

Protocolos de Patología respiratoria

Tuberculosis pulmonar: diagnóstico y tratamiento en el 2007

N. ALTET

Unidad de Prevención y Control de Tuberculosis de Barcelona. SAP Diagnóstics i Tractaments. CAP Drassanes. Barcelona

INTRODUCCIÓN

En el año 2000 la OMS estimó que la incidencia de casos nuevos de tuberculosis (TB) era de 8,5 millones en el mundo y que aproximadamente unos 900.000 eran niños (aproximadamente el 11% del total de casos), de los que morían un 30% de los mismos; en los países de alta endemia la proporción de casos de TB infantil es más alta que en los países industrializados (hasta un 40% del total de casos), por lo que la contribución de la TB infantil a nivel global es muy importante⁽¹⁾. Sin embargo, en muchos países (de los que 22 acumulan el 90% del total de casos de TB mundial) la TB del niño no recibe la consideración esperada, porque como su nivel de contagiosidad es mínimo, los recursos se dedican al diagnóstico y tratamiento de los casos de adultos con TB contagiosa que es la que mantiene la transmisión de la infección^(1,2): desde el punto de vista de la salud pública el niño que se infecta con *M tuberculosis* y no recibe tratamiento de la infección actúa como el reservorio y puede convertirse en una fuente de infección en el futuro.

DIFICULTADES EN EL DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS INFANTIL

La historia natural de esta enfermedad ha mostrado que la TB primaria produce lesiones cerradas con un número limitado de bacilos, se denominan "lesiones paucibacilares", lo que contribuye a dificultar su diagnóstico: en el

60-70% de los casos no se dispone del "gold standard" de confirmación de la enfermedad: el aislamiento e identificación del *M tuberculosis* (MTB). Además, no existe ningún método que permita diferenciar claramente el estado de "infección" del de "enfermedad".

Para facilitar el diagnóstico y el tratamiento precoz del niño con TB se han desarrollado diferentes aproximaciones, entre las que destacan sistemas de puntuación, clasificaciones y algoritmos diagnósticos que deben de ser utilizadas con precaución y adaptadas a la clínica y recursos disponibles⁽³⁾. En los países industrializados es frecuente diagnosticar TB a niños asintomáticos, debido a la realización de estudios convencionales de contactos y a que se utiliza tecnología más avanzada y sensible, pero además el diagnóstico inmunológico basado en la reacción cutánea a la tuberculina puede ser negativo en las formas graves de TB o en el estadio pre-alérgico. Por este motivo, la definición de "caso de TB infantil" en nuestro medio debe adoptar los criterios internacionales de definición de "caso"⁽⁴⁾: Caso de Tuberculosis confirmada aquel en que se identifica MTB en muestras clínicas. Cuando esto no es posible los casos de TB pulmonar con bacteriología de esputo negativa deben incluir los siguientes criterios diagnósticos: 1) al menos 3 muestras de esputo negativas para BAAR; 2) anomalías radiológicas compatibles con TB pulmonar activa; 3) no presentar respuesta a un tratamiento con antibióticos de amplio

Correspondencia: Neus Altet. Unidad de Prevención y Control de la Tuberculosis de Barcelona. SAP Diagnóstics i Tractaments. CAP Drassanes. Av. Drassanes 17-21. 08001 Barcelona. Correo electrónico: naltet.pbcn@ics.scs.es

© 2007 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-NoComercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

espectro; y 4) la decisión de un clínico de tratar al enfermo con un curso completo de quimioterapia (QT) antituberculosa. El diagnóstico de TB extrapulmonar se basará en la existencia de cultivos positivos para MTB en una muestra clínica, o histología compatible o fuerte evidencia clínica compatible y la decisión del clínico de instaurar un curso completo de QT antituberculosa. Un enfermo diagnosticado de TB extrapulmonar y pulmonar al mismo tiempo debe ser notificado como TB pulmonar (por su importancia epidemiológica).

