

Reunión de Primavera de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Enfermedades infecciosas Emergentes y Reemergentes en Pediatría

PALENCIA, 19 Y 20 DE ABRIL DE 2002

**MESA REDONDA:
“ENFERMEDADES INFECCIOSAS EMERGENTES
Y REEMERGENTES EN PEDIATRÍA”**

TUBERCULOSIS

Fernando Baquero-Artigao, María Jesús García Miguel
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Infantil La Paz. Madrid

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis constituye un grave problema de salud pública. Según datos de la OMS, un tercio de la población mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis*, y cada año se producen 8 millones de casos nuevos y 3 millones de fallecimientos debidos a esta enfermedad⁽¹⁾. La mayor incidencia se produce en los países en vías de desarrollo debido a la combinación de pobreza, desnutrición, hacinamiento y falta de recursos higiénico-sanitarios. Sin embargo, en los países desarrollados también ha existido un resurgimiento de la tuberculosis en los últimos años. Las causas de este incremento no están bien definidas, aunque pueden contribuir el aumento de la drogadicción, la inmigración procedente de zonas con alta prevalencia y la coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana. En nuestro país, desde los años 50 hasta mediados de los 80, la incidencia de la tuberculosis fue disminuyendo paulatinamente. Sin embargo, a partir de 1985 se observó un fuerte incre-

mento, que ha persistido hasta los primeros años 90⁽²⁾. En la actualidad la tasa de incidencia ha disminuido, situándose en el año 2000 en 19,6 casos por 100.000 habitantes⁽³⁾. No obstante, las tasas específicas en la población pediátrica (17,9 por 100.000 habitantes en < 1 año, 22,9 entre 1 y 4 años y 9,5 entre 5 y 14 años) y la prevalencia de infección (0,3% a los 3 años, 1% a los 6 y 3% a los 13) son superiores a la mayoría de países europeos^(4,5).

FISIOPATOLOGÍA

La principal vía de infección de la tuberculosis en el niño es la inhalación de gotitas de secreciones pulmonares aerosolizadas, producidas por la tos o el estornudo de adultos bacilíferos. Estas gotitas, de un diámetro entre 1-5 μm , contienen de uno a tres bacilos, y pueden permanecer suspendidas en el aire durante largos períodos de tiempo. Tras su inhalación, alcanzan los bronquiolos terminales y los alveolos, donde se multiplican en el interior de los macrófagos alveolares. A continuación la infección se propaga a través de los canales linfáticos a los ganglios linfáticos regionales, y un pequeño número de bacilos entra en la circulación sanguínea, estableciéndose focos extrapulmonares infectados.

Después de 3-8 semanas de la inhalación, linfocitos T sensibilizados empiezan a liberar linfocinas, que activan a los macrófagos e incrementan de esta manera la destrucción intracelular de los microorganismos ingeridos, cesando así la diseminación hematogena. Asimismo, las linfocinas promueven la diferenciación de los macrófagos en células epi-

TABLA I. CLASIFICACIÓN DE LA TUBERCULOSIS (AMERICAN THORACIC SOCIETY)

Grupo	Exposición	Infección	Enfermedad
0	No	No	No
I	Sí	No	No
II	Sí	Sí	No
III	Sí	Sí	Sí
IV	Sí	Sí	Sí (previa, no activa)
V	Sí	Sí	En estudio

telioides (dando lugar a la formación de granulomas) y atraen a los linfocitos y monocitos circulantes, lo cual incrementa la inflamación alrededor del foco primario y los nódulos linfáticos regionales. En este momento, el Mantoux se hace positivo y el complejo primario se hace visible radiológicamente. Entre 6-10 semanas tras la infección, el desarrollo de este proceso inmunológico es capaz de contener la infección primaria y eliminar los focos metastásicos, aunque un pequeño número de bacilos puede permanecer viable en el interior de los granulomas.

La enfermedad se desarrolla por fracaso de la barrera inmunológica tras la infección primaria. Se estima que un 10% de los pacientes infectados desarrollan la enfermedad, generalmente en los primeros dos años tras la infección⁽⁶⁾

El riesgo de enfermar es mayor en el niño que en el adulto, especialmente en los primeros años de vida. El 65% de los casos de enfermedad tuberculosa en la infancia aparecen en niños menores de 5 años^(7,8).

CLASIFICACIÓN

En el niño, como en los adultos, hay que distinguir tres estadios en la evolución clínica de la tuberculosis:

Exposición al bacilo tuberculoso. Son los niños que han tenido un contacto significativo con un caso de tuberculosis pulmonar activa, pero que presentan negatividad de las pruebas diagnósticas (Mantoux negativo y radiografía de tórax normal) y ausencia de sintomatología.

Infección tuberculosa latente. Presentan un Mantoux positivo, con ausencia de sintomatología y con radiografía de tórax normal.

