



FICHA DE IDENTIFICACIÓN DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Título	REVISION BIBLIOGRAFICA DEL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS EN PEDRIATRIA	
Autor/es	Nombres y Apellidos	Código de estudiantes
	ALEJANDRA ANDREA TORRICO FERRADA	63341
	FRANZ MATURANO RAFAEL	94692
	YOSELIN CASTRO CARRILLO	46339
Fecha	25/11/2022	

Carrera	MEDICINA
Asignatura	FARMACOLOGIA "II"
Grupo	"D"
Docente	ROMMEL MAX RIVAS ERAZU
Periodo Académico	2022 "II" - 6° SEMESTRE
Subsede	SANTA CRUZ DE LA SIERRA

Copyright © (2022) por (Alejandra A. Torrico, Franz Maturano y Yoselin Castro)

Todos los derechos reservados.

Tabla de Contenidos:

Lista de tablas y gráficos:	4
1. TUBERCULOSIS PULMONAR CAVITARIA UNA PRESENTACIÓN INUSUAL EN PEDIATRÍA	9
1.1 Resumen.....	9
1.2.Introducción:.....	10
1.3.Presentación del caso:	11
1.4.Discusión:	12
1.5.Conclusión:.....	14
1.6.Agradecimiento:.....	14
2. RIFAPENTINA MÁS ISONIAZIDA PARA EL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS PULMONAR LATENTE INFANTIL	14
2.1. Resumen:	16
2.2. Introducción:	19
2.3. Objetivo:.....	21
2.4. Método:.....	21
2.5.Principales resultados:	22
2.6. Conclusiones:	24
3. ENFERMEDAD TUBERCULOSA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA EN MADRID EN LOS ÚLTIMOS 26 AÑOS	26
3.1. Resumen:	26
3.2. Introducción:	28
3.3. Pacientes y métodos:	29
3.4. Resultados:	30
3.5. Discusión:	32
3.6. Financiación:	34
4. EXPERIENCIA PILOTO CON ESQUEMA RIFAPENTINA-ISONIAZIDA SEMANAL POR 3 MESES PARA TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE EN EL PROGRAMA NACIONAL DE TUBERCULOSIS DE CHILE.....	35
4.1. Resumen:	35
4.2. Introducción:	37
4.3. Métodos:	38
4.4. Resultados:	40

4.5. Discusión:	41
4.6. Conclusión:	44
5. FACTORES ASOCIADOS AL CUMPLIMIENTO DE LA TERAPIA PREVENTIVA CON ISONIACIDA EN NIÑOS EN QUITO, ECUADOR (2014-2016 Y 2018)	46
5.1. Resumen:	46
5.2. Introducción:	47
5.3. Población:	49
5.4. Análisis de datos:	50
5.5. Resultados:	50
5.6. Discusión:	52
5.7. Conclusiones:	54
6. TUBERCULOSIS EN PEDIATRÍA.....	55
6.1. Introducción:	55
6.2. Pruebas de cribado:	57
6.3. Interpretación de la prueba de IGRA:	58
7. DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS EN LA EDAD PEDIÁTRICA	61
7.1. Resumen:	61
7.2. Introducción:	62
7.3. Historia clínica:	63
7.5. Diagnóstico inmunológico de la infección tuberculosa:	66
7.7. Diagnóstico radiológico de la tuberculosis pulmonar	71
7.8. Diagnóstico endoscopio:	72
7.9. Situaciones especiales.....	74
8. TUBERCULOSIS EN UNA POBLACIÓN PEDIÁTRICA ATENDIDA EN UN HOSPITAL PÚBLICO. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO. ESTUDIO DESCRIPTIVO	77
8.1. Resumen:	77
8.2. Introducción:	78
8.3. Objetivo primario:	79
8.4. Material y método:	80
8.4. Resultados:	80
8.5. Discusión:	82
8.6. Conclusiones:	84
9. TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EN PEDIATRÍA. ACTUALIZACIÓN DE LA NORMATIVA CHILENA	85



9.1. Resumen:	85
9.2. Introducción:	85
9.3. ESTUDIO DE CONTACTOS MENORES DE 15 AÑOS	86
9.4. TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS ACTIVA EN MENORES DE 15 AÑOS	87
9.5. QUIMIOPROFILAXIS EN MENORES DE 15 AÑOS	88
REVISION BIBLIOGRAFICA DEL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS EN PEDRIATRIA.....	89
LINKS	89

Lista de tablas y gráficos:

Tablas y gráficos del caso 2

	N/total (%)
Origen	
<i>Español</i>	97/170 (57,1)
<i>Inmigrante</i>	73/170 (42,9)
América del Sur	48/170 (28,2)
Marruecos	14/170 (8,2)
África subsahariana	5/170 (2,9)
Rumanía	4/170 (2,4)
Sexo	
<i>Mujer</i>	79/170 (46,5)
Edad	
<2 años	58/170 (34,1)
2-5 años	28/170 (16,4)
6-12 años	45/170 (26,5)
>12 años	39/170 (22,9)
Ambiente epidémico	
<i>No caso índice</i>	65/170 (38,2)
<i>Caso índice conocido</i>	105/170 (61,8)
En tratamiento	80/105 (76,2)
Desconocen si recibe tratamiento	21/105 (20)
No tratamiento	4/105 (3,8)
Clínica al diagnóstico	
<i>Asintomático</i>	52/170 (30,6)
<i>Sintomático</i>	118/170 (69,4)
Fiebre y tos	30/170 (17,6)
Tos aislada	23/170 (13,6)
Fiebre aislada	14/170 (8,2)
Exploración física	
<i>Sin hallazgos patológicos</i>	86/170 (50,6)
<i>Alterada</i>	83/170 (48,8)
Auscultación pulmonar alterada	47/83(56,6)
Adenopatías	12/83 (14,5)
Alteraciones cutáneas	9/83 (10,8)

Tabla 1.
 Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con enfermedad tuberculosa

	N/total (%)
Mantoux positivo	

	N/total (%)
>10mm	109/170 (64,1)
5-10mm	49/170 (28,8)
IGRA	
<i>Positivo</i>	12/17 (70,6)
Analítica	
<i>Leucocitosis (>15.000leucocitos/ml)</i>	73/170 (42,9)
<i>Neutrofilia (>70%)</i>	28/170 (16,5)
<i>Elevación reactantes fase aguda</i>	100/170 (58,8)
<i>PCR>6mg/l</i>	48/100 (48)
<i>VSG>20mm/h</i>	52/100 (52)
<i>Ambos aumentados</i>	38/100 (38)
Radiografía tórax	
<i>Normal</i>	17/170 (10)
<i>Hallazgos patológicos</i>	153/170 (90)
<i>Condensación</i>	101/170 (59,4)
<i>Adenopatía</i>	82/170 (48,2)
<i>Condensación + adenopatía</i>	44/170 (25,9)
<i>Atelectasia</i>	14/170 (8,2)
<i>Derrame</i>	13/170 (7,6)
<i>Cavitación</i>	9/170 (5,3)
TAC torácico	
<i>Alterado</i>	22/24 (91,7)
Jugo gástrico	
<i>Microscopia: observación BAAR</i>	18/145 (12,4)
<i>Aislamiento en cultivo</i>	52/141 (36,9)
<i>PCR positiva</i>	9/28 (32,2)
Espuito	
<i>Microscopia: observación BAAR</i>	15/70 (21,4)
<i>Aislamiento en cultivo</i>	27/66 (40,9)
<i>PCR positiva</i>	6/29 (20,7)

Tabla 2.
 Pruebas complementarias

Tablas y gráficos del caso 4

Inclusión

Contactos intradomiciliarios de pacientes con tuberculosis pulmonar con bacteriología positiva, que tengan entre 2 y 50 años de edad, con evidencia de infección tuberculosa y descartada la tuberculosis activa

Pacientes inmunodeprimidos con evidencia de infección tuberculosa en quienes se haya descartado tuberculosis activa

Otros sujetos mayores de dos años que tengan indicación de quimioprofilaxis para tuberculosis y en quienes se haya descartado tuberculosis activa

Exclusión

Personas con intolerancia o hipersensibilidad a la rifapentina o la isoniazida

Personas que hayan recibido tratamiento antituberculoso anteriormente

Menores de 2 años o mayores de 50 años de edad

Contactos con PPD < 10 mm

Embarazadas

Personas en tratamiento antirretroviral por VIH

Personas con antecedentes de enfermedad hepática crónica o alcoholismo activo

Personas que no puedan cumplir con la asistencia a un centro de salud

Contactos de pacientes con tuberculosis resistente a isoniazida y/o rifampicina

Tabla 1 Criterios de inclusión y exclusión para el tratamiento de la infección tuberculosa latente con nuevo esquema

Rifapentina		Isoniazida	
Peso corporal (kg)	Dosis (mg)	Menores de 12 años	12 años y más
10-14	300		
14,1-25	450		
25,1 - 32	600	25 mg/kg	15 mg/kg
32,1 - 50	750		
>50	900		

*Tabletas de 150 mg.

Tabla 2 Dosis semanales de rifapentina e isoniazida para el esquema de tratamiento de la infección tuberculosa latente

Resultado	Definición
Alta	Paciente que completa las 12 dosis semanales en un plazo máximo de 16 semanas
Abandono	Paciente que deja de acudir a tratamiento por 4 semanas seguidas
Traslado sin información de egreso	Paciente que cambia de residencia a otra región de manera programada durante el tratamiento, pero no es posible trazar el término de su tratamiento
Fallecido	Paciente que fallece durante el tratamiento sin llegar a completarlo, independiente de la causa de muerte
Reacción adversa a medicamentos (RAM)	Respuesta nociva a los fármacos que obliga a suspender el esquema antes de completarlo
Suspensión del tratamiento por otra causa	Situación en la cual el médico tratante decide suspender el tratamiento antes de completarlo, por una causa clínica que no es una RAM

Tabla 3 Definiciones para el resultado de tratamiento

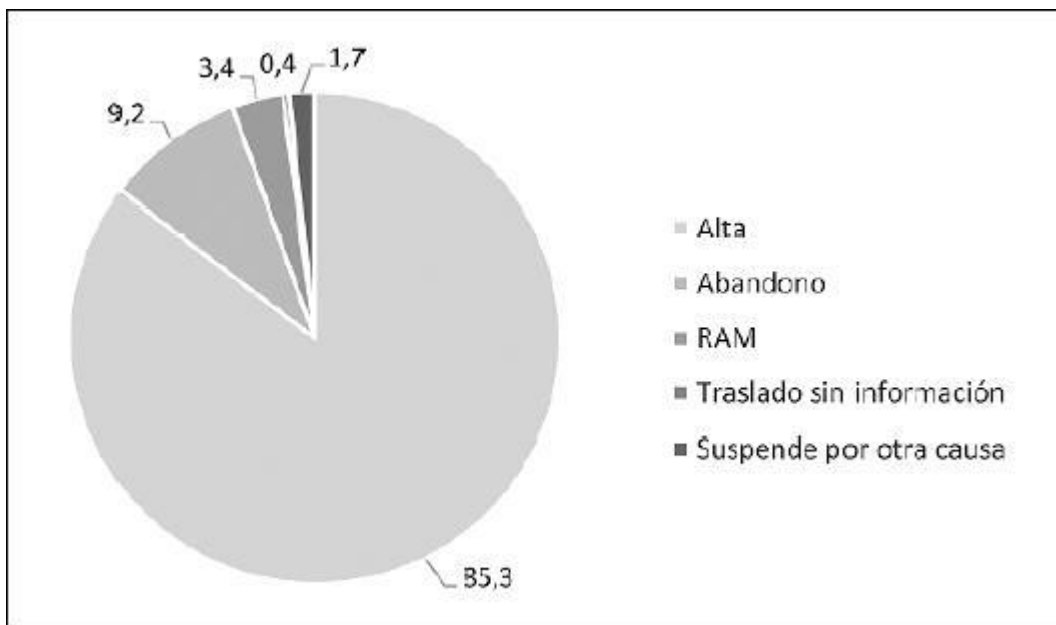


Figura 1 Resultados de tratamiento (%) del total de pacientes (n = 238). 85,3% de los pacientes cumplieron el tratamiento completo.

	Total	Altas	Abandonos	RAM	Suspensión por otra causa	Traslado sin info.	Fallecidos
Menores de 15 años	109	90; 82,6%	10; 9,2%	4; 3,7%	4; 3,7%	1; 0,9%	0
Hombres	54	45; 83,3%	3; 5,6%	1; 1,9%	4; 7,4%	1; 1,9%	0
Mujeres	55	45; 81,8%	7; 12,7%	3; 5,5%	0	0	0
15 años o más	129	113; 87,6%	12; 9,3%	4; 3,1%	0	0	0
Hombres	58	53; 91,4%	4; 6,9%	1; 1,7%	0	0	0
Mujeres	71	60; 84,5%	8; 11,3%	3; 4,2%	0	0	0
Total hombres	112	98; 87,5%	7; 6,3%	2; 1,8%	4; 3,6%	1; 0,9%	0

	Total	Altas	Abandonos RAM	Suspensión por otra causa	Traslado sin info.	Fallecidos
		87,5%		1,8%		
Total mujeres	126	105; 83,3%	15; 11,9%	6; 4,8%	0	0
Total	238	203; 85,3%	22; 9,2%	8; 3,4%	4; 1,7%	1; 0,4%

Tabla 4 Resultados del tratamiento de la infección tuberculosa latente obtenidos en grupos por edad y sexo

Servicio de salud	Total	Alta	Abandono RAM	Traslados sin información	Suspensión por otra causa	Fallecido
Viña del Mar - Quillota	109	94; 86,2%	14; 12,8%	1; 0,9%	0	0
Metropolitano Oriente	94	80; 85,1%	5; 5,3%	4; 4,3%	1; 1,1%	4; 4,3%
Concepción	32	27; 84,4%	3; 9,4%	2; 6,3%	0	0
Aysén	3	2; 66,7%	0	1; 33,3%	0	0

Tabla 5 Resultados del tratamiento de la infección tuberculosa latente obtenidos según Servicio de Salud

	Total	Altas	Abandonos RAM	Suspensión por otra causa	Traslado sin información	Fallecidos
Contactos menores de 15 años	109	90; 82,6%	10; 9,2%	4; 3,7%	4; 3,7%	1; 0,9%
Contactos de 15 años o más	82	71; 86,6%	8; 9,8%	3; 3,7%	0	0

	Total	Altas	Abandonos RAM	Suspensión por otra causa	Traslado sin información	Fallecidos
Immunosuprimidos	30	27; 90%	2; 6,7%	1; 3,3%	0	0
Otra causa (privados de libertad)	17	15; 88,2%	2; 11,8%	0	0	0

Tabla 6 Resultados del tratamiento de la infección tuberculosa latente obtenidos según causa de indicación del tratamiento

Tablas del caso 8

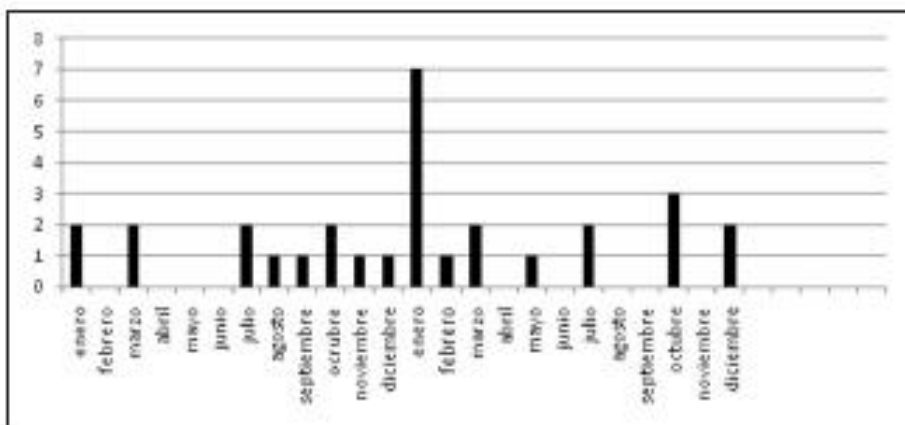


Gráfico I. Distribución mensual de los casos de tuberculosis Infantil. Años 2008 -2009