Diagnóstico inmunológico: diagnóstico “in vitro” de la infección tuberculosa

La reacción cutánea a la tuberculina o prueba a la tuberculina (PT) se utiliza para diagnosticar la infección tuberculosa y como ayuda para diagnosticar la enfermedad. 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⁽⁵⁾. La PT provoca una respuesta de la Hipersensibilidad Celular Retardada que actualmente se considera como una parte del mecanismo inmunitario frente a la infección micobacteriana. La PT no es un buen “marcador” de la infección tuberculosa porque la tuberculina consiste en un cultivo de bacilos destruidos, purificados y diluidos, y posee antígenos específicos de MTB y además los que comparte con otras especies micobacterianas. 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⁽⁶⁾.

Uno de los descubrimientos más importantes en la historia de la TB ha sido la secuenciación del genoma de MTB, puesto que 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 codificados 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- γ en respuesta a la estimulación *in vitro* con antígenos de MTB; se puede cuantificar la cantidad de IFN- γ producida o el número de células mononucleadas que lo elaboran mediante las

técnicas QuantiFERON®-TB Gold (IFN- γ) y T-SPOT-TB mediante la técnica de ELISPOT (número de células)⁽⁷⁾. 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®-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®-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 al 16,2% si se utilizan los 15 mm de induración de la PT⁽⁸⁾.

Diagnóstico Radiológico: Utilidad de la Tomografía Computarizada.

La adenopatía es el sello de la TB infantil y según los antiguos fisiólogos es el “espejo” del pulmón: la existencia de una adenopatía TB indica la presencia de un infiltrado tuberculoso que muchas veces no se ve en un estudio radiológico convencional. Para visualizar las adenopatías es necesario practicar no sólo una radiografía postero-anterior del tórax, sino también del perfil. *No puede darse por finalizado un estudio radiológico de tórax para descartar TB sin una radiografía de perfil que nos permita estudiar la zona del hilio pulmonar.*

Se ha demostrado la utilidad de la Tomografía Computarizada (TC) de tórax, especialmente la de alta resolución, para diagnosticar lesiones pulmonares compatibles con TB en pacientes con sospecha de TB y Radiología de Tórax convencional no demostrativa⁽⁹⁾; la TC permite observar áreas de infiltración y consolidación, cavitaciones y calcificaciones no evidenciables por la Rx convencional y las adenopatías aparecen como nódulos de baja atenuación con hipodensidad central^(10,11).

En nuestra experiencia en niños menores de 7 años contactos convivientes de un caso de TB bacilífero con PT posi-

tiva (no vacunados con BCG) que tenían una radiografía de tórax normal la TC evidenció lesiones compatibles con TBP en el 70% de los niños estudiados. Sin embargo, ésta técnica de diagnóstico tiene algunos inconvenientes importantes: requiere la sedación profunda de los pacientes más pequeños y la inyección de contraste, requiere un utillaje costoso y un personal especialmente adiestrado en la realización e interpretación del estudio, y requiere el consentimiento paterno.

Diagnóstico microbiológico y diagnóstico molecular

El diagnóstico microbiológico proporciona la identificación y el estudio de la sensibilidad micobacteriana. La rentabilidad del diagnóstico microbiológico es alta en los adultos pero baja en los niños: hasta en el 80% de los casos de TB en los adultos puede ser aislado e identificado el MTB, en tanto que en las muestras de esputo procedentes de los niños la baciloscopia fue positiva en el 1-2% en Saskatchewan; la rentabilidad se incrementa hasta el 30-80% de cultivos positivos si se utilizan los aspirados gástricos obtenidos por la mañana en ayunas^(9,12). Diversos factores influyen en la sensibilidad de los aspirados gástricos para el diagnóstico de la TB infantil, sin olvidar que hay lesiones paucibacilares, la edad, la extensión de la enfermedad y el número de muestras obtenidas. El esputo inducido y el aspirado nasofaríngeo también se han utilizado como muestras clínicas con buen resultado para la confirmación bacteriológica tanto en niños infectados como no infectados con el VIH. Aunque podemos disponer del resultado de la baciloscopia en horas, el resultado del cultivo en medios convencionales suele tardar 8-12 semanas, y utilizando un método de cultivo rápido (radiométrico y no radiométrico) el intervalo de tiempo se reduce a 2-3 semanas (Fig. 1).