Enfermedad tuberculosa. Aparece una clínica compatible y la radiografía de tórax muestra alteraciones compati-

TABLA II. FORMAS CLÍNICAS DE LA TUBERCULOSIS INFANTIL. HOSPITAL INFANTIL LA PAZ (1978-1997)

Formas clínicas	Número (%) de pacientes
Pulmonar	324 (77,8)
Linfática	39 (9,4)
Meningea	32 (7,7)
Abdominal	8 (2)
Ósea	6 (1,4)
Articular	2 (0,5)
Cutánea	2 (0,5)
Mediastínica	1 (0,25)
Renal	1 (0,25)
Pericárdica	1 (0,25)
Total	416 (100)

bles con tuberculosis. El Mantoux suele ser positivo pero puede ser negativo en niños anérgicos o en las formas iniciales o diseminadas.

Según estos estadios, la *American Thoracic Society* clasifica la tuberculosis en distintos grupos (Tabla I)⁽⁶⁾.

CLÍNICA

La Tabla II muestra las formas clínicas recogidas durante un período de 20 años en nuestro servicio⁽⁹⁾. La tuberculosis pulmonar es la forma más frecuente en el niño. En nuestra casuística la encontramos en un 77,8%, cifra similar a otras series. La mayor parte de los casos se clasifican dentro de la tuberculosis pulmonar primaria (primoinfección). Esta forma suele cursar de manera asintomática o con síntomas inespecíficos (astenia, anorexia, febrícula, pérdida de peso). Se identifica habitualmente por un Mantoux positivo en pacientes con antecedentes de contacto tuberculoso. La tuberculosis de reactivación (también conocida como tuberculosis postprimaria, cavitaria, o del adulto) es una forma clínica muy poco frecuente en la edad pediátrica (1-3%)⁽¹⁰⁾. Se produce por el crecimiento local de los bacilos tuberculosos diseminados durante la fase linfática y hematogena de la infección primaria, en presencia de un defecto transitorio en la inmunidad celular. Es propia de adolescentes y con frecuencia produce sintomatología clínica (fiebre, pérdida de peso, tos, expectoración, hemoptisis).

RADIOLOGÍA

Las manifestaciones radiológicas de la primoinfección tuberculosa son muy variadas. La zona del parénquima pulmonar donde se produce la penetración alveolar del bacilo se conoce como chancro de Ghon o foco de inoculación y no suele ser visible radiológicamente. En fase temprana tiene lugar una linfangitis regional y una diseminación de los bacilos a los ganglios mediastínicos, que aumentan de tamaño. La combinación del chancro de inoculación y adenopatía mediastínica constituye el complejo primario. En la mayor parte de los casos, el complejo primario se resuelve espontáneamente, en ocasiones con calcificación (dando lugar al complejo bipolar en la radiografía). En otras ocasiones la lesión progresa a partir del chancro de inoculación, de los ganglios mediastínicos o de ambos. La progresión del chancro suele originar un infiltrado perifocal parenquimatoso localizado. También puede producirse su ruptura a un bronquio (dando lugar a un infiltrado neumónico) o al espacio pleural (ocasionando derrame pleural). Mucho más frecuente es la progresión de los ganglios mediastínicos. Su crecimiento ocasiona compresión de la pared del bronquio, dando lugar a obstrucción bronquial incompleta (enfisema) u obstrucción bronquial completa con colapso distal (atelectasia). En ocasiones, la adenopatía puede infiltrar y romper la pared bronquial, originando un granuloma intraluminal. Este puede progresar creando fenómenos obstructivos o romperse en el bronquio ocasionando una diseminación broncogena.

Desde un punto de vista práctico, la lesión radiológica se puede clasificar en: formas parenquimatosas (afectación pulmonar), formas ganglionares (adenopatías mediastínicas), y formas mixtas (foco parenquimatoso más adenopatías mediastínicas). Las dos últimas son las más frecuentes, representando en nuestra serie el 38 y 34% de los casos (Tabla III)⁽⁹⁾. Con menor frecuencia encontramos derrames pleurales (por la rotura de focos subpleurales), cavitación (en la forma postprimaria o del adulto, predominantemente en lóbulos superiores) y patrón miliar (por la ruptura del foco parenquimatoso en un vaso sanguíneo). La tomografía axial computerizada es más sensible que la radiografía de tórax para la detección de adenopatías mediastínicas. Debe utilizarse en casos de diagnóstico dudoso y para definir con nitidez las complicaciones (adenopatías compresivas, derra-

TABLA III. FORMAS RADIOLÓGICAS EN LA TUBERCULOSIS PULMONAR INFANTIL. HOSPITAL INFANTIL LA PAZ (1978-1997)

Formas radiológicas	Número (%) de pacientes
Ganglionar	124 (38,3)
Parenquimatosas	62 (19,1)
Mixtas	111 (34,3)
Pleural	17 (5,2)
Cavitada	6 (1,9)
Miliar	4 (1,2)
Total	324 (100)

mes, fistulas broncopleurales, etc.). Actualmente se discute su uso sistemático en niños asintomáticos con Mantoux positivo y radiografía de tórax normal⁽¹¹⁾.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la tuberculosis en el niño es muy importante por la posibilidad de infecciones diseminadas o extrapulmonares. Además, la investigación de los contactos adultos del paciente tuberculoso pediátrico es una de las medidas más eficaces para el control de la tuberculosis en la Comunidad⁽¹²⁾. Sin embargo, el diagnóstico de la enfermedad tuberculosa en el niño es difícil debido a los problemas que enumeramos a continuación.