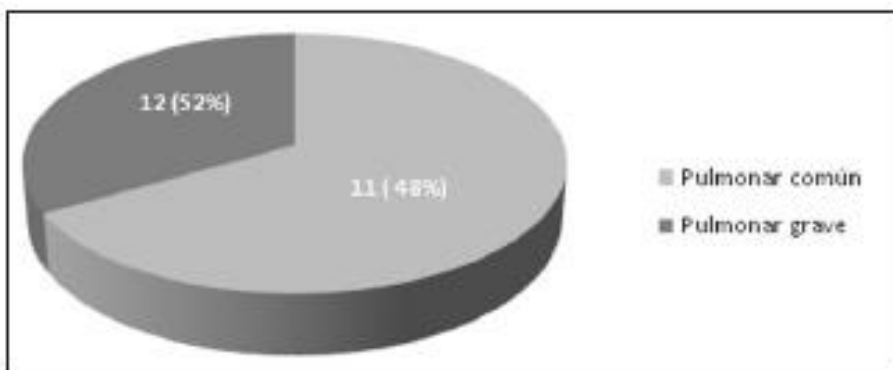


Gráfico II. Distribución de las formas pulmonares

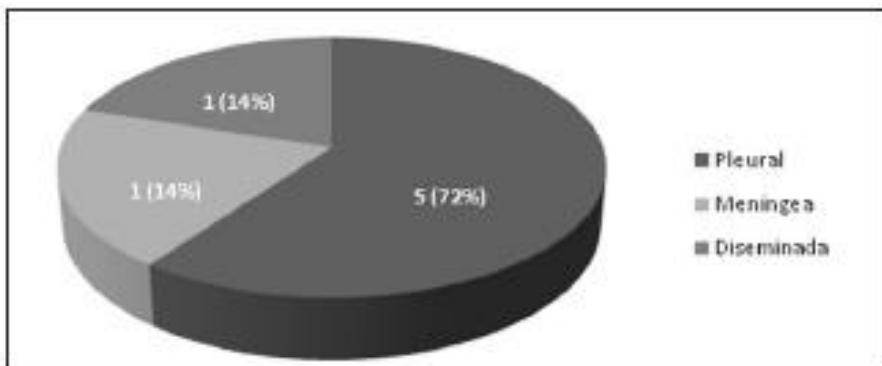


Gráfico III. Distribución de las formas extrapulmonares

Tabla del caso 9

FARMACO	FASE DIARIA	FASE TRISEMANAL
Isoniacida	10 mg/Kg	15mg/Kg
Rifampicina	15mg/Kg	20mg/Kg
Pirazinamida	35mg/Kg	
Etambutol	20mg/Kg	

Tabla 1. Dosis de medicamentos utilizados para el tratamiento de la tuberculosis infantil

Informe del caso 1

1. TUBERCULOSIS PULMONAR CAVITARIA UNA PRESENTACIÓN INUSUAL EN PEDIATRÍA

Referencia bibliográfica: vdsalud.org

(Wendy M. Pineda, Miriam L. Dueñas y Guillermo E. Barahona, 2021)

Informe de caso DOI: 10.5377/alerta.v4i3.10907

1, 2 y 3. Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, San Salvador, El Salvador

1.1 Resumen:

Se presenta el caso de una paciente femenina de 5 años quien fue ingresada en el Hospital Nacional de Niños «Benjamín Bloom», por presentar tos y fiebre persistente de 3 semanas. Previo al ingreso en el centro hospitalario, la paciente cursó con gastroenteritis aguda, por lo que en el Hospital Nacional Zacamil se sospechó fiebre tifoidea. Sin embargo, al continuar febril y con tos fue transferida al hospital. Durante el ingreso hospitalario se realizó el estudio para confirmar enfermedad tuberculosa presentando: prueba mantoux positiva (13 milímetros), radiografía de tórax con cavitación apical izquierda, baciloscopías positivas (16 puntos de los criterios de Stegen y Toledo). También se realizó una tomografía axial torácica computarizada que mostró lesión cavitada a nivel del lóbulo superior izquierdo, segmento apical posterior de paredes gruesas tabicadas. Iniciando tratamiento con 4 fármacos antituberculosos (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) y posterior al egreso hospitalario la paciente continuó con el tratamiento durante seis meses, presentando evolución clínica satisfactoria.

Palabras clave Tuberculosis, cavitación, antituberculosos

Abstract A 5-year-old female patient was admitted to the Hospital Nacional de Niños “Benjamín Bloom” (Benjamin Bloom National Children’s Hospital), presenting cough and persistent fever for 3 weeks. Prior to admission to the hospital, the patient had acute gastroenteritis, so typhoid fever was suspected at the Zacamil National Hospital. However, as she continued to be febrile and coughing, she was transferred to the hospital. During hospital admission, a study was performed to confirm tuberculous disease presenting: positive mantoux test (13 millimeters), chest X-ray with left apical cavitation, positive bacilloscopies (16 points of the Stegen and Toledo criteria). A thoracic axial computed tomography was also performed, which showed a cavitated lesion at the level of the left upper lobe, posterior apical segment with thick septate walls. Treatment was started with 4 antituberculosis drugs (isoniazid, rifampicin, pyrazinamide and ethambutol) and after

hospital discharge the patient continued with the treatment for 6 months, presenting satisfactory clinical evolution.

Keywords Tuberculosis, cavity, antituberculosis drug

1.2. Introducción:

La tuberculosis pulmonar es una infección común distribuida mundialmente con alta prevalencia en países en vías de desarrollo. *Mycobacterium tuberculosis* ha sido causante de muerte y enfermedad en la humanidad desde la era clásica y actualmente continúa siendo un problema médico y social con gran morbilidad y mortalidad¹. Se estima que durante el periodo comprendido entre los años 2000 al 2016, el diagnóstico oportuno y tratamiento eficaz salvaron alrededor de 53 millones de vidas y pese a ello la tuberculosis sigue siendo una gran amenaza en el mundo, ya que el 16 % de los casos fallecen a causa de esta enfermedad.

Un tercio de la población mundial está infectada con *Mycobacterium tuberculosis*; del 6–10 % de casos nuevos son en niños y cerca de 80 000 niños fallecen cada año debido a esta infección². La Organización Mundial de la Salud, para el año 2018, estima que 1,1 millones de casos nuevos de tuberculosis en la población pediátrica por debajo de los 14 años, alrededor de estos el 55 % fueron subdiagnosticados o no reportados al inicio de la enfermedad, los pacientes pediátricos por debajo de los 5 años el porcentaje de subdiagnóstico asciende al 69 %³. En El Salvador, la tuberculosis representa una amenaza para la población en general. En el año 2013 se reportaron 2176 casos de tuberculosis de todas las formas, con una tasa de 34,6 x 100 000 habitantes, con un elevado índice desde el año 2011 respecto a 2008 (tasa de 28 x 100 000 habitantes). Según el plan estratégico multisectorial para el control de la tuberculosis en El Salvador, diseñado en el año 2015 y que fue implementado entre los años 2016-2020, la incidencia de tuberculosis pulmonar en los niños menores de 14 años fue 0,9-1,1 por cada 100 000 habitantes⁴, reflejando que en pediatría la forma pulmonar de la enfermedad es menos frecuente en comparación con las formas extrapulmonares.

La tuberculosis primaria es común en la infancia con un curso subagudo y asociado con enfermedad extrapulmonar debido a la diseminación del bacilo por medio del torrente sanguíneo⁵. Es importante reconocer las diversas presentaciones clínicas y radiográficas de la tuberculosis primaria y pos - primaria. Entre las formas de presentación de tuberculosis primaria en pediatría se encuentran: tuberculosis miliar, pleuritis exudativa y traqueobronquial y a medida que avanza la ciencia se descubren nuevas formas de tuberculosis similares a la del adulto.

La cavitación es una manifestación rara de la tuberculosis primaria en lactantes y en niños que viven en comunidades expuestas al bacilo tuberculoso *M. tuberculosis*. Actualmente hay pocos reportes de caso de esta presentación de la enfermedad en la edad pediátrica. A continuación, se presenta el caso de una paciente pediátrica que desarrolló tuberculosis pulmonar con cavitaciones.

1.3. Presentación del caso:

Se trata de una paciente femenina de cinco años de edad, originaria del municipio de Ciudad Delgado, departamento de San Salvador, nivel socioeconómico medio, con antecedente de dos años previos. Al inicio de los síntomas la paciente convivía con un familiar con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, que completó el tratamiento antituberculoso. Consultó en la unidad de emergencia del Hospital Nacional Zacamil, con historia de veinte días de fiebre de predominio nocturno no cuantificada de fuerte intensidad, que se acompañaba de escalofríos, diaforesis, adinamia e hiporexia y nueve días de diarrea, se decidió su ingreso con diagnóstico de gastroenteritis aguda. Durante su estancia hospitalaria persistió febril y se establece la sospecha diagnóstica de fiebre tifoidea. Por la persistencia de la tos, se realiza la toma de una radiografía de tórax, la cual mostró radiopacidad en vértice izquierdo y se refirió al hospital de tercer nivel. En la unidad de emergencia Hospital Nacional de Niños «Benjamín Bloom» refirió historia de tres meses de tos con expectoración de predominio nocturno, sin producir emesis, ni cianosis, con el antecedente de haber consultado en múltiples ocasiones en establecimientos de primer nivel de atención, donde fue tratada con antitusivos, mucolíticos y agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta, sin presentar mejoría. Al examen físico, se presentó agudamente enferma, pálida, hipoactiva, con temperatura de 39 °C, el resto de sus constantes vitales fueron normales. En la revisión por sistemas a nivel pulmonar se observaron tirajes subcostales e intercostales leves y estertores difusos en campo pulmonar izquierdo. Los exámenes de laboratorio mostraron un conteo de 17 600 mm³ glóbulos blancos, neutrófilos 62 %, linfocitos 27 %, proteína C reactiva de 17,1 mg/dl y velocidad sedimentación globular 20 mm/hr; el resto de la química sanguínea fue normal. Se realizó la prueba cutánea de derivado proteico purificado, midiendo 13 mm a las 72 horas de lectura; ELISA para VIH fue negativo. Se realizaron tres baciloscopias con tinción de Ziehl–Neelsen que fueron positivas (+++); no se cuantificaron niveles serológicos de inmunoglobulinas. La radiografía de tórax mostró radiopacidades apical e hilar izquierda y sobre el vértice izquierdo una cavitación de paredes gruesas (16 puntos de los criterios de Stegen y Toledo, Tabla 1). Se realizó una tomografía axial computarizada torácica (TAC), que reportó lesión cavitada a nivel del lóbulo superior izquierdo, segmento apical posterior de paredes gruesas tabicadas compatible con

tuberculosis pulmonar cavitada, como se muestra en la Figura 1 y Figura 2, iniciándose tratamiento antituberculoso con 4 fármacos de primera línea (isoniacida 5 mg por kg, rifampicina 10 mg por kg, pirazinamida 25 mg por kg y etambutol 20 mg por kg). Fue dada de alta y continuó manejo ambulatorio. Seis meses después la paciente finalizó el manejo con antituberculosos presentando evolución clínica satisfactoria.

1.4. Discusión:

La tuberculosis es un gran reto para la salud pública en El Salvador como a nivel mundial. Representa un gran impacto debido a la morbilidad y mortalidad que ocasiona. Según la evidencia clínica, se espera que en pediatría predominen las formas clínicas extrapulmonares. La tuberculosis cavitaria ocurre principalmente entre el 40 al 87 % descrita en adultos⁶ de la tuberculosis pulmonar; En pediatría, la tuberculosis cavitaria es infrecuente. Existen reportes de casos en edades que en su mayoría comprenden la adolescencia y grupos etarios posteriores, siendo una de las principales razones por la que se reportó este caso. C. Perdikogianni et al. en el 2019 describieron dos casos de tuberculosis pulmonar cavitaria en niños inmigrantes en Creta, Grecia; uno en una paciente de 11 años de edad inmunocompetente y el otro en un paciente de 8 años de edad con inmunocompromiso (leucemia linfoblástica aguda). En ambos se obtuvo una evolución satisfactoria al instaurar tratamiento con antituberculosos, concluyendo que las formas severas de tuberculosis también pueden presentarse en niños, especialmente en aquellos con condiciones sociales de riesgo o inmunocompromiso⁸. Cada vez se describen mecanismos más específicos que explican la evolución de *Micobacterium tuberculosis* y su adaptación al sistema inmunológico por múltiples vías. Existen diversas características inmunopatológicas que ayudan a entender cómo la tuberculosis dirige daños en la función pulmonar, cavitaciones, bronquiectasias y fibrosis. Actualmente, existe una amplia evidencia científica que explica cómo la respuesta inflamatoria del huésped hacia la infección tuberculosa promueve el desarrollo de las cavitaciones. Clásicamente se ha descrito que la formación de la cavitación resulta de licuefacción del casium y es considerada el foco central de contagio y persistencia de la enfermedad⁸. También se han propuesto teorías alternativas controversiales en las que se atribuye un papel importante a la autoinmunidad, postulando que las micobacterias inducen respuestas inapropiadas en el huésped hacia los autoantígenos. Además, en la última década ya se han reportado errores innatos de la inmunidad asociados con formas graves o cursos atípicos de tuberculosis en la infancia.

La cavitación pulmonar se caracteriza por la degradación de matriz celular por metalopeptidasas proteolíticas de matriz^{9,10} (MMP), encontradas con gran abundancia en los neutrófilos del parénquima pulmo - nar sugiriendo que la afluencia neutrofílica

temprana conduce a un daño tisular que favorece la cavitación¹⁰. Los pacientes con cavitaciones tienen una carga bacteriana de hasta 10 bacilos¹¹, siendo altamente contagiosos¹². La mayoría de recaídas y fallas del tratamiento provienen de la tuberculosis cavitaria, siendo su diagnóstico crucial para la instauración de una terapia antituberculosa oportuna. Numerosos estudios han reportado la importancia de factores poblacionales, nutricionales, inmunológicos y otros que, en conjunto, desempeñan un rol protagónico en la morbilidad y mortalidad de pacientes con tuberculosis pulmonar cavitaria¹¹⁻¹⁶. Los estudios de imagen utilizados para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar son bien conocido el rol que juega la radiografía de tórax; siendo parte del primer abordaje diagnóstico. La radiografía de tórax es comúnmente utilizada para visualizar el daño pulmonar y los hallazgos radiológicos distinguen entre la tuberculosis primaria y pos - primaria¹⁷. Además, se destaca que el TAC es más sensible que la radiografía de tórax¹⁸. En este caso se realizaron ambos estudios y junto con el resto de herramientas diagnósticas se lograron establecer los criterios diagnósticos de enfermedad tuberculosa cavitaria e instaurar el tratamiento de manera pronta y exitosa, obteniendo un gran impacto en la evolución satisfactoria de la paciente¹⁸. El daño pulmonar que produce *Micobacterium tuberculosis* ha sido estudiado en muchas perspectivas en una reciente publicación en la que Stek et al. describieron que el tratamiento convencional, junto con otras terapias adyuvantes, tiene un alto impacto en la reducción de lesiones pulmonares a largo plazo; entendiendo que la patogénesis del daño pulmonar es fundamental para tomar decisiones exitosas en la terapéutica y mejorar el pronóstico del paciente¹⁹⁻²⁰.