Los mayores avances se han producido con la utilización de las técnicas de biología molecular que permiten:

- A: La detección e identificación directa del MTB en muestras clínicas.
- B: Diferenciación rápida de MTB o MNT.
- C: Determinar el origen común de MTB en distintas muestras clínicas y su distribución en la comunidad (Epidemiología Molecular)
- D: Identificar modificaciones genéticas asociadas a resistencias.

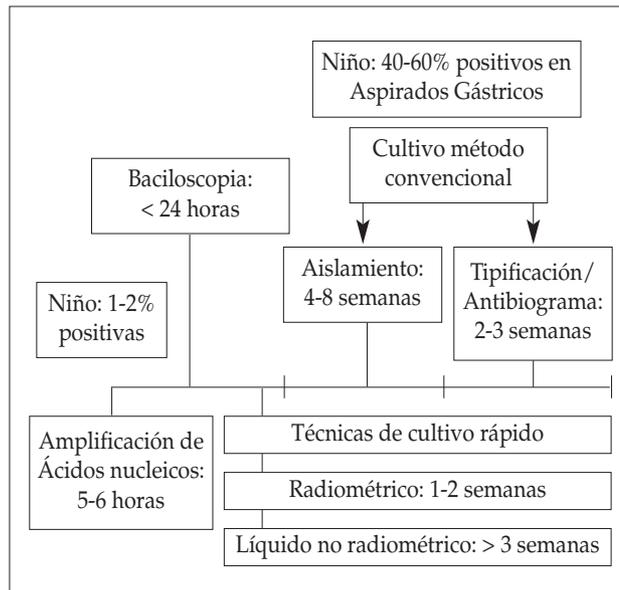


Figura 1. Técnicas de diagnóstico microbiológico, sensibilidad en el niño y tiempo necesario para disponer de resultados.

Detección rápida de MTB en muestras clínicas

Mediante la utilización de las Técnicas de Amplificación de los Ácidos Nucleicos (AAN) en las que se amplifican secuencias de inserción específicas de ácidos nucleicos que pueden ser detectadas mediante el uso de sondas de ácidos nucleicos^(3,9,12,13). Las ventajas es que en pocas horas (7-8 horas) detectan la presencia de ADN o ARN del MTB en la muestra clínica y en teoría pueden detectar la presencia de un bacilo en dicha muestra, ya que se producen millones de copias de la secuencia de AN analizada. En el niño la principal desventaja es la falta de bacilos en la muestra y en relación con la técnica es que pueden producirse falsos negativos (presencia de inhibidores) y falsos positivos (contaminación en el laboratorio) y que requiere un personal especialmente entrenado. Básicamente existen dos sistemas de amplificación que en la práctica tienen una rentabilidad similar y que son el Test Directo de Amplificación de *M tuberculosis* (MTD) que detecta el ARN ribosómico de *M tuberculosis* y el Amplicor (Roche) que utiliza la técnica de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) para amplificar el ADN micobacteriano, ambas técnicas tienen una rentabilidad similar.

Si las comparamos con los resultados de la bacteriología convencional, la AAN detecta casi el 100% de los casos

con baciloscopia de esputo positiva y el 50% de los que tienen la baciloscopia negativa. En relación con la TB infantil se puede decir que aunque un resultado negativo no excluye en el 100% el diagnóstico de TB, tiene capacidad de detección igual o superior que el cultivo con la ventaja de que se puede disponer de los resultados en pocas horas. Es importante señalar que aunque la sensibilidad es relativamente baja, la especificidad de estos tests es alta de hasta el 95%. En la figura 2 se muestran las recomendaciones del CDC sobre la interpretación de la AAN⁽¹⁴⁾.

Diferenciación de cepas: estudio de la huella genómica de *M. Tuberculosis*.

El tipado genómico de MTB es útil en las siguientes situaciones: 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); y 4) estudio del patrón de transmisión de MTB en la comunidad (epidemiología molecular).