Dificultades en la interpretación de la prueba de la tuberculina (Mantoux)

El diagnóstico de certeza de la tuberculosis requiere la identificación de *M. tuberculosis* en una muestra clínica del paciente. Sin embargo, esto solo se consigue en alrededor de la tercera parte de los niños con enfermedad activa. Por tanto, en muchas ocasiones, el diagnóstico debe basarse en el hallazgo de un Mantoux positivo junto a una clínica y una radiología compatibles, especialmente si existe el antecedente de exposición a un adulto bacilífero. El Mantoux se convierte así en el pilar fundamental del diagnóstico de la tuberculosis en el niño. Consiste en la inyección intradérmica en la cara anterior del antebrazo de 0,1 mL (2 UT) de tuberculina PPD-RT 23. Se realiza con aguja de acero, calibre 27 de bisel corto girado hacia arriba y jeringa de plástico desechable. La inyección se debe hacer manteniendo

TABLA IV. FALSOS POSITIVOS Y NEGATIVOS EN LA PRUEBA DE LA TUBERCULINA

Falsos positivos	Falsos negativo
Infección por micobacterias atípicas o ambientales	Infección tuberculosa reciente
Vacunación BCG	Formas graves (meningitis) o diseminadas
Efecto <i>booster</i>	Vacunación con virus vivos en los 2 meses previos
Hematoma o infección en el punto de inyección	Inmunodepresión congénita o adquirida
Sensibilidad a los componentes de la tuberculina	Infecciones bacterianas, víricas o fúngicas
Mala preparación de la tuberculina	Errores en el almacenamiento, administración o lectura de la tuberculina

la piel del antebrazo tensa y la introducción del líquido debe producir una pápula detectable fácilmente. La lectura se realiza midiendo el diámetro transversal de la parte inducida a las 72 horas de la inyección (válido entre las 48 y 96 horas). Una infiltración ≥ 5 mm se considera positiva. En niños vacunados con BCG se requiere una infiltración ≥ 15 mm o la presencia de vesiculación o necrosis. La interpretación correcta es fundamental, ya que con frecuencia aparecen falsos positivos y negativos (Tabla IV). Dentro de los falsos positivos, los más frecuentes son la infección por micobacterias no tuberculosas, la vacunación BCG y el efecto *booster*. Este último se trata de un efecto de "empuje antigénico" que solo aparece en individuos que han tenido contacto previo con el bacilo tuberculoso (infección, enfermedad o vacunación BCG). En estos pacientes, el paso del tiempo causa una pérdida de la capacidad de respuesta a la tuberculina, que puede llegar a presentar un diámetro menor que el dintel de positividad. Si a uno de estos individuos se le realiza un Mantoux, se catalogará como negativo, pero los antígenos inyectados estimularán el sistema inmunitario que volverá a presentar la capacidad suficiente para reaccionar a un nuevo estímulo con un resultado positivo. Es decir, un segundo Mantoux en el mismo individuo será positivo, y el resultado interpretado erróneamente como viraje tuberculínico.

Entre los falsos negativos no debemos olvidar las formas graves de tuberculosis (meningitis y diseminación miliar), que cursan con tuberculina negativa en más de la mitad de los pacientes, y la infección tuberculosa reciente. Como hemos señalado, existe un período "ventana" desde la penetración de *M. tuberculosis* en el organismo hasta el establecimiento de la hipersensibilidad retardada. Este período puede durar entre 3 y 8 semanas. La realización de un

Mantoux durante ese tiempo puede originar un falso negativo. Por tanto, en casos de duda de falsa negatividad, la tuberculina debe repetirse cuantas veces sea necesario, ya que no sensibiliza.

La posibilidad de falsos negativos también es elevada en niños con inmunodeficiencias congénitas y adquiridas. Mención aparte merece la coinfección VIH-tuberculosis. En los países en vías de desarrollo, entre un 12 y un 37% de los niños con tuberculosis están infectados por VIH. Sin embargo, en nuestra serie, la frecuencia de coinfección VIH-tuberculosis ha sido baja. Desde la aparición de la infección por VIH en 1985, solo 4 niños con tuberculosis (2,3%) estaban infectados por VIH⁽⁹⁾. Además, la frecuencia global de tuberculosis en los niños VIH positivos en este período de tiempo también ha sido baja (4 de 124 casos, 3,2%). Las razones de la baja incidencia de tuberculosis en niños VIH positivos no están claras. Es probable que una parte de las infecciones no sean diagnosticadas. Los niños VIH positivos a menudo presentan manifestaciones clínicas y radiológicas atípicas, en ocasiones similares a las que se observan en la neumonía intersticial linfoide, y tienen con mucha frecuencia anergia tuberculínica⁽¹³⁾. Por otro lado, la reactivación tuberculosa, el principal mecanismo etiopatogénico en los adultos, es muy infrecuente en niños. Además, los pacientes adultos infectados por VIH están sometidos a un control médico más estrecho, lo cual permite detectar la tuberculosis más precozmente, impidiendo un contacto prolongado con sus familiares en edad pediátrica. El impacto de la infección VIH en la tuberculosis pediátrica ha sido predominantemente indirecto, a través del aumento del número de contactos infectados. En nuestra serie, el 10% de los contactos familiares estaban infectados por VIH, porcentaje similar a otros trabajos en nuestro país⁽⁹⁾.