1.5. Conclusión:

La tuberculosis pulmonar es endémica en El Salvador. Excepcionalmente se observan casos de tuberculosis pulmonar cavitaria en niños menores de cinco años, siendo más común en la edad adulta, lo que resalta la importancia de este reporte de caso. En la población pediátrica se deben hacer estudio de la enfermedad tuberculosa, principalmente cuando los niños son contactos de pacientes tuberculosos positivos.

La paciente no presentó los factores de riesgos clásicos descritos para el desarrollo de la enfermedad cavitaria. Se valoró que existió diagnóstico oportuno, ya que tuvo una evolución satisfactoria con el tratamiento antituberculoso.

- 1.6. **Agradecimiento:** A la contribución por parte de la Dra. Karla Escoto y Dra. Alejandra Baiza.

Informe de caso 2

2. RIFAPENTINA MÁS ISONIAZIDA PARA EL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS PULMONAR LATENTE INFANTIL

Referencia bibliográfica: vdsalud.org

(Adolfo Aramburu, 2020)

Dr. Hans Demetrio Vásquez Soplopucó

Jefe

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. María Luz Miraval Toledo

Directora General

CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo

Responsable

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado como parte de la búsqueda de evidencias para la Guía de Práctica Clínica de Tuberculosis Infantil, desarrollada por la Unidad de Generación de Evidencias en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud.

Revisores Ericson Gutiérrez¹ Patricia Caballero¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

MENSAJES CLAVE

- Este documento técnico fue generado como parte de la búsqueda de evidencias para la Guía de Práctica Clínica de Tuberculosis Infantil, desarrollada por la Unidad de Generación de Evidencias en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud.
- La tuberculosis es una infección causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, cuya presentación pulmonar es la forma más común e infecciosa. En Perú, se estima que

un 10% del total de casos nuevos de tuberculosis al año se producen en menores de quince años.

- La tuberculosis latente se define como la presencia de respuesta inmune detectable a antígenos de *M. tuberculosis* sin evidencia clínica de enfermedad activa. En ausencia de terapia preventiva, los niños tienen un alto riesgo de progresión rápida de la enfermedad después de la infección primaria y pueden desarrollar formas graves de tuberculosis.
- La combinación de isoniazida y rifapentina es utilizada como tratamiento para la tuberculosis latente en mayores de dos años. En Perú, isoniazida cuenta con cinco registros sanitarios vigentes, mientras que rifapentina no cuenta con ningún registro sanitario vigente.
- El objetivo de la ETS rápida fue describir la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de rifapentina más isoniazida para el tratamiento de tuberculosis pulmonar latente infantil.
- La pregunta PICO formulada fue la siguiente, P: Niños de 0-18 años con tuberculosis pulmonar latente; I: isoniazida + rifapentina durante 3 meses; C: isoniazida durante 6-9 meses; O: progresión a tuberculosis activa, tasa de cumplimiento, mortalidad y eventos adversos
- Se identificó una revisión sistemática (RS) y tres guías de práctica clínica (GPC).
- La terapia combinada con rifapentina e isoniazida en niños de 2-17 años mejoró significativamente las tasas de conclusión de tratamiento, sin incrementar el riesgo de desarrollar tuberculosis activa en comparación al tratamiento convencional con isoniazida durante 9 meses.
- El perfil de seguridad de rifapentina e isoniazida fue similar a la monoterapia con isoniazida en relación a la presencia de eventos adversos y riesgo de muerte.
- La GPC de la OMS recomienda el uso de terapia combinada con rifapentina e isoniazida como una alternativa para el tratamiento de la infección latente por tuberculosis en la población infantil. La GPC de NICE no la incluye dentro de sus recomendaciones al no estar autorizada en Reino Unido al momento de la elaboración de la GPC. La GPC de Ecuador solo incluye como recomendación el tratamiento con isoniazida.
- La RS incluida fue considerada como nivel de confianza bajo. Todas las GPC incluidas obtuvieron una puntuación de 75% o más en la valoración global de la calidad metodológica y rigor de elaboración

2.1. Resumen:

Introducción:

Este documento técnico fue generado como parte de la búsqueda de evidencias para la Guía de Práctica Clínica de Tuberculosis Infantil desarrollada por la Unidad de Generación de Evidencias en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud. La pregunta PICO fue planteada de la siguiente manera, P: Niños de 0-18 años con tuberculosis pulmonar latente; I: isoniazida + rifapentina durante 3 meses; C: isoniazida durante 6-9 meses; O: progresión a tuberculosis activa, tasa de cumplimiento, mortalidad y eventos adversos.

a. Cuadro clínico

La tuberculosis es una infección causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, cuya forma de presentación pulmonar es la más común e infecciosa. A nivel mundial, se estima que anualmente se producen un millón de casos nuevos de tuberculosis en menores de 15 años, mientras que en Perú la proporción de casos en este grupo de edad alcanza un 10% del total de casos nuevos al año. La tuberculosis latente se define como la presencia de respuesta inmune detectable a antígenos de *M. tuberculosis* sin evidencia clínica de enfermedad activa. En ausencia de terapia preventiva, los niños tienen un alto riesgo de progresión rápida de la enfermedad después de la infección primaria y pueden desarrollar formas graves de tuberculosis.

b. Tecnología sanitaria

La combinación de isoniazida y rifapentina durante tres meses es utilizada como tratamiento para la tuberculosis latente en personas mayores de dos años. Isoniazida es un agente antibacteriano que actúa mediante la inhibición de ácidos micólicos en la pared celular bacteriana, mientras que rifapentina inhibe la ARN polimerasa dependiente de ADN en cepas susceptibles de *M. tuberculosis*. Los eventos adversos relacionados con el consumo de isoniazida son elevación de aminotransferasas, hepatitis sintomática y neuropatía periférica, mientras que rifapentina se ha relacionado con eventos de rash cutáneo, anormalidades hematológicas, síntomas similares al resfrío, elevación de aminotransferasas y coloración naranja de fluidos corporales. Isoniazida y rifapentina cuentan con aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la tuberculosis latente desde el año 1973 y 2014, respectivamente. En Perú, isoniazida cuenta con cinco registros sanitarios vigentes en presentación de tabletas de 100 mg, mientras que rifapentina no cuenta con ningún registro sanitario vigente.

Objetivo:

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de rifapentina más isoniazida para el tratamiento de tuberculosis pulmonar latente infantil.

Metodología:

Se realizó una búsqueda sistemática en Medline, EMBASE, The Cochrane Library y LILACS utilizando la estrategia de búsqueda descrita en el Anexo 01. Ésta se complementó con la búsqueda de evidencia en páginas institucionales de agencias gubernamentales y buscadores genéricos. Se priorizó la identificación y selección de ensayos clínicos aleatorizados controlados, revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA), guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) y evaluaciones económicas (EE) de América Latina. La calidad de la evidencia se valoró usando las siguientes herramientas: AMSTAR 2 para la valoración de la calidad de RS, la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane para ensayos clínicos y AGREE II para valorar el rigor metodológico de las GPC.

Resultados:

Se identificó una revisión sistemática (RS) y tres guías de práctica clínica (GPC).

- En niños de 2-17 años con tuberculosis latente, el tratamiento con rifapentina más isoniazida durante tres meses no incrementó el riesgo de desarrollar tuberculosis activa (riesgo relativo [RR]: 0,13; IC 95%: 0,01 a 2,54) en comparación con isoniazida durante nueve meses.
- En niños de 2-17 años con tuberculosis latente, rifapentina más isoniazida durante tres meses incrementó significativamente la tasa de conclusión del tratamiento, en comparación al tratamiento con isoniazida por 9 meses (RR: 1,09; IC 95%: 1,03 a 1,15).
- En niños de 2-17 años con tuberculosis latente, el riesgo de sufrir eventos adversos fue similar entre el grupo tratado con rifapentina más isoniazida durante tres meses y el grupo tratado con isoniazida por 9 meses (RR: 0,88; IC 95%: 0,32 a 2,40).
- En niños de 2-17 años tratados por tuberculosis latente, rifapentina más isoniazida durante tres meses no incrementó significativamente el riesgo de mortalidad, en comparación al tratamiento con isoniazida por 9 meses (RR: 0,18; IC 95%: 0,01 a 3,80).
- En niños de 2-17 años con tuberculosis latente, no se observó ningún caso de hepatotoxicidad en el grupo tratado con rifapentina más isoniazida durante tres meses, ni en el grupo tratado con isoniazida por 9 meses.
- La GPC de la Organización Mundial de la Salud recomienda el uso de rifapentina más isoniazida durante tres meses como alternativa de tratamiento para la infección latente

por tuberculosis en países con alta incidencia (Recomendación condicional, evidencia de calidad moderada) y baja incidencia (Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada). La GPC de NICE no incluye rifapentina en sus recomendaciones por no estar autorizada en Reino Unido al momento de la elaboración de la GPC. La GPC de Ecuador solo incluye como esquema de tratamiento para la infección latente por tuberculosis a isoniazida durante 9 meses.

- La RS incluida fue considerada como nivel de confianza bajo. Se identificó como debilidad crítica la ausencia de un protocolo previo a la revisión, y como debilidades no críticas, la no justificación del tipo de diseño de estudios incluidos, ni la declaración del financiamiento de los estudios individuales incluidos en la revisión.
- Todas las GPC incluidas obtuvieron una puntuación de 75% o más en la valoración global de la calidad metodológica y en el dominio de rigor de elaboración.

Conclusiones:

- La terapia combinada con rifapentina e isoniazida para el tratamiento de la infección latente por tuberculosis en la población infantil mejoró significativamente las tasas de conclusión de tratamiento, sin incrementar el riesgo de desarrollar tuberculosis activa en comparación al tratamiento convencional con isoniazida.
- El perfil de seguridad de rifapentina e isoniazida fue similar a la monoterapia con isoniazida en relación a la presencia de eventos adversos y riesgo de muerte.
- La evidencia sobre la eficacia y seguridad de rifapentina e isoniazida para el tratamiento de la infección latente por tuberculosis en la población infantil proviene de un único ensayo clínico.
- A la fecha de elaboración de la presente ETS, rifapentina no cuenta con ningún registro sanitario vigente en el Perú.
- La GPC de la OMS recomienda el uso de terapia combinada con rifapentina e isoniazida como una alternativa para el tratamiento de la infección latente por tuberculosis en la población infantil. La GPC de NICE no la incluye dentro de sus recomendaciones al no estar autorizada en Reino Unido al momento de la elaboración de la GPC. La GPC de Ecuador solo incluye como recomendación el tratamiento con isoniazida.
- La RS incluida fue considerada como nivel de confianza bajo. Todas las GPC incluidas obtuvieron una puntuación de 75% o más en la valoración global de la calidad metodológica y rigor de elaboración

PALABRAS CLAVES: Rifapentina, tuberculosis latente, evaluación de la tecnología biomédica

2.2. Introducción:

Este documento técnico fue generado como parte de la búsqueda de evidencias para la Guía de Práctica Clínica de Tuberculosis Infantil, desarrollada por la Unidad de Generación de Evidencias en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud.

a. Cuadro clínico

La tuberculosis es una infección causada por la bacteria *Mycobacterium tuberculosis*, siendo la tuberculosis pulmonar la forma de presentación más común e infecciosa (1). La tuberculosis representa un importante contribuyente a la mortalidad y morbilidad a nivel mundial. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, se estima que durante el año 2017 se produjeron 10 millones de nuevos casos de tuberculosis, de los cuales un 10% correspondieron a menores de 15 años. En Perú, durante el año 2015 se reportaron 27 299 casos nuevos de tuberculosis, de los cuales un 5% correspondieron a menores de 15 años (1–3). Asimismo, la tuberculosis latente (presencia de respuesta inmune detectable a antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* sin evidencia clínica de enfermedad activa), se estima que afecta a una cuarta parte de la población mundial, por lo cual su tratamiento representa un importante componente del control y eliminación de la tuberculosis (4). Las pruebas de detección de tuberculosis latente están indicadas en personas con un alto riesgo de progresión a enfermedad tuberculosa activa, dentro de los cuales se incluyen los contactos de casos confirmados de tuberculosis, en particular menores de cinco años de edad, y personas con VIH (4). La tuberculosis infantil contribuye a una morbilidad y mortalidad significativa. En ausencia de terapia preventiva, los niños tienen un alto riesgo de progresión rápida de la enfermedad después de la infección primaria y pueden desarrollar formas graves de tuberculosis. Los signos y síntomas de tuberculosis en los niños a menudo son inespecíficos y en los niños muy pequeños pueden presentarse de manera aguda. Los principios del tratamiento de tuberculosis en niños son similares a los de los adultos, aunque los medicamentos generalmente se toleran mejor y los resultados son mejores (5)

Actualmente se encuentran disponibles cuatro regímenes antimicrobianos para el tratamiento de tuberculosis latente (Tabla 1). La monoterapia con isoniazida durante 6 meses a 12 meses se ha utilizado durante décadas y su eficacia para prevenir la progresión a tuberculosis activa es de aproximadamente el 90%. Sin embargo, su efectividad se ha visto limitada debido a su duración prolongada y riesgo de hepatotoxicidad. Los regímenes más cortos basados en rifamicinas (incluyendo rifampicina y rifapentina) han demostrado

tener una eficacia similar con mejores tasas de adherencia y un menor riesgo de hepatotoxicidad en comparación con la monoterapia con isoniazida (4).

b. Tecnología sanitaria La combinación de isoniazida y rifapentina es una alternativa de tratamiento para la tuberculosis latente en pacientes mayores de dos años. Isoniazida es un agente antibacteriano que actúa mediante la inhibición de ácidos micólicos, un componente esencial de la pared celular bacteriana, mientras que rifapentina inhibe la ARN polimerasa dependiente de ADN en cepas susceptibles de *Mycobacterium tuberculosis* (6,7).

Los potenciales eventos adversos relacionados con el consumo de isoniazida son elevación de aminotransferasas, hepatitis sintomática y neuropatía periférica, mientras que para el caso de la rifapentina se han observado eventos de rash cutáneo, anomalías hematológicas, síntomas similares al resfrío, elevación de aminotransferasas y coloración naranja de fluidos corporales (4).

soniazida y rifapentina cuentan con aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de la tuberculosis latente desde el año 1973 y 2014, respectivamente (8). En Perú, isoniazida cuenta con cinco registros sanitarios vigentes en presentación de tabletas de 100 mg, mientras que rifapentina no cuenta con ningún registro sanitario vigente (9). Según información del Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (10), el costo de tratamiento mensual con isoniazida en un niño de 30 kilos de peso, sin considerar gastos de hospitalización, insumos ni fármacos coadyuvantes asciende a S/. 0,72. No se encontró información disponible sobre el costo de rifapentina.

2.3. Objetivo:

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de rifapentina más isoniazida para el tratamiento de tuberculosis pulmonar latente infantil.

