante 12 meses, asociando estreptomycinina o una fluorquinolona los dos primeros meses<sup>7,31</sup>. Si persiste la toxicidad hepática con estas pautas, debe emplearse una combinación de al menos tres fármacos no hepatotóxicos como el etambutol, los aminoglucósidos (estreptomycinina o amikacina), las fluorquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino o moxifloxacino) y otros fármacos de segunda línea como PAS, linezolid o cicloserina, aunque el tratamiento debe prolongarse al menos 18 meses.

### Interrupciones del tratamiento

El tratamiento de la tuberculosis consiste en 8 semanas (o 56 dosis) de isoniazida, rifampicina y pirazinamida, seguido de 18 semanas (o 126 dosis) de isoniazida y rifampicina. Si se produce una interrupción terapéutica en los primeros dos meses del tratamiento, debe iniciarse desde el principio si la interrupción ha sido superior a 14 días. Si la interrupción es inferior deben completarse las 56 dosis de tratamiento inicial. Si la interrupción se produce en la fase de mantenimiento y el paciente ha recibido más del 80% de las dosis previstas y está clínica y radiológicamente bien, puede suspenderse el tratamiento. En caso de haber recibido menos del 80% de las dosis previstas, el tratamiento debe iniciarse desde el principio si la interrupción ha sido superior a 3 meses. En caso contrario se continuará el régimen de mantenimiento hasta completar las 126 dosis<sup>17</sup>.

### RESISTENCIA AL TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO

Además de la resistencia natural, existen otros dos tipos de resistencia que deben de tenerse en cuenta al planear una pauta de tratamiento, la resistencia primaria y la adquirida o secundaria.

La resistencia primaria es la que se presenta en pacientes que nunca han estado expuestos anteriormente a fármacos antituberculosos. Es la más frecuente en niños, y se debe a la transmisión de bacilos resistentes desde un adulto de su entorno. Los fármacos con más resistencias primarias son la isoniazida y la estreptomycinina<sup>1</sup>.

La resistencia secundaria o adquirida es la que aparece en pacientes que han recibido tratamiento previo durante un mes o más y es el producto de un tratamiento incorrecto. Cuando se indica un tratamiento asociando dos fármacos a un paciente que ya tiene resistencia a uno de ellos, se seleccionan los bacilos mutantes naturalmente resistentes al fármaco activo, y esto permitirá que se mul-

TABLA 4. Resistencia a fármacos antituberculosos

Resistencia	Pauta recomendada
Isoniazida (± estreptomycin)	Rifampicina + Pirazinamida <sup>1</sup> + Etambutol 6 meses <sup>2</sup>
Rifampicina	Isoniazida + Pirazinamida + Etambutol 2 meses Isoniazida + Etambutol hasta completar 12 meses
Pirazinamida	Isoniazida + Rifampicina + Etambutol 2 meses Isoniazida + Rifampicina hasta completar 9 meses
Isoniazida + Rifampicina (± estreptomycin)	Pirazinamida + Etambutol + Fluorquinolona + Aminoglucósido <sup>3</sup> durante 12-18 meses <sup>4</sup>
Isoniazida + Rifampicina + Pirazinamida o Etambutol	Pirazinamida o Etambutol (el que sea sensible) + Fluorquinolona + Aminoglucósido + Uno o dos agentes alternativos <sup>5</sup> durante 18-24 meses

<sup>1</sup>La inclusión de pirazinamida durante todo el tratamiento ha conseguido mejores resultados que suspenderla a los 2 m y ampliar el tratamiento con R + E a 9-12 m.

<sup>2</sup>Puede añadirse una fluorquinolona durante los 2 primeros meses si la afectación es importante.

<sup>3</sup>Emplear estreptomycin si la cepa es sensible. Si resistente, usar amikacina. Pueden darse en pautas de 3 veces/semana después de los 2-3 primeros meses.

<sup>4</sup>Doce meses solo en formas adenopáticas.

<sup>5</sup>Agentes alternativos: etionamida (o protonamida), PAS, cicloserina, linezolid.

tipliquen libremente y pasen a constituir una nueva población, ahora resistente a los dos fármacos<sup>1</sup>.