TABLA V. MOTIVO DE CONSULTA EN LA TUBERCULOSIS PULMONAR INFANTIL. HOSPITAL INFANTIL LA PAZ (1978-1997)

Motivo de consulta	Número (%) de pacientes
Antecedente de contacto	122 (37,7)
Fiebre, eritema nodoso, disminución de apetito, pérdida de peso	93 (28,7)
Síntomas respiratorios	60 (18,5)
Hallazgo casual de Mantoux positivo	41 (12,6)
No referido	8 (2,5)

Un tema controvertido es la realización de la prueba tuberculínica como parte del examen de salud del niño sano. La mayoría de los autores no recomiendan su realización a los 15 meses de vida por la baja incidencia de infección tuberculosa a esta edad, la escasa respuesta inmune y, por tanto, su baja rentabilidad. Sin embargo, y teniendo en cuenta la prevalencia de tuberculosis en la población pediátrica de nuestro país sería recomendable mantener un cribaje único a los 6 o los 14 años, que además permitiría una vigilancia epidemiológica continua. En niños que viven en comunidades de riesgo elevado es aconsejable la realización de Mantoux anualmente y en inmigrantes debe hacerse con la primera valoración pediátrica.

Problemas en la diferenciación entre infección y enfermedad

La distinción entre infección y enfermedad es a menudo complicada, ya que depende de la interpretación de la radiografía de tórax. En estudios recientes se ha comprobado que hasta el 60% de los niños con infección tuberculosa y radiografía de tórax normal tienen adenopatías mediastínicas en la tomografía axial computerizada⁽¹¹⁾. La presencia de adenopatías en la tomografía es especialmente frecuente en niños pequeños, por lo que algunos autores han propuesto la asociación de dos fármacos antituberculosos en niños menores de 4 años con Mantoux positivo aunque no exista evidencia radiológica de enfermedad activa⁽¹¹⁾.

Escasez de datos clínicos y analíticos

En la tuberculosis pediátrica, los síntomas son escasos e inespecíficos. En nuestra serie menos de la mitad de los niños acudieron a la consulta remitidos por sintomatología clíni-

TABLA VI. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO EN LA TUBERCULOSIS PULMONAR INFANTIL. HOSPITAL INFANTIL LA PAZ (1978-1997)

Muestras	Pacientes	BK (+)	Cultivo (+)
Jugo gástrico	272	15 (5,5)*	85 (31,2)
Exudado bronquial	39	8 (20,5)	5 (12,8)
Líquido pleural	17	0 (0)	8 (47)
Espuito	6	3 (50)	5 (83,3)

BK: Baciloscopia (Zhiel o auramina). *Número (%) de pacientes.

ca, y tan solo un 18% por síntomas respiratorios (Tabla V)⁽⁹⁾. El desarrollo de sintomatología (especialmente bronquitis espástica mantenida) es más frecuente en lactantes que en niños mayores y adolescentes⁽⁷⁾. Aunque infrecuentes, no hay que olvidar las manifestaciones de hipersensibilidad, como el eritema nodoso, el eritema indurado de Bazin o la conjuntivitis flictenular.

La analítica tampoco aporta datos concluyentes. Suele existir una mínima leucocitosis con neutrofilia y un aumento de la velocidad de sedimentación. Esta última es un parámetro muy útil para valorar la evolución y la respuesta al tratamiento en los primeros meses.

Dificultad en la obtención de muestras para cultivo

Los niños no producen esputo y son incapaces de expectorar voluntariamente (degluten las secreciones respiratorias). El cultivo de jugo gástrico obtenido en ayunas es el principal método para el aislamiento de *M. tuberculosis*. Se deben recoger tres muestras de jugo gástrico en ayunas, mediante sonda nasogástrica, en tres días consecutivos⁽¹⁴⁾. Sin embargo, la rentabilidad de ésta técnica diagnóstica es baja. En nuestra serie, el diagnóstico microbiológico en jugo gástrico se alcanzó en un 31% (Tabla VI), que se encuentra entre el 20 y el 50% publicado en la literatura⁽⁹⁾. El cultivo de exudado bronquial obtenido por broncoscopia tiene un porcentaje de positividad menor (10-15%). Los mejores rendimientos diagnósticos se obtienen por el cultivo de esputo en adolescentes (60-80%), y de líquido pleural (50%) y biopsia pleural (90-95%) en el caso de derrames.