2.4. Método:

a. Formulación de pregunta PICO ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de rifapentina más isoniazida para el tratamiento de tuberculosis pulmonar latente infantil? (Tabla 3).

b. Estrategia de búsqueda.- Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de isoniazida más rifapentina para el tratamiento de niños con tuberculosis pulmonar activa (Tabla 3), se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos Medline, Embase, The Cochrane Library y LILACS. La fecha de búsqueda fue el 19 de

noviembre de 2019. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante. Para la identificación de guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) se desarrolló una búsqueda directa en repositorios digitales de agencias elaboradoras de estos documentos. Las estrategias de búsqueda se presentan en los Anexos 01, 02 y 03.

c. Selección de evidencia y extracción de datos .-La selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. La selección de estudios fue limitada a ensayos clínicos aleatorizados controlados y revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis, publicados en idioma español o inglés, sin restricción por fecha de publicación. En caso de hallar más de una revisión sistemática que reporte información sobre un mismo desenlace, se preferirá aquella que haya realizado una síntesis cuantitativa y/o incluya el periodo de búsqueda más reciente.

d. Evaluación de calidad.- La valoración de la calidad de las fuentes de información incluidas en el presente documento técnico fue realizada por un solo revisor, empleando las siguientes herramientas metodológicas: Revisiones sistemáticas: se utilizó la herramienta AMSTAR 2 (11). Esta herramienta consta de dieciséis ítems distintos, de los cuales siete ítems son considerados críticos y nueve ítems no críticos. En base a ello, la confianza en una revisión sistemática puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas). Ensayos clínicos aleatorizados: se valoró el riesgo de sesgo de los estudios utilizando la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane (12), la cual incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo. Guías de práctica clínica: se evaluó la calidad metodológica utilizando el instrumento AGREE II (13), compuesto por 23 ítems organizados en seis dominios: alcance y objetivo; participación de los implicados; rigor en la elaboración; claridad de la presentación; aplicabilidad; e independencia editorial.

2.5.Principales resultados:

Resultados relacionados con la eficacia

a) Desarrollo de tuberculosis activa En niños de 2-17 años tratados por tuberculosis latente, el tratamiento con rifapentina más isoniazida durante tres meses no incrementó significativamente el riesgo de desarrollar tuberculosis activa, en comparación al tratamiento con isoniazida por 9 meses (riesgo relativo [RR]: 0,13; IC 95%: 0,01 a 2,54) (14).

b) Tasa de conclusión En niños de 2-17 años tratados por tuberculosis latente, el tratamiento con rifapentina más isoniazida durante tres meses incrementó significativamente la tasa de conclusión, en comparación al tratamiento con isoniazida por 9 meses (RR: 1,09; IC 95%: 1,03 a 1,15) (14).

Resultados relacionados con la seguridad

a) Eventos adversos En niños de 2-17 años tratados por tuberculosis latente, el riesgo de sufrir eventos adversos fue similar en el grupo tratado con rifapentina más isoniazida durante tres meses, en comparación al grupo tratado con isoniazida por 9 meses (RR: 0,88; IC 95%: 0,32 a 2,40) (14).

b) Mortalidad En niños de 2-17 años tratados por tuberculosis latente, el tratamiento con rifapentina más isoniazida durante tres meses no incrementó significativamente el riesgo de mortalidad, en comparación al tratamiento con isoniazida por 9 meses (RR: 0,18; IC 95%: 0,01 a 3,80) (14).

c) Hepatotoxicidad

En niños de 2-17 años tratados por tuberculosis latente, no se observó ningún caso de hepatotoxicidad en el grupo tratado con rifapentina más isoniazida durante tres meses, ni en el grupo tratado con isoniazida por 9 meses (14).

Evaluaciones de tecnología sanitaria No se identificaron evaluaciones de tecnología sanitaria.

Recomendaciones de uso en guías de práctica clínica

La GPC de la Organización Mundial de la Salud (15) recomienda como alternativa de tratamiento para la infección latente por tuberculosis en adultos y niños el uso de

rifapentina más isoniazida durante 3 meses, tanto en países con alta incidencia de tuberculosis (Recomendación condicional, evidencia de calidad moderada), como en países con baja incidencia (Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada). La GPC de NICE (16) declara no incluir rifapentina en sus recomendaciones por no estar autorizada en Reino Unido al momento de la elaboración de la GPC. La GPC de Ecuador (17) solo incluye como esquema de tratamiento para la infección latente por tuberculosis a isoniazida durante 9 meses.

Evaluaciones económicas

No se identificaron evaluaciones económicas desarrolladas en Perú, ni en otros países de América Latina.

c. Evaluación de calidad

La RS de Hamada fue considerada como nivel de confianza bajo. Se observó la ausencia de un protocolo previo a la revisión considerado como una debilidad crítica, así como dos debilidades no críticas, correspondientes a la no justificación del tipo de diseño de estudios incluidos, ni el financiamiento de los estudios individuales incluidos en la revisión (Anexo 06a). Todas las GPC incluidas obtuvieron una puntuación de 75% o más en la valoración global de la calidad metodológica y en el dominio de rigor de elaboración. (Anexo 06b).

2.6. Conclusiones:

- La terapia combinada con rifapentina e isoniazida para el tratamiento de la infección latente por tuberculosis en la población infantil demostró mejorar significativamente las tasas de conclusión de tratamiento, sin incrementar el riesgo de desarrollar tuberculosis activa, en comparación al tratamiento convencional con isoniazida.
- El perfil de seguridad de rifapentina e isoniazida fue similar a la monoterapia con isoniazida en relación a la presencia de eventos adversos y riesgo de muerte. No se observó ningún caso de hepatotoxicidad asociado al tratamiento con rifapentina e isoniazida.
- La evidencia sobre la eficacia y seguridad de rifapentina e isoniazida para el tratamiento de la infección latente por tuberculosis en la población infantil es escasa y proviene de un único ensayo clínico.
- A la fecha de elaboración de la presente ETS, rifapentina no cuenta con ningún registro sanitario vigente en el Perú.

- La GPC de la OMS recomienda el uso de terapia combinada con rifapentina e isoniazida como una alternativa para el tratamiento de la infección latente por tuberculosis en la población infantil. La GPC de NICE no incluye rifapentina e isoniazida dentro de sus recomendaciones al no estar autorizada en Reino Unido al momento de la elaboración de la GPC. La GPC de Ecuador solo incluye como recomendación el tratamiento con isoniazida.
- La RS incluida fue considerada como nivel de confianza bajo. Todas las GPC incluidas obtuvieron una puntuación de 75% o más en la valoración global de la calidad metodológica y rigor de elaboración.

Contribución de evaluadores y colaboradores:

AA formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. EG supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. PC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

Declaración de intereses:

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

Financiamiento:

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud

Informe de caso 3

3. ENFERMEDAD TUBERCULOSA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA EN MADRID EN LOS ÚLTIMOS 26 AÑOS

Referencia bibliográfica: vdsalud.org

(Arantxa Berzosa Sánchez, Marta Illán Ramosa, María Pradosb, Clara Calderón Gallegoa, Laura Francisco González, Ignacio Callejas Caballero, Santiago Rueda Estebana, Luis Manuel Prieto Tatob, Juana Begoña Cacho Calvoc, Sara Guillén Martínb, José Tomás Ram, 2020)

^a Servicio de Pediatría, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^b Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

^c Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

3.1. Resumen:

Introducción

La tuberculosis (TB) continúa siendo un problema de salud pública grave. En la edad pediátrica existe gran dificultad para obtener un diagnóstico de certeza. La principal forma de presentación es la pulmonar, con mayor riesgo de formas graves y extrapulmonares en menores de 2 años. El objetivo del estudio es describir la TB en población pediátrica en nuestro medio en los últimos años.

Pacientes y métodos

Estudio retrospectivo de TB diagnosticadas en 2 hospitales de la Comunidad de Madrid durante 26 años (1991-2017). Se analizan variables epidemiológicas, clínicas, pruebas complementarias y tratamientos recibidos.

Resultados

Se incluyeron 170 niños. Las 2 franjas de edad más afectadas son la lactancia y la adolescencia. Población inmigrante: 42,9% (Sudamérica y Marruecos). Los principales motivos de consulta fueron contacto con TB (20,6%) y fiebre (15,3%). Al diagnóstico, el 61,8% refería ambiente epidémico. El 30,6% estaba asintomático. El Mantoux fue positivo en el 92,2% de los pacientes y el IGRA fue positivo en el 70,6% de casos realizados. Se halló enfermedad pulmonar en el 91,8% vs. afectación extrapulmonar en el 8,2% de los niños. El cultivo fue positivo en el 36,9% de muestras de jugo gástrico y se aislaron 3 cepas

resistentes a isoniacida. Todos los pacientes seguidos curaron sin secuela, salvo uno que falleció.

Conclusiones

La afectación pulmonar continúa siendo la forma de presentación más frecuente de TB en pediatría. El diagnóstico de presunción (clínica compatible con Mantoux positivo o radiografía patológica) es el más habitual. Es importante realizar estudio de contactos como medida de control de enfermedad tuberculosa.

Palabras clave:

Enfermedad tuberculosa

Epidemiología

Inmigración

Tuberculosis pulmonar

Cultivo

Espujo inducido

ABSTRACT

Introduction

Tuberculosis (TB) continues to be a serious public health problem and establishing a definitive diagnosis among children is extremely challenging. Pulmonary tuberculosis is the most prevalent form, with children under the age of 2 years being at greatest risk of severe and disseminated forms. The aim of this study was to describe TB among children in Spain in recent years.

Patients and methods

A retrospective study of paediatric patients diagnosed with TB in two hospitals of the Community of Madrid over a 26-year period (1991-2017). Epidemiological and clinical variables, additional tests and treatments received were analysed.

Results

170 children were included. The two most-affected age groups were infancy and adolescence. 42.9% of patients were immigrant children (South-America or Morocco). The main reasons for consultation were TB contact (20.6%) and fever (15.3%). At diagnosis, 61.8% of cases referred an epidemic environment, and 30.6% were asymptomatic. The Mantoux tuberculin skin test was positive in 92.2% of patients and IGRA was positive in 70.6%. Pulmonary TB was identified in 91.8% of children vs. 8.2% with extrapulmonary forms. Gastric juice culture was positive in 36.9% of cases and three strains resistant to isoniazid were isolated. All patients were cured without complications except one who died.

Conclusions

Pulmonary TB continues to be the most prevalent form among children and presumptive diagnosis (symptoms consistent with positive Mantoux test or suggestive X-ray) is the most common form of diagnosis. It is important to conduct a contact investigation in order to control the spread of TB.

Keywords:

Tuberculosis

Epidemiology

Immigration

Pulmonary tuberculosis

Culture

Induced sputum

3.2. Introducción:

La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades infecciosas de mayor impacto mundial, siendo una de las primeras causas de muerte de origen infeccioso en todo el mundo, por encima del VIH o del paludismo¹. En la Unión Europea se observa un descenso en la tasa de incidencia de TB entre 2012 y 2017. En 2017 la tasa estimada de incidencia se situó en 11,9 casos/100.000. Del total de casos diagnosticados, un 4,4% eran menores de 15 años². En España en ese mismo año (2017), la tasa global de incidencia fue de 9,43 casos/100.000 (4.390 casos), por debajo de la media europea³. A pesar de este descenso, la TB sigue siendo un problema de salud pública importante.

La infección por el VIH es el cofactor más importante para el desarrollo de enfermedad en personas infectadas por *Mycobacterium tuberculosis*. Existen otros factores de riesgo que contribuyen de manera importante al desarrollo de la enfermedad como son la edad, la inmigración o el uso de tratamientos inmunomoduladores.

En la infancia lo más habitual es la infección asintomática, salvo en lactantes y adolescentes, que presentan sintomatología más frecuentemente siendo la enfermedad pulmonar la forma más habitual de presentación. En menores de 2 años se presenta mayor probabilidad de progresión a formas graves y extrapulmonares⁴⁻⁷.

Los niños infectados constituyen el reservorio del que ocurrirán en el futuro los nuevos casos de enfermedad. El manejo adecuado de la exposición a TB bacilífera y de la infección latente en niños contribuye a evitar la aparición de formas más graves⁸. Además, cualquier niño infectado representa un evento centinela de transmisión reciente de *M. tuberculosis* en la comunidad, siendo la fuente de contagio generalmente un familiar bacilífero próximo. Por ello establecer una vigilancia estrecha de los núcleos familiares asegurando el estudio y tratamiento de los contactos a partir del caso centinela contribuye a interrumpir la cadena epidemiológica.

El mayor desafío de la TB infantil es la dificultad para obtener un diagnóstico de certeza⁹. Existen nuevas técnicas diagnósticas como el Interferon Gamma Release Assay (IGRA)¹⁰, de gran utilidad en niños vacunados con BCG, ya que un resultado positivo confirma infección por *M. tuberculosis*, y técnicas de amplificación del DNA (reacción en cadena de la polimerasa [PCR])¹¹, que aportan una mayor rapidez de diagnóstico.

En nuestro país hay escasa información sobre la TB infantil, con pocas series recogidas sobre pacientes pediátricos. El objetivo del estudio fue describir las características epidemiológicas y clínicas de TB en la población pediátrica de 2 hospitales de la Comunidad de Madrid en los últimos 26 años.

3.3. Pacientes y métodos:

Estudio descriptivo, observacional y retrospectivo en el que se incluyeron todos los casos diagnosticados de enfermedad tuberculosa, de pacientes entre 0 y 17 años, del Hospital Clínico San Carlos y del Hospital Getafe desde junio de 1991 hasta diciembre de 2017.

Se recogieron variables epidemiológicas: edad, sexo, lugar de nacimiento y procedencia de los padres; ambiente epidemiológico y contacto con TB. Se describieron características clínicas (síntomas al diagnóstico, existencia de cicatriz de BCG), analíticas y

microbiológicas al diagnóstico. Se recogió el tratamiento recibido y la evolución clínica (tiempo de seguimiento, existencia de complicaciones).

Se consideró diagnóstico de enfermedad tuberculosa la presencia de clínica y/o alteración radiológica compatible con TB con al menos uno de los siguientes criterios: historia de TB compatible (contacto con TB) o Mantoux positivo o aislamientos microbiológicos compatibles. Se consideró TB pulmonar al caso de TB que afectaba al parénquima pulmonar o al árbol traqueobronquial, siendo el resto de casos considerados TB extrapulmonar.

Se consideró el Mantoux positivo cuando la induración (a las 48/72h de su inoculación y medida en su diámetro transversal) era mayor de 10mm o bien si era mayor de 5mm y existía una sospecha clínica elevada o un estado de inmunosupresión⁹. En los casos en que estaba disponible se recogieron los resultados de técnicas de IGRA (QuantiFERON-TB).

Se describió alterada la radiografía de tórax o TAC torácico si presentaba infiltrados, adenopatías, atelectasias o ensanchamiento mediastínico compatible con afectación tuberculosa.

Se consideró de origen inmigrante todo hijo de padres extranjeros. De estos pacientes se describió además si nacieron en España o fuera de España y se recogió el país de origen de los padres.

Las muestras de jugo gástrico y esputo inducido (realizado desde 2007) se recogieron en 3 días consecutivos y en ayunas. En las muestras recogidas se realizaron de forma simultánea tinción BAAR, cultivo para micobacteria y técnica de amplificación genómica (PCR).

Previo a su inicio, el estudio fue aprobado por el Comité de Ética de ambos hospitales. En el estudio no se recogió información de carácter personal. Cada paciente recibió un código numérico anónimo, siendo el único dato que lo identificaba y por tanto no fue necesario solicitar un consentimiento informado del paciente para este estudio.

Para el análisis estadístico se empleó el sistema SPSS 20 para Windows. Las variables continuas se expresaron como medianas y rango intercuartílico (RIC) y las variables categóricas como distribución de frecuencias o porcentajes.

3.4. Resultados:

Se diagnosticaron 170 pacientes de TB; 91 eran varones (53,5%). La mediana de edad al diagnóstico fue de 4,5 años (RIC 2-11). Las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes

En el 14,3% de los pacientes se constató la existencia de cicatriz de BCG (23/161). No se identificaron casos de inmunodeficiencias primarias ni adquiridas en nuestros pacientes, ni pacientes con supresión farmacológica.

El principal motivo de consulta fue el contacto bacilífero (20,6%), seguido de fiebre (15,3%) y sintomatología respiratoria (14,1%); 4 casos (2,4%) consultaron por cojera y otros 4 (2,4%) presentaban eritema nudoso.