Para evitar la selección de resistencias, hay que asegurar el cumplimiento terapéutico y añadir etambutol al tratamiento inicial si la resistencia primaria a isoniazida en la población supera el 4%<sup>32</sup>. Afortunadamente, el porcentaje de resistencia a isoniazida en nuestro medio se sitúa en el 3,3%, aunque alcanza el 6,6% en la población inmigrante y alrededor del 7% en la población infectada por el VIH<sup>33</sup>. Por tanto, la posibilidad de infección por cepas resistentes debe sospecharse en niños inmigrantes o en contacto con población inmigrante procedente de países con altas tasas de resistencia, en niños en contacto con adultos infectados por el VIH<sup>34</sup> y en los niños con mala evolución clínica o cultivos positivos persistentes tras al menos 2 meses de tratamiento antituberculoso<sup>35</sup>. Cuando hay una respuesta bacteriológica inicial, seguida de un fallo bacteriológico durante el tratamiento lo más probable es que hayan aparecido resistencias adquiridas por mal cumplimiento terapéutico.

### Manejo de la tuberculosis resistente

Si un niño no responde al tratamiento prescrito y carecemos del estudio de sensibilidades de *M. tuberculosis* en el paciente o en el caso índice, debemos recoger nuevos cultivos y hospitalizarlo o incluirle en un programa de TDO para asegurar el cumplimiento. Una vez establecido que el paciente no responde realmente al tratamien-

to, se impone una cuidadosa valoración de cada caso. Se debe realizar una historia detallada de los fármacos que ha tomado previamente, incluyendo las dosis y la duración del tratamiento. Después debemos comenzar con una nueva pauta de tratamiento que incluya al menos 3 fármacos que nunca haya recibido antes y que no tengan resistencia cruzada con los anteriores. Un principio fundamental es no añadir nunca un nuevo fármaco a una asociación ya inefectiva, porque está destinado al fracaso después de una mejoría transitoria y agravaría el pronóstico del paciente con una nueva resistencia<sup>1</sup>. El nuevo tratamiento debe mantenerse hasta conocer el estudio de sensibilidad de la cepa del niño o del caso índice. Una vez conocido, deben seguirse las recomendaciones que se exponen en la tabla 4.

### Multiresistencia

Un problema emergente en el tratamiento de la tuberculosis es la aparición de cepas multiresistentes, definidas como aquellas con resistencia al menos a isoniazida y rifampicina. En España, según datos de la OMS, el 1,2% de los nuevos casos de tuberculosis en el año 2004 fueron multiresistentes<sup>36</sup>, aunque la experiencia en pediatría es muy limitada<sup>37,38</sup>. El tratamiento de la tuberculosis multiresistente en el niño se ve dificultado por la ausencia de ensayos clínicos que determinen la eficacia y toxicidad de fármacos de segunda línea, los regímenes terapéuticos y la duración adecuada de los mismos<sup>32,39</sup>. La aparición de cepas multiresistentes obliga a sustituir la isoniazida y rifampicina por otros fármacos de menor eficacia, debiendo utilizar pautas que incluyan al menos 4 fármacos con sensibilidad comprobada para la cepa aislada, dos de los cuales deben tener actividad bactericida<sup>16,32</sup>. Estos tratamientos deben mantenerse de forma prolongada, aumentando por tanto la aparición de efectos secundarios e incrementando los costes. La ausencia de presentaciones pediátricas, así como de datos sobre la seguridad de algunos medicamentos en tratamientos prolongados dificulta la elección de la pauta terapéutica. Si no se han utilizado previamente, los primeros en incluirse por su actividad y su mayor experiencia en pediatría deben ser la pirazinamida, el etambutol y la estreptomycin. Otros fármacos muy utilizados por su actividad bactericida son la amikacina y las quinolonas. La amikacina no presenta resistencia cruzada con la estreptomycin y en adultos se utiliza con frecuencia durante los primeros 4-6 meses de tratamiento<sup>1</sup>. Sin embargo, no es recomendable su asociación con estreptomycin debido a la intolerancia y a la asociación de efectos secundarios. Las quinolonas pueden tener efectos secundarios musculoesqueléticos, aunque en general son poco frecuentes, leves y transitorios y suelen aparecer en las primeras semanas de tratamiento<sup>40</sup>. Se han utilizado en niños con tuberculosis multiresistente durante periodos prolongados sin presentar efectos adversos<sup>35,39</sup>. Por estos motivos, debemos consi-

derarlas como un pilar fundamental en el tratamiento, siendo el principal fármaco bactericida de segunda elección de administración oral<sup>39</sup>. Las nuevas quinolonas como moxifloxacin y levofloxacin tienen mayor actividad bactericida por lo que deben ser de elección en estos casos, aunque su experiencia en niños es aún muy limitada. Otros fármacos de segunda línea que pueden emplearse en caso necesario son cicloserina, etionamida (o protonamida), ácido paraaminosalicílico (PAS), clofacimina, claritromicina, tiacetazona o amoxicilina clavulánico, que al presentar efectos secundarios gastrointestinales con mayor frecuencia, son peor tolerados. El linezolid es un nuevo fármaco con acción bactericida demostrada in vitro<sup>32</sup> y utilizado actualmente en el tratamiento de adultos con tuberculosis resistente, aunque hay poca experiencia en niños.