Dificultad para el aislamiento de *M. tuberculosis*

La primoinfección es paucibacilar y el aislamiento microbiológico complicado. Esto se demuestra por la escasa ren-

tabilidad de la baciloscopia directa (tinción de Ziehl-Neelsen o fluorescencia con auramina) en jugo gástrico, que nunca supera el 10-15% en las series pediátricas⁽¹⁵⁾. El cultivo debe realizarse siempre, ya que permite la detección de *M. tuberculosis* en muestras que contienen tan solo 10 bacilos/mL. Los métodos tradicionales de cultivo que emplean medios sólidos (Lowenstein-Jensen o Middlebrook) tienen el inconveniente de que necesitan de 4 a 8 semanas de tiempo de crecimiento y no se pueden considerar negativos hasta transcurridos 6 meses de la siembra. Por tanto, en la actualidad se utilizan paralelamente medios de cultivo líquidos radiométricos (el más empleado es el BACTEC 460TB) que permiten reducir considerablemente el tiempo necesario para obtener resultados (2 a 4 semanas).

La incorporación de las nuevas técnicas genéticas en el diagnóstico de la tuberculosis ha constituido otro importante avance. Estas técnicas se basan en la amplificación de ácidos nucleicos (mediante PCR) y permiten la detección e identificación rápida de *M. tuberculosis* directamente en muestras clínicas. La PCR ofrece una buena sensibilidad y una excelente especificidad y permite disponer de los resultados en muy poco tiempo (menos de 24 horas)⁽¹⁶⁾.

La presencia de granulomas en preparaciones histológicas (biopsia ganglionar, pleural, sinovial, etc.) proporciona únicamente un diagnóstico de presunción. No hay que olvidar enviar estas muestras al laboratorio de Microbiología para la realización de baciloscopia directa y cultivo. También es posible la detección de *M. tuberculosis* directamente en material de biopsia mediante PCR histológica.

Otras técnicas diagnósticas son la determinación de componentes bacilares (ácidos micólico y tuberculoesteárico) y el diagnóstico serológico (antígeno A60 y 85B)⁽¹⁷⁾.

TRATAMIENTO

Tratamiento antituberculoso

El tratamiento antituberculoso debe realizarse asociando fármacos activos (para prevenir las resistencias), en monodosis (para mejorar el cumplimiento) y durante un período prolongado de tiempo (para evitar recidivas).

En la actualidad, el tratamiento de la tuberculosis pulmonar se realiza durante 6 meses. Consiste en la asociación

de isoniazida, rifampicina y pirazinamida durante 2 meses continuando con isoniazida y rifampicina cuatro meses más⁽¹⁸⁾. La medicación debe administrarse en una sola dosis diaria por la mañana. La rifampicina es mejor administrar la media hora antes de los alimentos. El resto de los fármacos pueden darse con el desayuno para facilitar la toma. El tratamiento se puede realizar con igual eficacia administrando los fármacos dos veces por semana, lo que facilita el mejor cumplimiento terapéutico y disminuye el índice de abandono. Esta pauta debe iniciarse a partir de finalizado el primer o segundo mes de tratamiento y siempre de forma supervisada. Las dosis de los distintos fármacos, sus presentaciones clínicas y sus efectos secundarios se detallan en la Tabla VII.

Existen preparados en el mercado que combinan varios de estos fármacos. Son, en general, poco útiles para los niños (excepto para niños mayores y adolescentes):

- RIFATER, (grageas): 120 mg Rifampicina + 50 mg Isoniazida + 300 mg Pirazinamida.
- RIFINAH, y RIMACTAZID, (grageas): 300 mg Rifampicina + 150 mg Isoniazida.

En la tuberculosis miliar, osteoarticular, meníngea, pericárdica y renal el tratamiento debe ser más prolongado (entre 9 y 12 meses) y con la asociación de un cuarto fármaco (etambutol o estreptomina) durante los dos primeros meses.

El tratamiento de la tuberculosis pulmonar en los niños infectados por VIH es de 12 meses, utilizando los 2 primeros meses cuatro fármacos (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) por el elevado riesgo de resistencias.

Resistencia al tratamiento antituberculoso

Si existe riesgo de que la infección esté producida por una cepa de *M. tuberculosis* resistente, debe añadirse un cuarto fármaco durante los dos primeros meses: estreptomina (20-40 mg/kg/día en una dosis intramuscular diaria, con una dosis máxima de 1 g/día) o etambutol (15-25 mg/kg/día). La posibilidad de infección por cepas resistentes debe considerarse si la resistencia primaria a la isoniazida en la Comunidad es superior al 5%, si el paciente ha recibido tratamiento antituberculoso en otras ocasiones, si el caso índice es fármaco resistente o sospechoso de serlo (VIH, drogadicto, alcohólico, preso, etc.), o si el niño procede de un país con altas tasas de resistencia.