Respecto al ambiente epidémico, descrito en la tabla 1, cabe destacar que de los 105 casos índices, 80/105 (76,2%) mantenían contacto estrecho con el niño (convivientes), mientras que 25/105 (23,8%) tenían solo contacto parcial (familiares o profesores).

Las pruebas complementarias realizadas se recogen en la tabla 2. Presentaron Mantoux positivo el 92,9% de los niños (158/170). En 12/170 casos (7,1%) el Mantoux fue <5mm (uno fue diagnosticado de varicela la semana previa al estudio, otro presentaba patrón de TB miliar y 4 presentaban TAC torácico compatible. En 3 casos se confirmó infección con IGRA positivo. En el resto se obtuvieron resultados positivos en pruebas microbiológicas).

Se diagnosticaron 156/170 TB pulmonares (91,2%). La radiografía fue patológica en 153/170 casos (90,0%), siendo en los otros 3 necesaria la confirmación con TAC torácico.

Por otro lado, 14/170 fueron TB extrapulmonar (8,2%): 5/14 (35,7%) en forma de adenitis, 5/14 (35,7%) con formas cutáneas, 2/14 (14,3%) fueron afectación articular y 2/14 (14,3%) fueron meningitis tuberculosa.

De las pruebas microbiológicas (tabla 2), cabe destacar que se aisló *M. tuberculosis* en el 36,9% de jugo gástrico y en el 40,9% de esputo.

Respecto al tratamiento, en el 70,6% (120/170) se empleó la pauta recomendada para la enfermedad tuberculosa con cepa sensible en niños: isoniacida y rifampicina 6 meses junto con pirazinamida los 2 primeros. En 3/170 pacientes (1,8%) se identificaron resistencias a isoniacida, en ningún caso multirresistencias; 27/170 pacientes (15,9%) recibieron tratamiento con preparados coformulados. En 5/170 (2,9%) se documentó la realización de terapia directamente observada. Recibieron tratamiento coadyuvante con corticoides 7/170 (4,1%) pacientes. Los efectos adversos documentados (18/170 pacientes

[10,5%]) fueron: hipertransaminasemia, vómitos, dolor abdominal/diarrea, hiperuricemia y *rash* (interpretado como secundario a pirazinamida). En 9/170 casos (5,2%) fue necesario retirar el fármaco o ajustar dosis.

Fueron seguidos el 86,5% (147/170) de los pacientes (en consultas hospitalarias o ambulatorias), con seguimiento >6 meses en 124/147 pacientes (84,4%). Se confirmó el cumplimiento correcto del tratamiento en el 75,9% de los pacientes. El pronóstico de todos ellos fue bueno, sin documentar secuelas posteriores en ningún paciente, salvo un paciente que falleció a los 2 meses de vida tras el diagnóstico de TB pulmonar con síndrome hemofagocítico secundario¹².

3.5. Discusión:

La TB sigue siendo un problema de salud frecuente en nuestro medio. Como se muestra en los resultados, no existe un claro predominio de sexo de manera global. En nuestra serie la lactancia y la adolescencia son los periodos de edad más afectados, coincidiendo con artículos publicados^{13,14}.

La epidemiología está cambiando y en los últimos años, en la mayoría de los países occidentales, la TB infantil afecta a inmigrantes procedentes de zonas de alta endemia^{14,15} y solo esporádicamente la población autóctona padece microepidemias. En nuestro estudio 76 niños son inmigrantes o hijos de inmigrantes, principalmente de Sudamérica o Marruecos, países de los que mayor inmigración recibe España. Únicamente la mitad de los pacientes pertenecen a población autóctona.

El principal motivo de consulta fue la exposición a un caso índice de TB, que se describió en dos tercios de los pacientes. Es importante tener esto en cuenta, ya que la mejor estrategia para el control de la enfermedad tuberculosa, además del diagnóstico precoz y tratamiento de los enfermos, es realizar un estudio exhaustivo de los contactos expuestos^{16,17}, siendo los pacientes pediátricos eventos centinela de la TB en la comunidad. De los casos índices, el 76,2% habían sido o estaban siendo tratados de manera correcta, pero hay que destacar que casi un 24% no recibía tratamiento antituberculoso, siendo una pérdida de oportunidad de interrumpir la cadena epidemiológica y erradicar la enfermedad.

La escasez de síntomas y la inespecificidad de los mismos son uno de los motivos que dificultan el diagnóstico. En nuestra serie un tercio de los niños se encontraban asintomáticos y entre los sintomáticos la mayoría presentaba manifestaciones

inespecíficas como tos y fiebre. La principal forma de afectación cutánea que se describe en la serie es el eritema nodoso, siendo una forma típica de presentación en la infancia¹⁸.

De los 170 pacientes, la mayoría padecieron la forma pulmonar de la enfermedad, siendo este el inicio clínico más habitual en la infancia⁴⁻⁷. No obstante en la población pediátrica existe mayor riesgo de enfermedad extrapulmonar, siendo en menores de 5 años la tasa de meningitis tuberculosa muy superior a la media en población adulta¹⁹. En nuestra serie se recogen un número de casos no despreciables que presentaron clínica extrapulmonar (8,2%) como adenitis cervical, artritis de cadera, afectación cutánea y afectación del sistema nervioso central.

La prueba de la tuberculina es el método más útil para el diagnóstico de la infección tuberculosa y de gran ayuda para detectar la enfermedad tanto en niños como en adolescentes. En nuestra serie, más del 90% de los niños presentaban un Mantoux positivo, con una induración >10mm en el 64,1% de los casos. En los últimos años recogidos y en casos necesarios se completó el estudio con IGRA (cuya sensibilidad [>80%] es similar al Mantoux pero con mayor especificidad)⁹, que resultó positivo en casi tres cuartas partes de los pacientes, reflejo de su utilidad en casos de infección y enfermedad dudosos (vacunados BCG).

De igual manera la radiografía de tórax como herramienta diagnóstica sigue siendo muy importante. Solamente en casos de pacientes con clínica compatible, Mantoux positivo o contacto estrecho con TB y radiografía no concluyente/dudosa, tal y como describen las guías, fue necesario realizar un TAC torácico, siendo esta prueba patológica en 22 de los 24 pacientes en los que se realizó. Las manifestaciones radiológicas de la TB en niños son muy variables²¹. En nuestra serie la alteración más frecuente fue la afectación parenquimatosa simple seguida de la afectación ganglionar (predominio derecho). Otras alteraciones descritas fueron derrame pleural unilateral (en pacientes en edad prepuberal, con clínica de dolor torácico), y en menor número de pacientes cavitación (todos mayores de 11 años, salvo uno de 7 años al diagnóstico).

El estudio microbiológico debe realizarse en todo paciente con sospecha de enfermedad tuberculosa con objeto de intentar alcanzar el diagnóstico de certeza. De las 3 técnicas microbiológicas que se describen en nuestra serie el cultivo continúa como prueba más rentable; aunque la PCR aporta beneficios en la práctica clínica, como rapidez de resultado y la capacidad de informar de la cepa y sensibilidad a antituberculosos.

El tratamiento empleado fue el recomendado en las guías para la TB en pediatría^{22,23}: HRZ(E)2m+HR4m, sometido a variaciones derivadas del transcurso del tiempo durante el

estudio (inicialmente se empleaban 3 fármacos [HRZ] y posteriormente, debido al aumento de resistencia a isoniacida en nuestro medio, se modificó la pauta a terapia con 4 fármacos hasta confirmar sensibilidad de la cepa). Solo en 3 casos se detectaron resistencias a isoniacida, sin detectar multirresistencias. En pacientes con mala adherencia se decidió terapia directamente observada como estrategia de mejora (5 casos). En nuestra serie (al igual que en las guías mencionadas) se describen pocas reacciones adversas, la mayoría leves y transitorias, siendo necesario en alguna ocasión suprimir la medicación o disminuir la dosis.

Se describe un seguimiento de medio año en gran parte de los pacientes en el hospital o en centros ambulatorios. En una cuarta parte de los pacientes no se puede asegurar que hayan realizado tratamiento completo, bien porque son perdidos en el seguimiento o bien porque no completaron el tratamiento durante el tiempo pautado, no pudiendo confirmar así su curación.

Entre las limitaciones del estudio están la naturaleza retrospectiva y la incorporación de pruebas diagnósticas o discretos cambios en las guías terapéuticas con el tiempo, pero cabe destacar como puntos fuertes que es una serie muy amplia (la segunda serie más amplia en nuestro medio) con un tamaño muestral importante, que refleja la experiencia de 2 hospitales con extensa área de referencia y durante 26 años.

En suma nuestra experiencia coincide con las publicaciones sobre TB infantil en las características clínicas y epidemiológicas: distribución por edades con predominio en lactantes y adolescentes y escasez e inespecificidad de la sintomatología en la edad pediátrica. También coincide en mayor frecuencia de la patología pulmonar frente a otras manifestaciones extrapulmonares. Aun así, consideramos que con el fin de conocer mejor los cambios en la epidemiología e historia de la TB infantil, son necesarios más estudios colaborativos, destacando la reciente creación e importante desarrollo de la red de tuberculosis infantil española (pTBred), que está permitiendo conocer mejor esta patología en nuestra población pediátrica^{24,25}.

3.6. Financiación:

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Informe de caso 4

4. EXPERIENCIA PILOTO CON ESQUEMA RIFAPENTINA-ISONIAZIDA SEMANAL POR 3 MESES PARA TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE EN EL PROGRAMA NACIONAL DE TUBERCULOSIS DE CHILE

Referencia bibliográfica:

(Tania Herrera M., Nadia Escobar S., Natalia Ruiz L. y Carlos Peña M., 2020)

Rev. chil. enferm. respir. vol.36 no.3 Santiago set. 2020

4.1. Resumen:

Introducción:

La prevención de la tuberculosis activa en los grupos de riesgo es clave para el control y eliminación de la tuberculosis. El tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITL) con rifapentina e isoniazida en dosis semanales por 12 semanas es más corto que con otros esquemas, tiene menor hepatotoxicidad, mejor adherencia y es costo-efectivo. El objetivo del estudio es evaluar la factibilidad de implementar este esquema a nivel programático en Chile.

Métodos:

Se hizo una intervención piloto en territorios seleccionados entre mayo de 2018 y marzo de 2019. En esos territorios se reemplazó el esquema normado de TITL con isoniazida 6 meses por el esquema rifapentina-isoniazida 12 semanas. Además, se amplió la población objetivo, incluyendo a contactos mayores de 14 años. El tratamiento consistió en la administración conjunta de isoniazida y rifapentina por vía oral con frecuencia semanal, por 12 semanas, de forma supervisada por personal de salud.

Resultados:

Ingresaron 238 pacientes al piloto, de los cuales 53% fueron mujeres y 54,2% fueron mayores de 14 años. Del total de pacientes, 203 (85,3%) completaron el tratamiento, 22 (9,2%) lo abandonaron, 8 (3,4%) presentaron reacciones adversas y 5 tuvieron otros motivos de egreso. Conclusión: Tanto el TITL con rifapentina-isoniazida por 3 meses en

dosis semanales supervisadas, como la incorporación de contactos adultos a TITL, son factibles de implementar a nivel programático en Chile.

Palabras clave: Tuberculosis latente; rifapentina; isoniazida; tuberculosis

ABSTRACT

Introduction:

Prevention of active tuberculosis in risk groups is crucial in tuberculosis control and elimination. Treatment of latent tuberculosis (TITL) with rifapentine and isoniazid in weekly doses for 12 weeks is shorter than other pharmacological treatments, with less liver toxicity, better patient compliance and it is cost-effective. The objective of this study is to evaluate the feasibility to implement this treatment at a programmatic level in Chile.

Methods:

A pilot intervention was conducted in selected territories between May 2018 and March 2019. Within these territories, the regulated treatment with isoniazid 6 months was replaced by the 12 weeks treatment with weekly rifapentine-isoniazide. Additionally, the target population was expanded to include contacts over 14 years old, currently not included in the national guidelines. Treatment consisted in oral administration of rifapentine and isoniazide together once a week for 12 weeks, under supervision of trained health workers.

Results:

From 238 patients entered to the protocol, 53% of them were women and 54.2% were older than 14 years-old. Out of the total number of patients, 203 (85.3%) completed treatment, 22 (9.2%) abandoned, 8 (3.4%) had adverse drug reactions, and 5 ended treatment for different causes.

Conclusion:

Both TITL with rifapentine-isoniazide in 12 supervised weekly doses, and the inclusion of adult contacts in TITL, are feasible to implement at a programmatic level in Chile.

Key words: Latent tuberculosis; rifapentine; isoniazide; tuberculosis

4.2. Introducción:

La tuberculosis es en la actualidad la principal causa de muerte por un agente infeccioso en el mundo, produciendo más de 10 millones de enfermos y más de 1,5 millones de muertes cada año ¹. La infección por *Mycobacterium tuberculosis* es la etapa precursora de la enfermedad y se estima que un cuarto de la población mundial está infectada con el bacilo de la tuberculosis, es decir, aunque no presentan la enfermedad activa y no constituyen fuente de contagio, corresponden al reservorio de la enfermedad. A este estado de infección sin enfermedad se denomina tuberculosis latente ².

El 10% de las personas con tuberculosis latente desarrollará en algún momento de su vida la enfermedad activa. Se ha determinado que el riesgo de progresar a enfermedad es más alto en los primeros 2 años luego de la infección, pero se mantiene a lo largo de la vida ².

Desde el punto de vista de la salud pública, la prevención del desarrollo de tuberculosis activa en aquellos grupos poblacionales con un mayor riesgo de progresión es un elemento clave para el control de la tuberculosis, así como también para avanzar hacia la eliminación de esta enfermedad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis latente, llamado también quimiopprofilaxis, debe realizarse sistemáticamente en personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los contactos, niños y adultos, de casos de tuberculosis pulmonar, los enfermos de silicosis y los pacientes con comorbilidades o tratamientos que produzcan inmunosupresión ³.

En Chile, la normativa vigente del Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis (PROCET) establece que el tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITL) se debe realizar en los contactos menores de 15 años, los pacientes infectados con VIH y otros grupos de pacientes con inmunodeficiencias o infección tuberculosa reciente demostrada por el viraje de la prueba de tuberculina. El esquema de tratamiento definido corresponde a 6 meses de isoniazida diaria autoadministrada (9 meses para pacientes con VIH) ⁴. Por lo tanto, el TITL en contactos de 15 y más años es una intervención que no se realiza y que es necesario implementar.

Uno de los problemas del TITL con el esquema autoadministrado con isoniazida es la baja adherencia al tratamiento, lo que se produce especialmente en el caso de los adultos. Un gran porcentaje de los pacientes abandona la terapia antes de completar las dosis requeridas, debido a que el tratamiento es demasiado largo y a los efectos adversos que puede producir la isoniazida, entre ellos la hepatotoxicidad que es más frecuente en adulto. Se ha demostrado que esquemas más cortos que contiene rifamicinas tiene

menos efectos adversos y mejoran la proporción de pacientes que completan el tratamiento .

Entre los esquemas que usan rifamicinas, el esquema que combina rifapentina con isoniazida en una dosis diaria semanal por 12 dosis es uno de lo más recomendados por la OMS. La rifapentina es una rifamicina que tiene una vida media seis veces más prolongada que la rifampicina, lo que permite su administración una vez por semana. El uso de rifapentina asociado a isoniazida tiene varias ventajas con respecto a los otros esquemas: es un esquema de duración más corta (3 meses), ha demostrado producir menos hepatotoxicidad, tiene una eficacia similar al esquema de isoniazida por 9 meses y tiene una mejor adherencia al tratamiento. Además, la administración semanal permite realizarla en forma directamente supervisada por el personal de salud, asegurando una correcta administración y una evaluación más cercana del paciente.