El genoma de *M tuberculosis* contiene un número considerable de secuencias de ADN que se repiten y se distribuyen por todo el genoma⁽¹⁵⁾. 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. Se han establecido normativas para las técnicas de laboratorio y para el análisis informatizado de los datos. 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 refleja la magnitud de la transmisión reciente^(16,17).

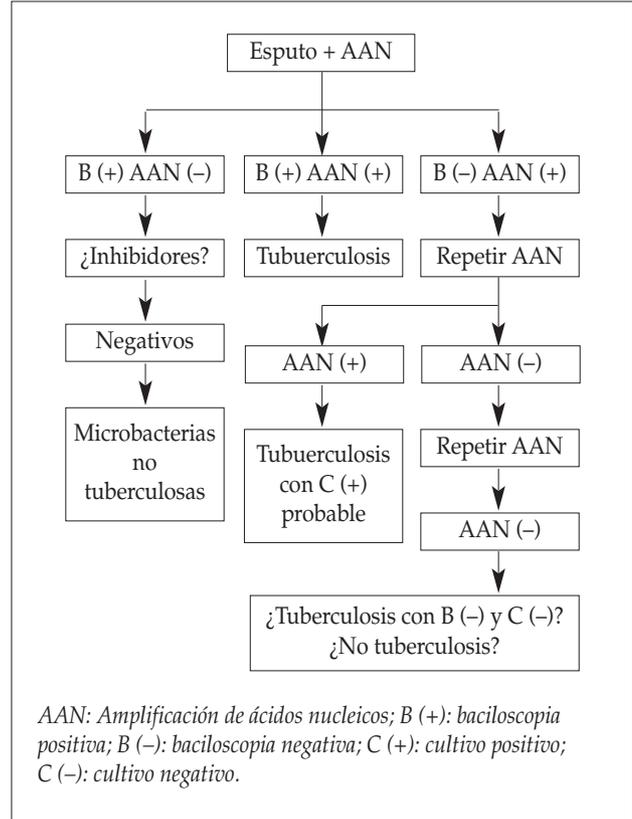


Figura 2. Recomendaciones de los CDC sobre la interpretación de la amplificación de los ácidos nucleicos. Fuente: Referencia n^o 14.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN: 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. Las definiciones actuales son^(6,12):

- Quimioprofilaxis* (anteriormente definido como Quimioprofilaxis Primaria): es el tratamiento preventivo de la infección TB que se prescribe en los individuos tuberculín negativos tras el contacto con un caso de TB.
- Tratamiento de la Infección Tuberculosa (TIT)*: es el tratamiento una vez documentada la existencia de infección TB mediante un PT positiva (o T-Spot-TB o Quantiferon positivos) y ausencia de criterios clínicos y microbiológicos de enfermedad, que anteriormente se denominaba Quimioprofilaxis Secundaria. En algunos normativas, se añade el término "latente": TITL.

TABLA I. INDICACIONES DEL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA (TIT) EN FUNCIÓN DEL RESULTADO DE LA PRUEBA DE TUBERCULINA (PT) Y DE SUS CIRCUNSTANCIAS INDIVIDUALES.

Circunstancias individuales	PT (mm)
- No vacunados con BCG	
- Contactes de enfermos, tanto si están vacunados con BCG como si no lo están	
- Convertidores de la PT	≥ 5
- Inmunodeprimidos (cualquier medida de la induración)	
- Reactores, vacunados o no, que presenten necrosis o vesiculación en la zona de la PT, independientemente de la medida que tenga la zona de reacción.	
- Vacunados con BCG que no presenten efecto de empuje	≥ 10
- Vacunados con BCG más de una vez	≥ 15
- Vacunados con BCG con efecto de empuje	≥ 18

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

La pauta de TIT más recomendada es la isoniacida (INH) 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^(6,12,18,24,28). 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 6-9 meses de INH. 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⁽¹⁹⁾. La asociación de Rifampicina + Pirazinamida durante dos meses es eficaz en los individuos con la coinfección VIH más TB y poco tóxica, pero en los VIH negativos es altamente tóxica; aunque en los niños es bien tolerada, dada su alta toxicidad en adultos se recomienda control de la hepatotoxicidad cada 15 días, lo cual limita su utilización⁽²⁰⁾.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD

Actualmente el tratamiento de elección de las diferentes localizaciones de la tuberculosis (TB) son los regímenes quimioterápicos de corta duración, en los que combinaciones de 3 o 4 fármacos se administran durante un período de 6 a 9 meses. El tratamiento de la TB es por tanto el más largo de las enfermedades infecciosas debi-

do a las peculiaridades del bacilo de Koch, con el objetivo de curar al paciente, evitar las secuelas y las recidivas de la enfermedad e impedir la aparición de resistencias a los fármacos.

Elección de la pauta adecuada

Los principales organismos internacionales y distintos países a través de sus sociedades correspondientes han emitido normativas sobre ésta cuestión^(21,22). En España destacan la Conferencia de Consenso Nacional para el Control de la Tuberculosis⁽²³⁾, la Sociedad Española de Neumología Pediátrica⁽²⁴⁾ y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)⁽²⁵⁾.

El tratamiento de la TB en el niño es igual que el de la TB del adulto, adaptando las dosis de los fármacos al peso del pequeño y administrar fármacos asociados y en Observación Directa siempre que sea posible para prevenir la aparición de resistencias a los medicamentos.

Los niños, especialmente los menores de 5 años suelen desarrollar la enfermedad inmediatamente tras la infección primaria. En este grupo de edad (menores de 5 años) existe un alto riesgo de diseminación bacilar, por lo que el tratamiento debe iniciarse lo más precozmente posible, en cuanto se sospeche el diagnóstico. Un niño asintomático con una prueba de tuberculina positiva y una radiografía de tórax patológica (infiltrado, adenopatías o infiltrado-atelectasia) debe recibir una quimioterapia. En casos de duda puede administrarse un antibiótico de amplio espectro durante 10 días, si la imagen no se ha modificado, se trata casi con seguridad de una TB.

TABLA II. FÁRMACOS DE PRIMERA LÍNEA, DOSIS RECOMENDADA Y EFECTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES.

Fármaco	Dosis diaria (mg/kg/día)	Efectos adversos
Isoniacida (INH)	5 máx. 300 mg/d	Hepatitis, polineuritis, reacciones cutáneas
Rifampicina (RMP)	10 max. 450 mg/d si < 50 kg máx 600 mg/día	Hepatitis (colostasis), síndrome gripal, reacciones cutáneas, trombocitopenia
Pirazinamida (PZ)	20-30 Máx. 2 g/día	Hepatitis, reacciones cutáneas, fotosensibilidad, hiperuricemia
Etambutol (EMB)	25 en la fase inicial, 15 a partir del 2º mes. En menores de 5 años: 15-20	Neuritis óptica, hiperuricemia, reacciones cutáneas
Estreptomina (SM)	15-20 máx. 1000/día Si < 50 kg: máx. 750/día	Ototoxicidad, reacciones cutáneas, nefrotoxicidad, parestesias peribucales

Dado que en muy contadas ocasiones se logra aislar *M. tuberculosis*, el tratamiento debe basarse en el patrón de sensibilidad del caso índice (fuente de infección confirmada). Debe sospecharse TB resistente o multirresistente cuando el caso índice (o el mismo paciente) presenta un fracaso terapéutico o una recidiva, cuando ha recibido monoterapia o monoterapia encubierta y sobre todo cuando procede de países donde existen altas tasas de resistencias, lo que ocurre fundamentalmente en los inmigrantes e hijos de inmigrantes.