TABLA VII. FÁRMACOS EN LA TUBERCULOSIS

Fármaco	Dosis diaria*	Máx/día*	Presentación	Toxicidad
Isoniazida (INH)	5-10 mg/kg (20-40 mg/kg)	300 mg (900 mg)	CEMIDON B6® comp. 50 mg-150 mg RIMIFON ROCHE® comp. 150 mg	Aumento de GOT/GPT 1% hepatitis Polineuropatía periférica Convulsiones Alteraciones mentales
Rifampicina (RFM)	10-15 mg/kg (10-20 mg/kg)	450 mg en <50 kg 600 mg en >50 kg (600 mg)	RIFALDIN® susp. (120 cc), 1 cc = 20 mg comp. 600mg caps. 300 mg RIMACTAN® susp. (120 cc), 1 cc = 20 mg comp. 300mg grageas 600 mg	Molestias gastrointestinales Artralgias Síndrome gripal 1% hepatitis Color rojo anaranjado secreciones Insuficiencia renal aguda (nefritis intersticial)
Pirazinamida (PZM)	30 mg/kg (50-75 mg/kg)	2 g (3 g en <50 kg, 3,5 g en >50 kg)	PIRAZINAMIDA PRODES® comp. 250 mg y 500 mg	Hepatitis Hiperuricemia Anemia sideroblástica Artralgias Molestias gastrointestinales Fotosensibilidad Exantemas

*Las dosis indicadas entre paréntesis corresponden a las indicadas cuando la administración de los fármacos se realiza 2 veces a la semana.

TABLA VIII. RESISTENCIA O INTOLERANCIA A FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS

Resistencia o intolerancia	Pauta recomendada
Isoniazida	Rifampicina + Pirazinamida + Etambutol 2 meses Rifampicina + Etambutol hasta completar 12 meses
Rifampicina	Isoniazida + Pirazinamida + Etambutol 2 meses Isoniazida + Etambutol hasta completar 12-18 meses
Pirazinamida	Isoniazida + Rifampicina + Etambutol 2 meses Isoniazida + Rifampicina hasta completar 9 meses

En la actualidad, y debido al aumento de la resistencia antibiótica de *M. tuberculosis*, está indicada la realización de pruebas de sensibilidad antibiótica a todos los aislamientos en menores de 15 años. Se definen dos tipos de resistencia:

Resistencia primaria. Es la resistencia a uno o más fármacos antituberculosos en un nuevo paciente tuberculoso. Incluye a los pacientes que nunca han recibido tratamiento y aquellos en los que se ignora si lo han recibido. Es la más frecuente en niños, y suele deberse a la transmisión de cepas resistentes desde un adulto bacilífero. El fármaco frente al cual se han desarrollado más resistencias primarias es la isoniazida, seguido por la estreptomycin.

Resistencia adquirida. Se define como la resistencia a uno o más fármacos antituberculosos en pacientes que han recibido tratamiento previo durante un mes o más.

En caso de resistencia o intolerancia a alguno de los fármacos antituberculosos se emplearán la pauta que se detalla en la Tabla VIII.

Si aparecen aislamientos de *M. tuberculosis* resistentes a 2 ó más fármacos (cepas multirresistentes) el tratamiento debe hacerse con la asociación de al menos 3 fármacos activos de acuerdo con el antibiograma administrados durante 18 a 24 meses. Algunos de los fármacos alternativos se detallan en la Tabla IX.

TABLA IX. FÁRMACOS ALTERNATIVOS EN EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS INFANTIL

Fármaco	Dosis diaria	Máximo/día	Presentación	Toxicidad
Estreptomina	10-15 mg/kg en 1 dosis IM	750 mg (<50kg) 1.000 mg (>50 kg)	ESTREPTOMICINA NORMON® viales: 500 mg y 1 g	Ototoxicidad Daño intersticial renal Hipersensibilidad
Etambutol	25 mg/kg los dos primeros meses y 15 mg/kg después	1.500 mg	MYAMBUTOL® grageas de 100 y 400 mg	Neuritis óptica Disminución agudeza visual Alteración percepción colores No administrar en niños pequeños
Cicloserina*	10-20 mg/kg en 2 dosis	1.000 mg	SEROMYCIN® caps. de 125 y 500 mg	Trastornos psicóticos, confusión, convulsiones
Etionamida*	20 mg/kg en 3 dosis	750 mg	TRECTOR-sc® comp. de 250 mg	Intolerancia digestiva, hepatitis, neurotoxicidad
Protionamida*	5 mg/kg en 1 dosis	500 mg	PETEHA®, comp. de 250 mg	Semejantes a etionamida, pero mejor tolerada
PAS*	200-300 mg/kg en 3 dosis	12 g	TUBASAL®, comp. de 500 mg y 4 g	Reacciones cutáneas, hipotiroidismo, intolerancia gastrointestinal, síndrome mononucleósico

*Disponibles a través de medicamentos extranjeros.

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. Las dosis usadas son 1-2 mg/kg/día de prednisona ó 0,3-0,6 mg/kg/día de dexametasona. Suelen mantenerse 2 ó 3 semanas, con retirada progresiva en 4 semanas. Las indicaciones habituales para el uso de corticoides son:

- Adenopatías hiliares que causen atelectasia o compresión de la vía aérea.
- Derrame pleural con repercusión sobre la función respiratoria.
- Forma miliar con insuficiencia respiratoria.
- Meningitis.
- Pericarditis.