Desde el punto de vista de la relación costoefectividad, estudios llevados a cabo en Estados Unidos demostraron que el esquema con rifapentina era costo efectivo respecto a 9 meses de isoniazida, tanto desde la perspectiva del sistema de salud como de la sociedad . Otros estudios realizados en escenarios de distinta carga de tuberculosis también han demostrado que el esquema con rifapentina es costo efectivo, aunque en países de bajos ingresos depende del precio de la rifapentina, el cual ha ido disminuyendo en los últimos años .

En Chile, se realizó un estudio de costoefectividad comparando el uso del esquema con rifapentina directamente observado contra el escenario de mantener a los pacientes solo en seguimiento (en adultos) y contra el esquema de seis meses con isoniazida (en niños) concluyendo que el uso del esquema con rifapentina es costoefectivo en ambos casos [16](#) .

Considerando todos estos antecedentes, el PROCET realizó un estudio piloto para ofrecer tratamiento para tuberculosis latente con el esquema rifapentina más isoniazida, con el propósito de evaluar la adherencia al tratamiento al nuevo esquema, la aparición de reacciones adversas y la aplicación programática de esta intervención, con miras a realizar el cambio de la política de salud que actualmente se aplica en Chile.

4.3. Métodos:

Se llevó a cabo una intervención piloto en cuatro Servicios de Salud del país (de un total de 29), en el período comprendido entre mayo de 2018 y marzo de 2019. Los Servicios de Salud incluidos en el estudio se seleccionaron en base las características de su red asistencial, con el fin de incorporar redes con diferentes tipos de organización y

disposición geográfica. Los Servicios de Salud (SS) seleccionados fueron: Metropolitano Oriente, Viña del Mar-Quillota, Concepción y Aysén.

En los territorios seleccionados se reemplazó el esquema con isoniazida normado para el TITL por el uso del esquema rifapentina-isoniazida y, además, se incorporó a los contactos de 15 y más años al diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis latente. Los fármacos requeridos para el esquema fueron provistos por el PROCET. Los exámenes y atenciones clínicas necesarias para cumplir el protocolo también fueron provistos por el programa en el contexto de sus prestaciones habituales.

La población a intervenir fueron personas con evidencia de infección por *Mycobacterium tuberculosis*, ya sea por PPD reactivo (prueba cutánea de tuberculina de 10 mm o más) o IGRA (ensayo de liberación de interferón gama) positivo, y en quienes se hubiese descartado la enfermedad tuberculosa activa. Los criterios de inclusión y exclusión son los descritos en la TABLA 1

El tratamiento consistió en la administración conjunta de isoniazida y rifapentina por vía oral en las dosis descritas en la Tabla 2, con frecuencia semanal, por 12 semanas (total 12 dosis). La administración de los fármacos se realizó de forma supervisada por personal de salud capacitado, debiendo el paciente acudir semanalmente a un centro de su salud para la administración.

Para las personas que no pudieron utilizar este esquema de tratamiento debido a criterios de exclusión, pero que sí tenían indicación de quimioprofilaxis según la normativa vigente, el TITL se mantuvo con el esquema de isoniazida por 6 meses autoadministrada.

Todos los pacientes incluidos en el protocolo tuvieron controles médicos mensuales. Las reacciones adversas a fármacos fueron manejadas de acuerdo a lo establecido por la Norma Técnica del PROCET para sospecha de reacción adversa medicamentosa en tratamiento de tuberculosis o quimioprofilaxis.

En el caso de que un paciente no acudiera a la toma de tratamiento en el día programado, se realizaron llamadas telefónicas dentro del mismo día de la inasistencia y visitas al domicilio dentro de la misma semana, para prevenir el abandono del tratamiento.

Toda persona incluida en el protocolo recibió una educación individual al ingreso, dirigida a informarle sobre el tratamiento, la importancia de su adherencia a las dosis programadas, y sobre los síntomas y signos de eventuales efectos adversos. Debido a las características propias del Programa de Tuberculosis y a su normativa, el TITL en menores

de 18 años es obligatorio, pero no así en los sujetos adultos, quienes pueden decidir tratarse o no tratarse. Estos mismos criterios se usaron para clasificar los resultados del nuevo esquema de tratamiento ([Tabla 3](#)).

Se analizaron indicadores estadísticos descriptivos para la mayoría de los datos obtenidos, y, cuando fue necesario, se aplicó el test Chi cuadrado para comparar los grupos con un nivel de significancia de 0,05.

4.4. Resultados:

En el período comprendido entre mayo de 2018 y marzo de 2019 ingresaron en total 238 pacientes al estudio piloto, distribuidos geográficamente de la siguiente manera: SS Metropolitano Oriente: 94, SS Viña del Mar-Quillota: 109, SS Concepción: 32 y SS Aysén: 3.

El 53% de las personas ingresadas a tratamiento fueron mujeres. 54,2% fueron personas de 15 y más años (adultos) cuya edad promedio fue de 38 años. La distribución de los pacientes ingresados según la causa del tratamiento fue la siguiente: 109 (45,8%) personas fueron contactos intradomiciliarios menores de 15 años de edad, 82 (34,5%) fueron contactos intradomiciliarios de 15 o más años, 30 (12,6%) fueron adultos no contactos con condiciones inmunosupresoras, y 17 (7,1%) fueron adultos privados de libertad (criterio de inclusión N° 3: indicación de quimioprofilaxis por otra causa). De total de pacientes que entraron al protocolo, 203 (85,3%) cumplieron criterio de alta con tratamiento completo. Se registraron 22 (9,2%) abandonos de tratamiento, 8 (3,4%) reacciones adversas que llevaron a suspensión del tratamiento, 1 caso de traslado de región sin información de egreso, y 4 casos en los cuales se suspendió el tratamiento por indicación médica de causa distinta a reacción adversa medicamentosa. No se registraron fallecidos en ninguno de los grupos ([Figura 1](#)).

Los resultados de tratamiento según edad muestran que el grupo de 15 años o más tiene un mayor porcentaje de altas (87,6%) respecto al grupo pediátrico (82,6%), aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p = 0,27$; χ^2). Así mismo, los hombres tienen mejores resultados que las mujeres en ambos grupos de edad, aunque tampoco llega a ser estadísticamente significativo ($p = 0,36$; χ^2). De todas maneras, llama la atención el mayor porcentaje de abandono que se produce en mujeres respecto de los hombres ([Tabla 4](#)).

La suspensión de tratamiento debido a reacciones adversas es baja, pero más frecuente en mujeres, las que alcanzan un 4,8%. La suspensión del tratamiento por otras causas se dio solamente en el grupo de hombres menores de 15 años, correspondiendo a 4 casos,

dos de los cuales se suspendieron porque se descartó la tuberculosis en el caso índice y otros dos debido a razones no especificadas por los tratantes.

En la [Tabla 5](#) se muestran los resultados del tratamiento según el Servicio de Salud. El porcentaje de altas es similar para los tres SS que ingresaron mayor cantidad de pacientes. El SS Aysén solo ingresó 3 pacientes a tratamiento, uno de los cuales lo debió suspender por RAM (reacción adversa a medicamentos). El porcentaje de abandono de tratamiento es superior en el SS Viña del Mar-Quillota, y la totalidad del ítem 'suspensión de tratamiento por otra causa' se registró en el SS Metropolitano Oriente.

En la [Tabla 6](#) se muestran los resultados del TITL según la causa de ingreso a tratamiento. Las cohortes de tratamiento separadas por causa de indicación de TITL muestran el porcentaje más alto de éxito en los pacientes adultos inmunosuprimidos, quienes alcanzaron un 90% de altas y solo un 6,7% de abandonos. Sin embargo, ninguna de las diferencias fue estadísticamente significativa.

Si se comparan los grupos por edad entre los contactos, los menores de 15 años tienen un porcentaje de altas inferior (82,6%) respecto a los adultos (86,6%), aunque esta diferencia tampoco es estadísticamente significativa ($p = 0,45$; χ^2). Cabe destacar que esta diferencia se dio a expensas principalmente de la suspensión del tratamiento por otra causa.

Los privados de libertad alcanzaron un alto porcentaje de altas (88,2%) pero también los mayores porcentajes de abandono (11,8%). Estos abandonos se producen cuando los pacientes salen en libertad.

En relación a las reacciones adversas a medicamentos que llevaron a suspensión del esquema, se reportaron 5 casos de intolerancia digestiva que no respondieron a manejo sintomático (4 niños y un adulto), un caso adulto de hepatotoxicidad, un caso adulto de reacción alérgica cutánea moderada, y un caso adulto de síndrome *flu-like* (pseudogripal).

4.5. Discusión:

Las ventajas del esquema de tratamiento para la infección tuberculosa latente con rifapentina/isoniazida han sido ampliamente documentadas por distintas investigaciones a nivel mundial y el esquema ya es recomendado como uno de los preferentes por diversos organismos internacionales, entre ellos la propia OMS ³. De hecho, este esquema ha sido fuertemente recomendado para adultos y niños sobre los dos años, incluyendo los pacientes con VIH cuando las interacciones farmacológicas los permitan ¹⁷. En este estudio piloto los pacientes con VIH fueron excluidos para evitar interferencias en la

evaluación de la efectividad programática de la intervención; sin embargo, este grupo debe ser incluido para el uso de este esquema cuando los fármacos antirretrovirales que cada individuo utiliza lo permita.

Este ensayo piloto desarrollado por el PROCET en Chile permitió observar como esta intervención puede ser implementada a nivel programático, considerando tanto el cambio del esquema en pacientes que tienen actualmente la indicación de TITL según la normativa, como también la incorporación de un nuevo grupo de pacientes que deben ser sometidos a esta intervención, como son los contactos adultos de los casos de tuberculosis pulmonar con bacteriología positiva.

El estudio mostró que existe una alta adherencia al tratamiento con el nuevo esquema, siendo las altas de tratamiento de un 85,3% en forma global con solo un 9,2% de abandonos. Esta proporción de personas que adhieren al tratamiento y que lo completan es similar o más alta que la reportada en estudios en otros países. Por ejemplo, un estudio multicéntrico realizado el año 2017 mostró que un 87,2% de los pacientes (83,1% a 90,5%; IC 95%) completaron el tratamiento en el grupo en que se realizó en forma directamente supervisada . Otro estudio realizado en Nuevo México y publicado en febrero de 2020, reportó una adherencia de 75% en un grupo de 40 pacientes a quienes se les realizó TITL directamente observado con el mismo régimen . El estudio de Sterling et al. del año 2011 reportó una adherencia de 82,1%.

Sin embargo, la comparación de la adherencia al tratamiento con lo que se reporta por otros estudios internacionales es compleja, debido a la heterogeneidad de las definiciones y de las condiciones bajo las cuales se realiza la intervención, por ejemplo, si el tratamiento es directamente observado o autoadministrado. Un metaanálisis publicado el año 2017 da cuenta de esta heterogeneidad, aunque aun así estima que esta adherencia es mayor que con los regímenes con isoniazida por 6 o 9 meses .

En el caso de Chile, esta comparación entre el nuevo esquema y la adherencia al esquema autoadministrado con isoniazida no es posible de realizar debido, primero, a que el tratamiento de contactos de 15 y más años es una intervención nueva, y en segundo lugar porque la adherencia al tratamiento con isoniazida autoadministrada en contactos menores de 15 años no ha sido monitorizada por el nivel central del programa de tuberculosis.

Llama la atención en los resultados los 10 casos de abandono de tratamiento en los contactos menores de 15 años, considerando que los equipos de tuberculosis tienen la indicación y la facultad legal de hacer cumplir esta terapia en este grupo ⁴ . A nivel

internacional, la adherencia a tratamiento en niños con el régimen rifapentina/ isoniazida puede llegar hasta más del 95%, especialmente si se toman estrategias de tipo sociales para evitar el abandono. En el diseño de este ensayo piloto no estaba contemplado realizar la auditoría de abandono que se realiza en el caso de pérdida de seguimiento en el tratamiento de la tuberculosis activa, por lo que no es posible conocer a cabalidad el perfil de las personas que abandonaron el tratamiento. Esta estrategia sería importante de incluir cuando la intervención se realice en forma normada por el programa, especialmente en los casos infantiles.

Con respecto a las reacciones adversas, el estudio piloto realizado muestra un porcentaje de 3,4% de reacciones adversas que obligaron a suspender tratamiento, las que se presentaron con igual frecuencia en adultos y en niños. Las reacciones adversas fueron principalmente la intolerancia digestiva, y solo se produjo un caso de hepatotoxicidad, lo que corresponde a un 0,4% del total de personas intervenidas. La hepatotoxicidad reportada con este esquema de tratamiento a nivel internacional es de 0,36% (0,18-0,73) .

En el estudio de Sterling et al. ⁸ del año 2011 se reportó una suspensión del tratamiento debido a RAM de un 4,9%. Un análisis posterior realizado con los datos obtenidos de este mismo estudio da cuenta de que un 3,5% de los pacientes tuvieron una RAM sistémica con el esquema rifapentina/isoniazida semanal, especialmente síndrome *flulike* , aunque en la mayoría de ellos los efectos adversos no se consideraron graves, sí obligaron a, al menos, cambiar el tratamiento .

Es probable que el riesgo de desarrollar una RAM a este régimen combinado esté relacionado con factores genéticos. Estudios realizados en población oriental muestran altos porcentajes de RAM, especialmente síndrome *flu-like* en países como Taiwan y Corea . En el caso de los latinos, el estudio de Sterling et al. del año 2015 mostró que los latinos tenían menos efectos adversos sistémicos que los blancos no hispanos, lo que podría explicar los bajos porcentajes de RAM de tipo sistémicos producidos en este ensayo.

Así mismo, las RAM al esquema semanal con rifapentina/isoniazida son más frecuentes en personas de mayor edad y en mujeres. Una de las limitaciones de este estudio está dada por la edad máxima para acceder al esquema, que fue de 50 años, criterio que no se utilizó en los estudios internacionales revisados, por lo tanto, los efectos adversos podrían estar subestimados. En el caso de las diferencias por sexo, las mujeres tuvieron 2,6 veces más reacciones adversas que los hombres, lo que se condice con lo reportado en los estudios internacionales . La presencia de mayores reacciones adversas en mujeres podría

explicar el mayor porcentaje de abandonos que se produjo en este grupo, situación que llama la atención considerando que normalmente los abandonos de tratamiento se producen en los hombres.

Una limitación importante al desarrollo del ensayo piloto fue que el reclutamiento de las personas fue menor al esperado, debido principalmente al rechazo por parte de los clínicos a ofrecer este nuevo esquema. Por una parte, los pediatras se resistieron al cambio de terapia para los menores de 15 años y, por otra parte, la necesidad de que la indicación de TITL para los adultos se hiciera desde los niveles secundarios constituye una barrera de acceso para estos pacientes. Aunque es comprensible que se produzcan estas resistencias, probablemente se requiere de una mejor comunicación de la evidencia y de una gestión del cambio más eficiente para instalar esta terapia a nivel programático.

4.6. Conclusión:

El estudio desarrollado muestra que el tratamiento para tuberculosis latente con el esquema rifapentina más isoniazida en dosis semanal es factible de realizar a nivel programático, tiene una buena adherencia al tratamiento, tanto en adultos como en niños, y los efectos adversos reportados son escasos. Por lo tanto, se recomienda realizar el cambio de la política de salud que actualmente se aplica en Chile.

Nota: A la fecha, el Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis ha incluido el esquema evaluado en este estudio piloto como el tratamiento prioritario para la tuberculosis latente, ampliando los criterios de inclusión y asegurando el abastecimiento y la cobertura a nivel nacional.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis report 2018. Geneva. World Health Organization, 2019.
- 2.- HOUBEN R, DODD P. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: a re-estimation using mathematical modelling. PLOS Med. 2016. 13 (10): e1002152. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002152>.
- 3.- ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente. 2015.