Teniendo en cuenta que en España la tasa de resistencias primarias a la isoniacida es inferior al 5%⁽²⁶⁾, la pauta recomendada para el tratamiento inicial es la que utiliza durante seis meses la asociación de Isoniacida (INH) y Rifampicina (RMP), suplementada los dos primeros meses con Pirazinamida (PZ). El tratamiento con cuatro fármacos en la fase intensiva inicial tiene como objeto prevenir el desarrollo de resistencias a la INH, cuando hay una sospecha razonable de INH-resistencia como los niños inmigrantes o hijos de inmigrantes⁽²⁷⁾, en formas clínicas extensas y graves en especial ante la TB tipo adulto que desarrollan algunos niños y adolescentes. Esta pauta consiste en INH + RMP + PZ + Etambutol (EMB) o Estreptomina (SM) diarias durante dos meses, y una fase de continuación con INH + RMP hasta un total de seis meses. La TB extrapulmonar se tratará igual que las formas pulmonares con la excepción de las formas diseminadas y meníngeas en las que el tratamiento se alargará hasta los nueve a doce meses. Cuando

es necesario recurrir a la cuarta droga el EMB puede ser usado incluso en los niños pequeños a una dosis de 15-20 mg/Kg/día. En la tabla II se exponen los fármacos de primera línea y su dosis recomendada.

La pauta óptima de tratamiento de la TB en los niños con infección HIV no se conoce, aunque se utiliza la misma pauta que en el adulto: utilizar al menos tres fármacos; INH+RMP+PZ durante los dos primeros meses, después INH+RMP hasta un total de 9 meses. Algunos autores utilizan sistemáticamente el EMB también durante la fase inicial.

Se define como TB multirresistente (TB-MDR) cuando hay bacilos con resistencias a la isoniacida y a la rifampicina al mismo tiempo; este tipo de TB-MDR apareció durante los años 1.990 en forma de brotes fundamentalmente nosocomiales y asociados al VIH. Durante el año 2.000 la organización "STOP TB" creó un comité para analizar ésta epidemia y encontró muchos casos de enfermos resistentes a casi todas las drogas. Se denomina TB-XDR aquella que es resistente al menos a INH y RMP entre las drogas de primera línea y al menos a tres entre las seis principales drogas de segunda línea^(28, 29).

Existen dudas con relación a los nuevos fármacos anti-tuberculosos, como son los derivados de las rifamicinas (rifabutina y rifapentina) de los que no se conoce la dosis segura para el niño; la utilización de los derivados de las fluoroquinolonas (ofloxacino, ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino y gatifloxacino) también está sujeta a restricciones debido a su efecto sobre los huesos y el cartílago de crecimiento y la larga duración del tratamiento, sin

TABLA III. FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS RESISTENTE EN NIÑOS.

Fármaco	Dosis diaria (mg/kg/día)	Dosis máxima	Actividad antimicrobiana
<i>Aminoglucósidos</i> Estreptomina, Kanamicina o Amikacina, Capreomicina	15-30	1 g	Bactericida (organismos en multiplicación activa)
<i>Fluoroquinolonas</i> Ofloxacina Ciprofloxacina	Adultos: 400 mg/12 horas 500-1.500 mg/12 h.	800 mg 1,5 g	Bactericida débil
<i>Tioamidas</i> Etionamida y Protionamida	15-20 (en 2-3 tomas)	1 g	Bactericida
PAS	200-300 (en 3- tomas)	10 g	Bacteriostático

TABLA IV. REGÍMENES ACONSEJABLES PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS RESISTENTE.