Seguimiento de los niños con tratamiento antituberculoso

Antes de iniciar el tratamiento antituberculoso es conveniente la realización de un hemograma y una determi-

nación de enzimas hepáticas, bilirrubina, 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.

Durante el tratamiento se debe realizar un estrecho seguimiento clínico, con visitas periódicas para valorar la evolución de la enfermedad y asegurar el correcto cumplimiento. Debido a la escasa toxicidad de los fármacos antituberculosos en los niños, no es necesario realizar un seguimiento analítico riguroso, aunque es conveniente en aquellos casos con patología previa que pueda agravar los efectos secundarios o si aparece algún signo o síntoma sugerente de toxicidad.

Los escasos síntomas clínicos que se encuentran, desaparecen con rapidez una vez iniciado el tratamiento. Sin embargo, no es infrecuente que la fiebre se mantenga durante 2 ó 3 semanas a pesar de un tratamiento correcto.

Desde un punto de vista radiológico, la regresión de las lesiones es progresiva, pero lenta. Un hecho habitual es la persistencia e incluso el empeoramiento de la imagen radioló-

gica a pesar de la buena evolución clínica. En nuestros casos, la normalización de la imagen radiológica ocurrió en la mayoría de los niños entre los 5 y 6 meses de iniciado el tratamiento.

El control del cumplimiento terapéutico es fundamental. Siempre debe sospecharse como primera posibilidad en aquellos niños con mala evolución clínica. La pirazinamida produce aumento del ácido úrico⁽¹⁹⁾, aunque no en límites tóxicos, y la rifampicina tiñe un color anaranjado de la orina. En caso de sospecha podemos realizar contaje de comprimidos y determinar metabolitos de la isoniazida en orina (ácido nicotínico e isonicotinilglicina). También se puede ingresar al niño para asegurar el cumplimiento y vigilar su evolución clínica. Si ésta no es satisfactoria y descartamos el incumplimiento, se deben tomar nuevas muestras de jugo gástrico para descartar resistencias.

PREVENCIÓN Y CONTROL

Detección y tratamiento de las fuentes de contagio

Debido a que la infección tuberculosa en la edad pediátrica progresa muy rápidamente, no es infrecuente que el foco de contagio adulto sea descubierto a raíz del diagnóstico del niño⁽¹²⁾. Por tanto, siempre que se diagnostique a un niño de tuberculosis es imprescindible investigar en su medio la existencia de un adulto bacilífero no diagnosticado. Se debe realizar la prueba de la tuberculina a todos los convivientes cercanos al niño. A los que presenten una prueba positiva se les realizará una radiografía de tórax. Si está alterada, se tomarán muestras de esputo para bacteriología y se iniciará tratamiento antituberculoso. Hay que recordar que en los contactos inmunodeprimidos se debe realizar sistemáticamente radiografía de tórax y bacteriología ya que el Mantoux puede ser falsamente negativo.

Nosotros hemos encontrado el foco de contagio en el 62% de los niños⁽⁹⁾. Un 47% fue remitido a la consulta por haber diagnosticado en alguno de sus familiares una tuberculosis bacilífera. En el 15% restante el foco se descubrió en el estudio epidemiológico posterior al diagnóstico del niño. De acuerdo con otras series, el contacto ha correspondido en el 86% de los casos a un familiar del niño. El porcentaje de contactos intrafamiliares es significativamente mayor en niños menores de 5 años (93%), aunque también es elevado en niños mayores (63%).

En cuanto a la familiaridad del foco, los padres son los principales responsables del contagio (60%), seguidos por los tíos (25%) y los abuelos (10%)⁽⁹⁾. La posibilidad de transmisión niño-niño es prácticamente nula excepto en los casos de tuberculosis postprimaria en el adolescente.

Quimioprofilaxis

Consiste en la administración de medicación antituberculosa al niño sano con finalidad preventiva. Se utiliza la isoniazida a dosis de 5 mg/kg/día sin exceder los 300 mg por día. Si existe hepatopatía aguda o reacciones adversas conocidas a la isoniazida (rash, artritis), se puede realizar con rifampicina (10 mg/kg/día, máximo 600 mg). Antes de indicar quimioprofilaxis es indispensable descartar la existencia de enfermedad tuberculosa activa.

Se distinguen dos tipos de quimioprofilaxis:

Quimioprofilaxis primaria (profilaxis postexposición)

Consiste en el tratamiento preventivo del niño expuesto e intenta evitar la infección. Está indicada en niños convivientes y contactos íntimos de un enfermo tuberculoso bacilífero que presentan una reacción tuberculínica negativa. La isoniazida se administra durante dos meses tras interrumpir el contacto. Después se repite el Mantoux. Si es negativo se suspende la profilaxis, y si es positivo se descarta enfermedad tuberculosa mediante la realización de radiografía de tórax. En caso de enfermedad se inicia tratamiento. Si no existe enfermedad, se completará una pauta de 6 meses de profilaxis con isoniazida.