Informe del caso 5

5. FACTORES ASOCIADOS AL CUMPLIMIENTO DE LA TERAPIA PREVENTIVA CON ISONIACIDA EN NIÑOS EN QUITO, ECUADOR (2014-2016 Y 2018)

Referencia bibliográfica:

(Chacón, Adriana Alarcón, Edith López y Lucelly, 2014-2016 y 2018)

Factores asociados al cumplimiento de la terapia preventiva con isoniacida en niños en Quito, Ecuador (2014-2016 y 2018). Rev Panam Salud Publica. 2019;43:e97.

5.1. Resumen:

Objetivo. Conocer el porcentaje de cumplimiento de la terapia preventiva con isoniacida (TPI) en los establecimientos de salud de Quito, Ecuador y sus factores asociados en los niños menores de 5 años.

Métodos. Investigación operativa con diseño de cohorte, en la que se obtuvo datos de informes y tarjetas de administración de tratamiento de los niños en TPI de los años 2014 al 2016 y de encuestas ad hoc aplicadas a cuidadores de los niños que recibieron TPI durante el año 2018.

Resultados. Los niños menores de 5 años correspondieron a 29,3% del total de los contactos de los casos índices; 73% cumplieron TPI y 88,9% completaron al menos 6 meses de terapia. Se encontró asociación con la carga bacilar del caso índice, con la condición de pertenecer a un determinado distrito y su año de inicio. Se realizaron encuestas a 9 personas, funcionarios de los establecimientos salud y a 9 tutores de los niños; se registraron respuestas diversas sobre el agente causal de la tuberculosis, su transmisión y las características de la terapia preventiva.

Conclusiones. La mayoría de los niños menores de 5 años que iniciaron TPI cumplieron con al menos 80% de las dosis prescritas, con determinadas asociaciones y percepciones en los cuidadores. En este contexto, surge la necesidad de realizar nuevas investigaciones operativas, para indagar más ampliamente sobre la adherencia y sobre los conocimientos, actitudes y prácticas de los profesionales de salud, los afectados por tuberculosis y su entorno.

Palabras clave Tuberculosis; terapia preventiva; isoniacida; investigación operativa; Ecuador.

5.2. Introducción:

Según el Informe Mundial de Tuberculosis 2018, en el año 2017 se estimaron 10 millones de casos de tuberculosis (TB), con la notificación oficial de 6,4 millones, de los cuales 10% correspondieron a tuberculosis infantil (0 a 14 años). En la Región de las Américas, se estimaron un total de 282 000 casos de tuberculosis, de los cuales 33 000 son niños menores de 15 años (12%) (1). En el Ecuador, se estimaron 7 200 casos en total y 970 menores de 15 años (11,8%), con la notificación en el mismo período de 6 094 y 154 casos, lo que corresponde a 2,5% del total de casos nuevos y antes tratados (2), inferior a 7,1% reportado a nivel mundial. Estos datos muestran, en Ecuador, una menor transmisión a la población infantil o menor búsqueda y diagnóstico con relación al promedio regional; sin embargo, es necesario identificar la brecha de casos según la estimación de 10% del total, con base en la disponibilidad de recursos diagnósticos y asegurar estrategias que corten la cadena de transmisión, entre ellas la implementación y seguimiento de medidas preventivas.

En el mismo reporte publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se publicaron datos de 124 países sobre el inicio de terapia preventiva para tuberculosis en niños en el año 2017, con un total de 292 182 niños que iniciaron terapia preventiva. Esto muestra un incremento de 79% en relación con el año previo; sin embargo, este número corresponde solo a 23% de los niños estimados elegibles para esta terapia (1). El estudio de contactos de los pacientes con tuberculosis se realiza con base en el riesgo de desarrollar esta enfermedad y las posibles consecuencias de la patología según la condición inmunológica de los expuestos al caso índice; en este sentido también se dirigen las acciones de intervención a los grupos prioritarios, con la inclusión de terapia preventiva con isoniacida (TPI) en niños menores de 5 años, en personas portadoras de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en otras patologías como aquellas que requieren el uso de biológicos (3). La TPI está indicada en los niños menores de 5 años contactos de pacientes con tuberculosis (TB) pulmonar confirmada por bacteriología una vez se ha excluido enfermedad activa, debido a que en ellos aumenta el riesgo de progresión a enfermedad en 40% en menores de 12 meses y en 25% en los mayores de un año cuando existe mayor exposición con el enfermo con TB activa sin tratamiento (4). Una revisión sistemática realizada entre 1996 y 2017 sobre el manejo de contactos menores de personas con TB identificó que se debe intervenir cada uno de los aspectos de la cascada a evaluar en el manejo de estos contactos, como la identificación, tamizaje e indicación del

tratamiento preventivo y su cumplimiento, para disminuir las pérdidas en cada uno de estos pasos (5).

Existen factores que influyen en la adherencia a la terapia preventiva con isoniacida: aspectos socioeconómicos, relación con personas afectadas por tuberculosis (6), condiciones de manejo del país, facilidad de contar con formulaciones pediátricas y tener estructuradas estrategias educacionales, incluidos el apoyo y la supervisión por parte del personal de salud (7), migración, viajes (8) y la duración del tratamiento de infección latente de TB (9). En estudios realizados sobre adherencia a la TPI por nueve meses, se ha determinado como cumplimiento que el niño haya recibido la TPI en al menos 80% del tiempo indicado de duración, también se han comprobado rangos más altos de adherencia en esquemas de tratamiento preventivo más corto (8, 9). La TPI administrada con un cumplimiento adecuado debería asegurar una eficacia de protección entre 60 y 90% según si la duración es de 6 o 9 meses (10). En este contexto, y ante la ausencia de investigaciones locales previas, se planteó realizar este estudio para conocer principalmente el porcentaje de cumplimiento de TPI en los niños menores de 5 años contactos de pacientes con tuberculosis pulmonar confirmada por bacteriología en los establecimientos de salud de la ciudad de Quito y determinar los factores asociados

Materiales y métodos: Se realizó una investigación operativa con diseño de cohorte. El momento de ingreso al estudio fue cuando iniciaron terapia preventiva con isoniacida y el momento final fue cuando terminaron el tratamiento o el momento en que dejaron de reclamar el medicamento en la institución de salud. Se tomó la información de las tarjetas de tratamiento diligenciadas entre enero de 2014 y diciembre de 2016. La investigación se realizó en el Distrito Metropolitano de Quito, Ecuador, que corresponde a la Zona 9, capital del país, con una población de 2 645 509 habitantes en nueve distritos.

La administración del tratamiento antituberculosis en los pacientes ambulatorios se gestiona a través de los establecimientos de salud de primer nivel del Ministerio de Salud Pública (MSP), con 782 casos de tuberculosis que recibieron terapia en esta modalidad en el periodo 2014-2016 en 141 centros de salud de la ciudad de Quito. La terapia preventiva con isoniacida se realiza a través de entregas semanales, quincenales, o ambas, en tomas no supervisadas, a los padres o tutores cuando la indicación está dada a los niños menores de 5 años contactos de pacientes con tuberculosis confirmada por bacteriología. De acuerdo a la normativa vigente en el país, se administra TPI 7 días a la semana durante nueve meses (36 semanas) (11).

5.3. Población:

La población del estudio estuvo compuesta por el total de niños menores de 5 años y los contactos de pacientes con tuberculosis pulmonar confirmada por bacteriología registrados en el Sistema de Información de la Estrategia de Prevención y Control de Tuberculosis de la Zona 9 (Quito) que iniciaron terapia preventiva con isoniacida. Se excluyó a los niños de quienes no se pudo obtener datos completos según la revisión realizada de las tarjetas de tratamiento y según las variables de interés (edad, sexo y distrito del caso índice y contacto, antecedente de TB, carga bacilar y condición de egreso del caso índice, año de inicio de TPI y cumplimiento del contacto), principalmente el número de dosis del medicamento entregadas por semana. Para la evaluación de conocimientos se aplicó una encuesta a cuidadores definidos como personal de salud (entendido como funcionarios encargados de la Estrategia de Tuberculosis de los establecimientos de salud de primer nivel) y padres o tutores del contacto menor de 5 años que estén recibiendo TPI. Las encuestas se aplicaron a los cuidadores identificados y de los cuales se pudo obtener información, de los niños que se encontraron en TPI durante el cuarto trimestre del año 2018. La participación en el estudio fue voluntaria.

Variables de estudio y fuente de datos:

En los menores de 5 años se tomaron variables demográficas y las relacionadas con el suministro de tratamiento, así como datos del caso índice que estuvieron disponibles en las tarjetas de control y administración de tratamiento y los informes mensuales. Se utilizó también una encuesta de conocimientos elaborada ad hoc aplicada a los cuidadores de los niños menores de 5 años que recibieron TPI durante el año 2018. La encuesta de conocimientos fue diseñada de acuerdo con la población, con preguntas enfocadas en la etiología, transmisión, tratamiento y el objetivo de la terapia preventiva con isoniazida. Estas preguntas se formularon con base en las definiciones del Manual de procedimientos del 2017 y la Guía de práctica clínica de tuberculosis del 2018 publicadas por el Ministerio de Salud Pública, el enfoque de las preguntas fue acorde con la población a la que serían aplicadas, personal de salud y tutores de los niños. Las encuestas dirigidas al personal de salud fueron aplicadas por los responsables distritales de la Estrategia de Tuberculosis, incluyendo a la autora principal; y las encuestas dirigidas a los tutores fueron realizadas por el personal de salud de los establecimientos de salud, previo consentimiento informado.

La información recolectada se digitó en una base de datos y se codificaron las encuestas para conservar la confidencialidad de la información.

5.4. Análisis de datos:

Con base en los datos obtenidos se construyó la variable “cumplimiento de TPI”, mediante el uso de “número de semanas de entrega de TPI” y la convirtió a un porcentaje. Se consideró como cumplimiento de TPI a quienes alcanzaron el 80% mínimo del tiempo indicado (8) que corresponde a nueve meses (36 semanas) según la normativa vigente, es decir al menos 28,8 semanas de terapia. Las variables numéricas se describieron con mediana (rango intercuartil [RIC] Q1-Q3) y las variables cualitativas se describieron como frecuencia y porcentaje. Para explorar la asociación del cumplimiento de TPI en relación con aspectos sociodemográficos y clínicos del caso índice y el contacto, se utilizó la prueba de chi cuadrado. Para evaluar la magnitud de la asociación, se utilizó la razón de prevalencia y se consideró como significativo un valor de $P < 0,05$. Para el caso de la valoración de conocimientos de los cuidadores se utilizaron frecuencias absolutas para su descripción. Las variables cuantitativas como la edad se resumieron como mediana. La investigación obtuvo la aprobación local del Comité de Bioética del Hospital Eugenio Espejo de la ciudad de Quito y del Comité de Ética de OPS, PAHOERC.

5.5. Resultados:

Se revisaron los informes anuales de los años 2014, 2015 y 2016, en los cuales se registraron 105 contactos menores de 5 años; sin embargo, se realizó el proceso de inclusión y exclusión como se describe en la figura 1. Con respecto a los niños menores de 5 años que iniciaron TPI ($n = 63$), se identificó que los mismos correspondían a 44 casos índices, quienes presentaron un total de 215 contactos, 29,3% de los cuales eran menores de 5 años. Del 2014 al 2016, de los 63 niños que iniciaron TPI, 73% la cumplieron. Se describe el cumplimiento como la toma de 80% o más de las dosis indicadas (9 meses = 36 semanas). Además, 88,9% de los niños completaron al menos 6 meses (24 semanas) de terapia. La distribución de los contactos que recibieron TPI en los tres años fue de 20 en el 2014 (31,7%), 25 en el 2015 (39,7%) y 18 en el 2016 (28,6%). En cuanto a los niños menores de 5 años contactos que iniciaron TPI, se encontró que 52,4% ($n = 33$) son varones, con una mediana de edad de 20 meses (RIC: 8-36) en ambos sexos. El sexo femenino fue predominante en los casos índices de los contactos en TPI, con 55,6% ($n = 35$), con una mediana de 35 años (RIC: 26-48) en ambos sexos. Se analizó, además, el antecedente de tuberculosis en los casos índices y se encontró que 6,3% ($n = 4$) de los pacientes refirió historia personal de algún tipo de tuberculosis; este porcentaje correspondía a recaídas. En cuanto a la carga bacilar de los casos índices, el mayor porcentaje presentó una carga de 2+ (47,6%, $n = 30$). Se analizó, además, la condición de egreso de los pacientes como cumplimiento del tratamiento, para luego relacionarla con

el cumplimiento o no de la terapia de los contactos; se identificó que 98,4% (n = 62) de los afectados terminó exitosamente el tratamiento; se consideró entre ellos a quienes egresaron como curados y como tratamiento completo. La distribución de los casos en cada distrito fue variable, el distrito 7 el que presentó el número más alto de niños en TPI, con 28,6% (n = 18). Al realizar el cruce de variables entre el cumplimiento o no de la TPI y las distintas características, se encontró que la carga bacilar del caso índice tiene una relación estadísticamente significativa en cuanto al cumplimiento de TPI de los contactos. Se observó que, a mayor carga bacilar, se tiene mayor porcentaje de cumplimiento: en el grupo de casos con TB pulmonar con baciloscopia (BK) 3+ al inicio de tratamiento, el 100% de cumplimiento de TPI de sus contactos. Así también, la asociación de pertenecer a un distrito o no se relacionó con mayor cumplimiento de TPI ($P < 0,001$), como es el caso de los contactos pertenecientes a los distritos 7 y 9, en los cuales se presenta 100% del cumplimiento de la TPI. El año de inicio de TPI también presenta una relación estadísticamente significativa. Se observó que, durante el año 2016, 100% de los casos cumplen con el tiempo de TPI de al menos 80% de lo establecido (cuadro 1).

Nivel de conocimiento de los cuidadores sobre TPI

Encuestas realizadas al personal de salud. Se realizaron encuestas a 9 personas, funcionarios de los establecimientos de primer nivel de atención (centros de salud) que realizaron entregas de TPI a niños menores de 5 años, de los cuales 8 fueron mujeres (enfermeras) y 1 hombre (médico), con una mediana de edad de 36 años (23-52) y una mediana de 6 años de experiencia laboral (1-30). En relación a las respuestas dados por los profesionales, se encontró que 2 de ellos determinaron al agente causal como un virus y 7 como bacteria; con respecto a la forma de transmisión todos reconocieron la forma aérea a través de la tos, aunque solo 7 a través de estornudos y al escupir. Todos identifican las siglas TPI como terapia preventiva con isoniacida, que debe administrarse durante 9 meses para evitar infección o enfermedad en los contactos menores de 5 años de pacientes con tuberculosis confirmada por bacteriología; sin embargo, solo 3 de los funcionarios identificaron al resto de grupos a quienes debe prescribirse la terapia (usuarios con VIH, personas que deben recibir terapia biológica y pacientes en diálisis y trasplante renal). En cuanto a la forma de administración de la terapia, 8 personas indican que se realiza a través de los padres o tutores 7 días a la semana y 1 persona a través de observación directa por el personal de salud los 7 días. En cuanto a la dosis, 7 personas identificaron la dosis correcta de 10 mg/kg de peso. Además, se preguntó sobre los posibles efectos adversos de la isoniacida, 5 profesionales identificaron la totalidad de las posibles reacciones, 1 reconoció solo algunas y 2 no reconocieron reacciones.