La duración del tratamiento en la tuberculosis multirresistente representa otra cuestión controvertida. En adultos se recomienda mantener el tratamiento entre 18 y 24 meses tras la negatividad de cultivos<sup>41</sup>. En niños no existe una duración establecida, aunque la mayor parte de los autores recomiendan igualmente la utilización de pautas prolongadas de entre 18 y 24 meses<sup>32,42</sup>. Para asegurar la adherencia al tratamiento se recomienda realizar siempre terapia directamente observada (DOT)<sup>16</sup>. De esta manera, mejoraremos el pronóstico y evitaremos la aparición de nuevas resistencias. Igualmente, la existencia de personal especializado y con experiencia responsable del seguimiento de estos pacientes, favorecerá la vigilancia de aparición de efectos secundarios<sup>39</sup>. Las pautas intermitentes no son recomendables, excepto para los fármacos inyectables tras 2 o 3 meses de aplicación diaria.

El papel de la cirugía en la tuberculosis multirresistente no está bien definido. En general, debe reservarse para pacientes que fracasan tras la administración de varios meses de tratamiento médico intensivo, con resistencia a fármacos muy extensa y enfermedad suficientemente localizada para que la mayoría de las lesiones puedan ser resecaadas con expectativas de una adecuada capacidad cardiopulmonar post cirugía<sup>1</sup>. Se recomienda mantener el tratamiento médico durante uno o dos años tras la cirugía para evitar recidivas.

## BIBLIOGRAFÍA

- Fortún J, Martín P, Navas E. Tratamiento de las infecciones por micobacterias. En: García-Rodríguez JA, editor. Antimicrobianos en Medicina. 2.<sup>a</sup> ed. Barcelona: Sociedad Española de Quimioterapia y Prous Science, S.A.; 2006. p. 607-20.
- Aguado JM, Rufí G, García-Rodríguez JF, Solera J, Moreno S. Tuberculosis pulmonar. En: Aguado JM, Almirante B, Fortún J, editores. Protocolos Clínicos de la Sociedad Española de Microbiología y Enfermedades Infecciosas (SEIMC). Sociedad Española de Microbiología y Enfermedades Infecciosas (SEIMC) 2006. p. 3-16.
- Wayne LG. Dormancy of *Mycobacterium tuberculosis* and latency of disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1994; 13:908-14.
- Sánchez-Albisua I, Baquero-Artigao F, del Castillo F, Borque C, García-Miguel MJ, Vidal ML. Twenty years of pulmonary tuberculosis in children: what has changed?. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:49-53.
- Al-Dossary FS, Ong LT, Correa AG, Starke JR. Treatment of childhood tuberculosis with a six month directly observed regimen of only two weeks of daily therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:91-7.
- Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:624-32.
- American Thoracic Society, CDC, and Infectious Disease Society of America. Treatment of tuberculosis. Recommendation and reports. *MMWR*. 2003;52:1-77.
- Coll P. Fármacos con actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:299-308.
- Sánchez-Albisua I, Vidal ML, Joya-Verde G, del Castillo F, de José MI, García-Hortelano J. Tolerance of pyrazinamide in short course chemotherapy for pulmonary tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:760-3.
- Graham SM, Daly HM, Banerjee A, Salaniponi FM, Harries AD. Ethambutol in tuberculosis: time to reconsider?. *Arch Dis Child*. 1998;79:274-8.
- Trebucq A. Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children? A review of the literature. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1997;1:1-5.
- Donald PR, Maher D, Maritz JS, Qazi S. Ethambutol dosage for the treatment of children: literature review and recommendations. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10:1328-30.
- Mendez-Echevarria A, Baquero-Artigao F, García-Miguel MJ, Pascual SI, Velazquez R, del Castillo F. Visual evoked responses in children with tuberculosis treated with ethambutol. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:92-3.
- Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Grupo de Trabajo "Tuberculosis Infantil". Protocolo del tratamiento de la tuberculosis infantil. *An Esp Pediatr*. 1998;48:89-97.
- Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax*. 1998;53:536-48.
- American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Pickering LK, ed. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 27<sup>th</sup> ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2006. p. 678-98.
- Grupo de trabajo de tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños. *An Pediatr (Barc)* 2007 (en prensa).
- Frieden TR, Sterling T, Pablos-Méndez A, Kilburn JO, Cauthen GM, Dooley SW. The emergence of drug-resistant tuberculosis in New York city. *N Engl J Med*. 1993;328:521-6.
- Jacobs RF, Starke JR. *Mycobacterium tuberculosis*. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Churchill Livingstone, Inc, 2003. p. 791-810.
- Starke JR. Tuberculosis. En: Gershon AA, Hotez PJ, Katz, editores. *Krugman's infectious diseases of children*, 11<sup>th</sup> edition. Mosby, Inc. Philadelphia 2004. p. 731-67.
- Baquero-Artigao F, García-Miguel MJ. Tuberculosis. *Bol Pediatr*. 2002;42:131-40.
- Vidal ML, de la Vega F, Baquero-Artigao F, García-Miguel MJ, Borque C, del Castillo F. Tuberculosis cavitaria en la edad pediátrica. *An Esp Ped*. 1997;47:531-4.