Quimioprofilaxis secundaria

(tratamiento de la infección tuberculosa latente)

Consiste en la protección del niño ya infectado (Mantoux positivo sin hallazgos clínicos ni radiológicos) para evitar que se desarrolle la enfermedad. Debe realizarse a todos los niños con Mantoux positivo una vez descartada la enfermedad. Se utiliza isoniazida durante 6 meses (9-12 meses en los niños inmunodeprimidos).

Vacunación BCG

El papel de la vacuna BCG en la prevención de la tuberculosis ha sido objeto de gran controversia, debido a que su eficacia es muy variable según los estudios (0-80%). Un reciente metaanálisis demuestra que la vacunación reduce

el riesgo de infección tuberculosa un 50% y tiene un claro efecto protector frente al desarrollo de formas meníngeas y diseminadas⁽²⁰⁾. Sin embargo, su utilización sistemática plantea numerosos inconvenientes. No protege completamente contra la infección ni impide que aparezca la enfermedad, no ejerce ningún efecto sobre individuos ya infectados, está contraindicada en pacientes inmunodeprimidos y dificulta la interpretación de la prueba tuberculínica (falsos positivos). En nuestra experiencia, no ha existido un aumento de las formas graves de tuberculosis a pesar de la supresión de la vacunación en la Comunidad de Madrid en 1987. Además se ha producido un descenso en los casos de meningitis tuberculosa, que han pasado de un 10,4 en la década 1978-1987 a un 5,6% en 1988-1997 ($p = 0,07$)⁽⁹⁾. De acuerdo con nuestros datos, en un estudio multicéntrico realizado en Barcelona, se registraron 22 casos de meningitis tuberculosa en 1977 y solo 2 en 1991, con un descenso del 5,5% anual a pesar de la supresión de la vacunación BCG en 1977⁽²¹⁾.

En la actualidad, no está justificado el uso de la vacuna BCG de forma rutinaria en nuestro país. Las indicaciones deben ser muy selectivas, como niños que permanezcan en contacto estrecho con bacilíferos, posibilidad de infección por bacilos multirresistentes y grupos de población que tengan una tasa de infección nueva superior al 1% anual.

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. Global tuberculosis control. WHO report 1998, 1997, 1996, 1995.
- March Ayuela P de. Situación actual de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 1991; **97**: 463-472.
- Centro Nacional de Microbiología. Comentario epidemiológico de las enfermedades de declaración obligatoria y sistema de información microbiológica. Año 2000. *Boletín epidemiológico semanal* 2001; **9**: 101-5.
- El Proyecto Multicéntrico de Investigación sobre Tuberculosis. *Boletín epidemiológico semanal* 2000; **8**: 121-5.
- Alcaide J, Altet MN. La tuberculosis infantil en España. *Arch Bronconeumol* 1995; **31**: 375-7.
- American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **161**: 1376-95.
- Sánchez-Albisua I, Vidal ML, del Castillo F, Borque C, García-Miguel MJ, García-Hortelano J. Tuberculosis pulmonar en el niño: características según la edad. *An Esp Ped* 1998; **48**: 251-5.
- Vidal ML, del Cerro MJ, García-Miguel MJ, Borque C, del Castillo F, de José MI, et al. Tuberculosis pulmonar en la infancia. A propósito de 149 casos. *An Esp Ped* 1990; **32**: 15-9.
- 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.
- 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.
- Gómez-Pastrana D, Caro P, Torronteras R, Anguita ML, López AM, Andrés A, et al. Tomografía computarizada y reacción en cadena de la polimerasa en la infección tuberculosa de la infancia. *Arch Bronconeumol* 1996; **32**: 500-4.
- Casanova C, González C, Pérez M, Piqueras R, Estellés C, Morena M. Contact screening in tuberculous pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1996; **15**: 277.
- Chan SP, Birnbaum J, Rao M, Steiner P. Clinical manifestation and outcome of tuberculosis in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1996; **15**: 443-7.
- Pomputius III WF, Rost J, Dennehy PH, Carter J. Standardization of gastric aspirate technique improves yield in the diagnosis of tuberculosis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1997; **16**: 222-6.
- Nogales MC, Navarro M, Domínguez MV, Martín E. Valoración de las muestras de jugo gástrico en el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar infantil. *An Esp Pediatr* 1995; **42**: 115-7.
- Smith KC, Starke JR, Eisenach K, Ong LT, Denby M. Detection of 16. *Mycobacterium tuberculosis* in clinical specimens from children using a polymerase chain reaction. *Pediatrics* 1996; **97**: 155-60.
- Raja A, Ranganathan UD, Bethunaickan R, Dharmalingan V. Serologic response to a secreted and a cytosolic antigen of *Mycobacterium tuberculosis* in childhood tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 2001; **20**: 1161-4.
- Grupo de trabajo "Tuberculosis infantil". Protocolo del tratamiento de la tuberculosis infantil. *An Esp Ped* 1998; **48**: 89-97.
- 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.
- Colditz G, Brewer T, Berkey C, Wilson M, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994; **271**: 698-702.
- March Ayuela P de. Trend in tuberculous meningitis in Barcelona in children aged 0-4 years: correlation with the annual risk of tuberculous infection. *Tuber Lung Dis* 1994; **75**: 423-8.