Resistencia a	Fase inicial		Fase mantenimiento		Duración total*
	Drogas	Duración mínima*	Drogas	Duración mínima*	
Isoniacida	RMP + PZ + EMB	2	RMP + EMB	10	12
Rifampicina	INH + EMB + PZ	2	INH + EMB	10	12-15
Etambutol	INH + RMP + PZ	2	INH + RMP	4	6
Isoniacida + Etambutol	RMP + PZ + Fluoroquinolona + Aminoglucósido o Capreomicina o Etionamida	3 - 6	RMP + PZ + Fluoroquinolona	6**	18**
Isoniacida + Rifampicina	PZ + EMB + Fluoroquinolona + Aminoglucósido o capreomicina o PAS	3 - 6	PZ + EMB + Fluoroquinolona o PAS		18**
Isoniacida + Rifampicina + Etambutol	PZ + Fluoroquinolona + Aminoglucósido o capreomicina + 1 ó 2 drogas más (etionamida, o PAS)	3 - 6	PZ + Fluoroquinolona + etionamida o PAS		VIH(-) y no cavitados: 18 m** VIH(+) y cavitarios: 24 m**
Isoniacida + Rifampicina + Piracinamida	EMB + Fluoroquinolona + Aminoglucósido o capreomicina + 1 ó 2 drogas más (etionamida o PAS)	3 - 6	EMB + Fluoroquinolona + etionamida o PAS		id.
Isoniacida + Rifampicina + Etambutol + Piracinamida	Fluoroquinolona + Aminoglucósido o capreomicina + 1, 2 ó 3 drogas de 2ª línea	3 - 6	Fluoroquinolona + 2 ó 3 drogas 2ª línea: etionamida, PAS		id.

* En meses; ** Tras la negativización del esputo.

embargo, en presencia de una TB-MDR, deben ser tenidos en consideración.

En las tablas III y IV exponemos las características de los fármacos de segunda línea y las pautas recomendadas para la TB resistente y MDR, aunque hay que subrayar que

éste grave forma de la enfermedad debe ser tratada por médicos que tengan la suficiente experiencia⁽³⁰⁾. En estos casos, además, el Tratamiento Directamente Observado es obligatorio y altamente recomendado en el resto de enfermos de TB.

TABLA V. DEFINICIÓN DE LOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS.

Resultado del tratamiento	Definición
Curado	Negativización del cultivo durante la fase de mantenimiento.
Tratamiento completado	Finalización comprobada del tratamiento, pero no existe demostración de la conversión del esputo o negativización del cultivo durante la fase de mantenimiento.
Fracaso	Casos en los que la baciloscopia permanece positiva o se vuelve de nuevo positiva (tras una fase de negativización) a los 5 meses o más de tratamiento.
Muerte	Niño que muere durante el tratamiento, cualquiera que sea la causa de la muerte.
Tratamiento interrumpido o abandonado	Enfermo que no acude a visita o a recoger medicación durante un período de dos meses consecutivos después de una visita.
Transferido	Enfermo que ha sido transferido a otra unidad u hospital y del que no conocemos el resultado del tratamiento.

Fuente: Referencias 4, 21 y 31. Elaboración: propia.

EL SEGUIMIENTO DE LOS ENFERMOS

Tan importante como la prescripción es el seguimiento adecuado cuyos objetivos son: vigilancia de una respuesta clínico-radiológica favorable, vigilancia de la aparición de reacciones tóxicas a los fármacos y vigilancia del cumplimiento del tratamiento hasta su total curación. Se recomienda realizar evaluación de la efectividad del tratamiento cada 14 días durante los dos primeros meses de QT y después mensualmente⁽²¹⁾. La resolución radiológica puede requerir meses y la aparición de fenómenos de epituberculosis (infiltración-atelectasia por la compresión y vaciamiento de adenopatías que se produce en el 30-40% de los casos) no deben modificar el tratamiento: en todo caso puede considerarse la adición de corticosteroides temporalmente^(12,24,27).

Finalmente, el diagnóstico y tratamiento de un caso de TB debe ir seguido de la Declaración Nominal Obligatoria del caso y de la Declaración de alta a los Servicios de Epidemiología según las definiciones de resultado del tratamiento de la Tuberculosis.