23. Te Water Naude JM, Donald PR, Hussey GD, Kibel MA, Louw A, Perkins DR and Schaaf HS. Twice weekly vs. Daily chemotherapy for childhood tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:405-10.
24. Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J, Torre-Cisneros J, Blanes M, Rufi G, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver and heart transplant recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group, GESITRA. *Transplantation.* 1997;63:1278-86.
25. Verma A, Dhawan A, Wade JJ, Lim WH, Ruiz G, Price JF, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:625-30.
26. Swaminathan S. Tuberculosis in HIV-infected children. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5:225-30.
27. Stop TB Partnership Childhood TB Subgroup. Chapter 3: management of TB in the HIV-infected child. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10:1331-6.
28. LoBue PA, Moser KS. Treatment of Mycobacterium bovis infected tuberculosis patients: San Diego, California, United States, 1994-2003. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9:333-8.
29. Volmink, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;19:CD003343. 18:272-91.
30. Loeffler AM. Pediatric tuberculosis. *Semin Respir Infect.* 2003; 18:272-91.
31. Myers JP. New recommendations for the treatment of tuberculosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2005;18:133-40.
32. Smith KC, Seaworth BJ. Drug-resistant tuberculosis: controversies and challenges in pediatrics. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2005;3:995-1010.
33. Grupo de trabajo de los talleres de 2001 y 2002 de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. *Prevención y control de las tuberculosis importadas. Med Clin (Barc).* 2003;121: 549-62.
34. Grupo de Estudio de Tuberculosis Resistente de Madrid. Estudio transversal multihospitalario de tuberculosis y resistencias en Madrid (octubre 1993-abril 1994). *Med Clin (Barc).* 1996; 106:1-6.
35. Shaaf HS, Shean K, Donald PR. Culture confirmed multidrug resistant tuberculosis: diagnostic delay, clinical features, and outcome. *Arch Dis Child.* 2003;88:1106-11.
36. [www.who.int/GlobalAtlas/predefinedReports/TB/PDF\\_Files/ES\\_2004\\_Brief.pdf](http://www.who.int/GlobalAtlas/predefinedReports/TB/PDF_Files/ES_2004_Brief.pdf)
37. Gómez-Pastrana Durán, López Prieto MD, Ortiz Tardío J. Tuberculosis pulmonar multirresistente en un preescolar. *Arch Bronconeumol.* 1999;35:413-4.
38. Baquero-Artigao F, García-Miguel MJ, Merino R, García-Consegra J, del Castillo F. Multidrug-resistant tuberculosis of the ankle: case report. *Foot Ankle Int.* 2006;27:642-4.
39. Drobac PC, Mukherjee JS, Joseph JK, Mitnick C, Furin JJ, Del Castillo, H et al. Community-Based Therapy for children with multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatrics.* 2006;117:2022-9.
40. Chalumeau M, Tonnelier S, D'Athis P, Treluyer J.M, Gendrel D, Breart G, et al. Fluoroquinolone safety in pediatric patients: a prospective, multicenter, comparative cohort study in France. *Pediatrics.* 2003;111:714-9.
41. De Arriba JJ, Solera J. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis multirresistente. *Rev Clin Esp.* 2002;202:335-8.
42. Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselning PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics.* 2002;109:765-71.