BIBLIOGRAFÍA

- Marais BJ, Obihara CC, Warren RM, Schaaf HS, Gie RP, Donald PR. The burden of childhood tuberculosis: a public health perspective. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 1305-1313.
- Starke JR. Childhood tuberculosis: ending the neglect. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 373-374.
- Hesseling AC, Schaaf HS, Gie RP, Starke JR, Beyers N. A critical review of diagnostic approaches used in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 1038-1045.
- WHO, IUATLD, RNTA(KNCV). Revised international definitions in tuberculosis control. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 213-215.
- Alcaide J, Altet MN, Canela J. Epidemiología de la tuberculosis. *An Esp Pediatr* 2000; 58: 449-457.
- Paediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted Tuberculin Skin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 1175-1201.
- Pai M, Riley LW, Colford JR JM. Interferon- γ assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases* 2004; 4: 761-776.
- Altet Gómez MN, De souza Galvao ML, Domínguez Benitez J, Latorre Rueda I, Millá 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 (supl 1): 53-54.
- Eamranond P, Jaramillo E. Tuberculosis in children: reassessing the need for improved diagnosis in global control strategies. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5: 594-603.
- Delacourt Ch, Mamou Mani T, Bonnerot V, de Blic J, Sayeg N, Lallemand D, Scheinmann P. Computed tomography with normal chest radiograph in tuberculosis infection. *Arch Dis Child* 1993; 69: 430-432.
- Gómez-Pastrana Durán D, Caro Mateo P, Torronteras Santiago R, Anguita Quesada ML, López Barrio AM, Andrés Martín A, Navarro González J. Tomografía computarizada y reacción en cadena de la polimerasa en la infección tuberculosa de la infancia. *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 500-504.
- 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: 1078-1090.
- Schluger NW. Changing Approaches to the Diagnosis of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2020-2024.

14. Centres for Disease Control and Prevention. Update: nucleic acid amplification tests for tuberculosis. *MMWR* 2000; 49: 593-594.
15. Cole ST, Brosch R, Parkhill J, Garnier T, Churcher c, Harris D et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 1998; 393: 537-544.
16. Perkins MD. New diagnostic tools for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 4: S182-S188.
17. Caminero JA, Pena MJ, Campos-Herrero MI, Rodríguez JC, García I, Cabrera P et al. Epidemiological Evidence of the Spread of a *Mycobacterium tuberculosis* Strain of the Beijing Genotype on Gran Canaria Island. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1165-1170.
18. Ferebee SH. Controlled Chemoprophylaxis Trials in Tuberculosis. A General Review. *Adv Tuberc Res* 1970; 17: 28-106.
19. Ormerod LP. Rifampicin and isoniazid prophylactic chemotherapy for tuberculosis. *Arch Dis Child* 1998; 78: 169-171.
20. 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 tuberculosis infection in persons not infected by the human immunodeficiency virus. *Int J Tuberc Lung dis* 2005; 9: 276-281.
21. Enarson PM, Enarson DA, Gie R. Management of tuberculosis in children in low-income countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 1299-1304.
22. American Thoracic Society/Centres for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 503-562.
23. Grupo de Trabajo sobre tuberculosis del FISS. Consenso Nacional para el Control de la tuberculosis en España. *Med clin (Barc)* 1992; 98: 24-31.
24. Tardio E, Alcaide J y Grupo de Trabajo "tuberculosis Infantil" (Altet MN) de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Protocolo de tratamiento de la tuberculosis infantil. *An Esp Pediatr* 1998; 48: 89-97.
25. Grupo de Trabajo de la SEPAR: Recomendaciones SEPAR: Tratamiento y retratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 170-175.
26. Martín-Casabona N. Alcaide F, Coll P, González J., Manterola JM, Salvadó M., Caylá JA y Grupo de Trabajo sobre Resistencias en Tuberculosis. Farmacorresistencia de *Mycobacterium tuberculosis*. Estudio multicéntrico en el área de Barcelona. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 493-498.
27. Altet Gómez MN, Alcaide Megías J. La tuberculosis en niños inmigrantes: dificultades y recomendaciones. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62 (Supl 1): 1-5.
28. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2006-361.
29. WHO and IUATLD. Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with Extensive Resistance to Second-Line Drugs Worldwide, 2000-2004. *MMWR* 2006; 55: 301-305.
30. Altet Gómez MN, Alcaide Megías J, Pascual Sánchez MT. Tuberculosis infantil resistente a fármacos. *Pediatría* 2000; 124: 195-212.
31. Veen J, Raviglione M, Rieden HL, Migliori GB, Graf P, Grzemska M, Zalesky R. Standardized tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe. *Eur Resp J* 1998; 12: 505.