Encuestas realizadas a los padres o tutores.-Se realizaron encuestas a 9 personas, tutores de los niños menores de 5 años en TPI, de los cuales 8 fueron mujeres y 1 hombre, con una mediana en edad de 32 años (26-42), 5 fueron madres de los niños, 3 padres y 1 tía; en cuanto al nivel de escolaridad, 2 sin instrucción, 2 con instrucción primaria, 3 con secundaria y 2 superior. Tres de los niños cuyos tutores fueron entrevistados se encontraban en el 1er trimestre, 2 en el segundo y 4 en el tercero. En cuanto a las respuestas, se identificó que 7 personas reconocen al agente causal como una bacteria, 1 como un virus y 1 no sabe; en relación a la forma de transmisión, 8 personas responden que se realiza a través del aire al toser, 6 al estornudar, 4 al escupir y 2 por la saliva al besar; también 2 personas responden que la transmisión puede darse por compartir la misma vajilla. Los 9 cuidadores identifican a la isoniacida como el medicamento que reciben los niños, 8 con el fin de evitar que se contagien o enfermen y 1 no sabe; todos saben que los casos índice tienen tuberculosis pulmonar. Con respecto al tiempo de duración de la terapia, 7 personas reportaron que es de 9 meses, 1 de 6 meses y 1 no sabe; 8 responden que la forma de administración es de 7 días y 1 de 5 días a la semana por parte de los padres o tutores. Tres tutores mencionan todas las posibles reacciones adversas, 1 no sabe y 4 identifican algunas de ellas.

5.6. Discusión:

Este es el primer estudio realizado en Ecuador sobre el cumplimiento de la TPI. Se realizó en Quito, la ciudad capital. Según la normativa vigente, la TPI tiene una duración de 9 meses con administración diaria, enmarcada en recomendaciones internacionales, como se menciona en la Guía de Manejo Programático de Tuberculosis Latente de la OMS 2018, en la cual se especifica esta alternativa en los países de baja carga de tuberculosis, dentro de los cuales se encuentra Ecuador (12). Dentro de los hallazgos de la investigación se observa que se identificaron 215 contactos entre los 44 casos índices, lo que corresponde en promedio a 4,8 contactos por afectado de tuberculosis, dentro del rango esperado según la normativa (4 contactos por cada caso) (13). El porcentaje de cumplimiento observado de 73% es similar al reportado en otros estudios, como en la investigación realizada en Brasil, en la cual 25,3% de 245 casos abandonó la terapia preventiva (75% de cumplimiento), y mayor comparado con los hallazgos de estudios efectuados en Colombia e Indonesia, donde el cumplimiento fue de 25,6% y 32%, respectivamente (6, 14, 15). En Estados Unidos de América, se realizó un estudio para evaluar predictores de cumplimiento, con una tasa de 46,2%, menor que la mostrada en este estudio; para ello tomaron personas de todas las edades, sin encontrar diferencias por sexo (16). Otro estudio realizado en Noruega en 2016 incluyó el total de pacientes notificados con inicio de tratamiento (n = 726), de las cuales 62 eran menores de 5 años. En este estudio, el

porcentaje de cumplimiento fue superior al presente, con 91% global. En cuanto a regímenes de tratamiento se encontró 89,5% de cumplimiento en quienes recibieron 3RH (3 meses de rifampicina e isoniacida) diario, 92,8% con 3RPH (3 meses de rifapentina e isoniacida) semanal y 80,9% con otros esquemas, dentro de los que se incluye isoniacida sola por 6 meses, similar al esquema que se indica en Ecuador. Además, se observó que la autoadministración disminuía la probabilidad de completar el tratamiento (17).

Los factores asociados a un mayor cumplimiento con significancia estadística ($P < 0,05$) fueron la carga bacilar del caso índice, el lugar de entrega y el año de inicio de TPI. Con respecto a la carga bacilar, se encontró que, a mayor carga del afectado por TB, mayor era el cumplimiento de la terapia preventiva de su contacto. No se hallaron estudios en relación con este hallazgo; sin embargo, podría estar en relación con una mayor percepción del riesgo de los contactos por parte de sus tutores, por la condición clínica y carga bacilar de los casos índices. En relación con el lugar de entrega de la medicación, se encontró un mayor cumplimiento en dos distritos de salud (100%) y se verificó la carga de tuberculosis. El distrito 7 es el que cuenta con la segunda carga más alta de la ciudad con 11,7 casos por 100 000 habitantes. Además, aunque no fue una variable de estudio, se encontró que en este distrito la administración de la terapia en la mayoría de los casos era directamente observada al menos durante el tiempo de tomas del caso índice, factor que pudo haber influido para obtener un mayor porcentaje de cumplimiento. La forma de administración de la terapia se presenta también como un factor asociado a mejor adherencia en otras investigaciones, como la realizada en Perú por Chiang, en la que la mala adherencia a la TPI se determinó como una de las principales barreras para el manejo de la tuberculosis infantil y, dentro de sus causas, la administración no supervisada (7). A pesar de que se encontró relación entre el año de inicio y el cumplimiento de TPI, no se identificaron diferencias en los componentes operativos en territorio que determinen esta condición. Los conocimientos, actitudes y prácticas de las personas que intervienen en la administración de la terapia preventiva, que incluye a personal de salud y padres o tutores, se identifican como factores asociados al cumplimiento de las prescripciones en varios estudios. Estos factores influyen en la falta de percepción de la importancia de recibir la terapia por parte de los padres de los niños, en ocasiones por deficiencias en la explicación del personal de salud y creencias con relación a esta (7,15). Entre las limitaciones de este estudio se encuentra la inconsistencia de información entre los niños con TPI reportados en los informes trimestrales ($n = 105$) y la información obtenida de las tarjetas de tratamiento ($n = 63$), que corresponde a 60%; esto disminuyó, por ende, el número de registros a analizar. En la ficha de tratamiento y en la historia clínica no se recoge información relacionada con los cuidadores, ni con las condiciones socioeconómicas del niño. Otra limitación del estudio fue la relacionada con

la aplicación del cuestionario a cuidadores y personal de salud, pues fueron pocos los niños en tratamiento en el último trimestre de 2018, y la tasa de respuesta del personal de salud que suministraba el tratamiento no fue la esperada.

5.7. Conclusiones:

El mayor porcentaje de los niños menores de 5 años que iniciaron TPI cumplieron con al menos 80% de las dosis prescritas según la normativa. El cumplimiento estaba relacionado con condiciones del caso índice como la carga bacilar de diagnóstico, así como con el lugar de entrega de tomas y con el año de inicio de la terapia. Con estos antecedentes, se sugiere realizar modificaciones en el sistema de información, como llevar un registro nominal estandarizado, que permitan un seguimiento adecuado del cumplimiento de la TPI en los niños, así como analizar la posibilidad de nuevas estrategias de tratamiento y administración, como tratamientos preventivos acortados y terapia directamente observada institucional o comunitaria, que garanticen la toma de la medicación; esto relacionado con la adopción y cumplimiento de protocolos y guías de **práctica clínica**. Se deben plantear nuevas investigaciones operativas para ampliar el conocimiento sobre los factores asociados a la adherencia de TPI, la verificación de las tomas de la medicación y no solo de las entregas, el seguimiento prospectivo a los niños y la identificación del posible desarrollo de TB activa, así como sobre los conocimientos, actitudes y prácticas de los profesionales de salud, los afectados por tuberculosis, su entorno y la comunidad.

Contribuciones de las autoras. AC concibió el estudio original, recolectó y analizó los datos, interpretó los resultados y escribió el manuscrito. EA revisó el protocolo, interpretó los resultados y revisó el manuscrito. LL revisó el protocolo, procesó y analizó los datos, interpretó los resultados y revisó el manuscrito. Todas las autoras revisaron y aprobaron la versión final.

Agradecimientos. Las autoras agradecen al equipo del Ministerio de Salud Pública y OPS Ecuador por ser el nexo para realizar el curso SORT-IT que permitió la ejecución de esta investigación y en este contexto también a sus organizadores, tutores y compañeros por compartir tanto conocimiento y experiencias; finalmente al personal de los distritos y establecimientos de salud que participaron, pacientes y tutores de los niños

Conflicto de intereses. Ninguno declarado por las autoras.

Declaración. Las opiniones expresadas en este manuscrito son responsabilidad del autor y no reflejan necesariamente los criterios ni la política de la RPSP/PAJPH y/o de la OPS.

REFERENCIAS:

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Geneva: WHO; 2018.
2. Ministerio de Salud de Ecuador. Boletín Tuberculosis 2018. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/03/informe_anual_TB_2018UV.pdf
3. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva: WHO; 2015.
4. Cohn DL, O'Brien RJ, Geiter LJ, Gordin F, Hershfield E, Horsburgh C. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR. 2000;49(6):1-54.
5. Szkwarko D, Hirsch-Moverman Y, Du Plessis L, Du Preez K, Carr C, Mandalakas AM. Child contact management in high tuberculosis burden countries: A mixed-methods

Informe del caso 6

6. TUBERCULOSIS EN PEDIATRÍA

Referencia bibliográfica: bvsalud.org

(Dr. Carlos Grasa Lozano 1 Dr. Raúl Esquivel S. 2 Dra.y Elizabeth Castaño G. 3, 2015)

6.1. Introducción:

La tuberculosis (TB) continúa siendo una enfermedad muy presente en nuestros días, incluido entre la población pediátrica, y con una fuerte asociación con el VIH. A pesar de los esfuerzos realizados para el control de la enfermedad, es una importante causa de morbimortalidad en algunos países. La dificultad para confirmar el diagnóstico y la variedad en las formas de presentación, conducen a una baja notificación. La OMS reportó en 2013, una incidencia mundial de 9 millones de casos¹, en el 2011 se reportaron 500.000 casos en menores de 15 años, y 64.000 fallecimientos en población pediátrica por tuberculosis (pacientes no infectados por VIH) ² y para el 2013 se reportaron 80,000 defunciones en niños infectados por VIH y tuberculosis¹. En 2013 se diagnosticaron 480,000 nuevos casos a nivel mundial de tuberculosis multiresistente (MDR resistentes por lo menos a rifampicina e isoniacida) y tuberculosis extremadamente resistente a drogas (XDR resistentes a rifampicina, isoniacida más una furoquinolona y por lo menos a una de las tres drogas de segunda línea inyectable como amikacina, kanamicina y capreomicina)¹ Es causada por *Mycobacterium tuberculosis complex*, conformado por 7 especies: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. microti* y *M. pinnipedii*. El principal responsable de los casos es *M. tuberculosis*, bacteria intracelular, aeróbica, de crecimiento lento, cuyo único reservorio es el ser humano. Las características propias de este germen van a determinar la interacción con el ser humano, dando lugar a diferentes posibilidades o estadios clínicos

La enfermedad tuberculosa en el niño puede ser asintomática y diagnosticarse únicamente por las pruebas complementarias: -La forma pulmonar o intratorácica (la más común), puede presentarse como un cuadro de tos prolongada sin mejoría (habitualmente más de 3 semanas), fiebre de dos semanas sin otra causa que lo explique, pérdida de peso o fallo del crecimiento, o bien síntomas inespecíficos (astenia, anorexia, sudoración nocturna, artralgias). La exploración física puede ser completamente normal, o bien encontrarse signos de infección de vía respiratoria baja. - La TB extrapulmonar o extratorácica, tendrá diferentes síntomas dependiendo del órgano al que afecte (Tabla 2).

A menor edad del paciente, mayor posibilidad de una forma diseminada. Entre los neonatos es más frecuente la afectación meníngea y miliar, aunque bien puede darse a cualquier edad, facilitando esta posibilidad los estados de inmunodeficiencia como la malnutrición.

Diagnóstico y manejo El primer paso para el diagnóstico, es sospechar en la posibilidad de TB y realizar una detallada anamnesis, considerando aspectos epidemiológicos, muy importantes para el paciente pero también desde el punto de vista de salud pública. Como aproximación diagnóstica, podemos seguir los pasos propuestos por la OMS

- Historia detallada (incluyendo la historia de los contactos con tuberculosis y los síntomas).
- Examen físico, incluyendo valoración del crecimiento.
- Prueba de cribado: la tuberculina y los IGRA (explicados más adelante).
- Confirmación bacteriológica siempre que sea posible.
- Estudios relevantes para sospecha de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar.
- Descartar infección por VIH (en áreas con alta endemia). La anamnesis debe incluir, además de los datos habituales 5:
 - Antecedentes familiares: historia detallada de los casos de TB del entorno del paciente, de forma detallada, con la clínica presentada y las medidas terapéuticas llevadas a cabo (zona geográfica, cómo se diagnosticó, qué tratamiento tomó, por cuánto tiempo, cuándo lo acabó, adecuado cumplimiento). Además, se debe buscar otros posibles contagiados de TB.
 - Antecedentes personales: vacunación con Bacilo de Calmette- Guerin (BCG), antecedentes de TB y realización de PPD, intensidad de la exposición a la fuente de contagio, inmunodeficiencias y posibles tratamientos inmunosupresores.

El examen físico deberá ser completo, haciendo especial hincapié en la búsqueda de signos propios de TB: alteraciones en la auscultación pulmonar (si bien, pueden no estar presentes aún teniendo una radiografía de tórax patológica), adenopatías, alteraciones esqueléticas (por ejemplo, acúñamiento vertebral en el Mal de Pott), rigidez nuchal o alteración neurológica, si se trata de una forma meníngea. Figura 1.

6.2. Pruebas de cribado:

- **“In vivo”**: Prueba de la tuberculina, intradermorreacción de Mantoux, o PPD (del inglés Purified Protein Derivative). En este test se pretende mostrar mediante la respuesta celular del paciente o inmunidad retardada el contacto con la bacteria (al menos 8-12 semanas previo a la realización de la prueba). La interpretación se realiza a las 48-72 horas tras la inoculación del derivado tuberculínico, observando en el lugar de la punción (antebrazo del paciente) si se presenta una induración y el diámetro de esta.

- **“In vitro”**: IGRA, del inglés Interferon Gamma Release Assays. Existen 2 pruebas (QuantiFERON-TB Gold in tube y T-SPOT.TB), basadas en la producción de interferón-gamma por las células T CD4+, CD8+ y NK sensibilizadas frente al M. tuberculosis (antígenos tuberculosos específicos). Son pruebas de un elevado coste y que no está indicada su realización en todos los casos, cuya principal ventaja radica en que no se ven afectadas por la vacunación con BCG (solo reacciona frente a una región genómica del M. tuberculosis, M. kansasii, M. szulgai y M. marinum). Además, son útiles en casos de inmunosupresión.

Interpretación de la prueba de la tuberculina La mayor parte de las guías clínicas considera positivo un diámetro de induración mayor de 10 mm en cualquier niño, bajando el límite a 5 mm en casos de alto riesgo, infección por VIH y malnutrición grave. La Academia Americana de Pediatría (AAP), recomienda 3 puntos de corte para considerar positiva la prueba

Induración \geq 5 mm

- .Niños en contacto cercano con persona contagiosa o bajo sospecha
- .Niños con sospecha de TB (radiografía de tórax sugestivas o evidencias clínica)
- .Niños en estados de inmunosupresión

Induración \geq 15 mm:

- .Niños mayores de 4 años sin factores de riesgo

6.3. Interpretación de la prueba de IGRA:

Los resultados a IGRA pueden ser positivos, negativos o indeterminados.

Un resultado positivo indica que es probable que la persona haya estado expuesta a la micobacteria y puede ser debido a una infección latente o una infección activa (no las diferencia). Ocasionalmente se dan resultados falsamente positivos en personas con infección por otra especie de Mycobacterium por ejemplo el M. kansasii. Una persona que da negativo a cualquier prueba significa que la persona no ha estado expuesta a la micobacteria, que no tiene tuberculosis, que su sistema inmune no ha sido capaz de responder a los antígenos o bien que es demasiado temprano para poner de manifiesto la exposición. Debe pasar un periodo de seis semanas antes que la persona infectada presente reacción positiva a cualquiera de las pruebas de IGRA

Confirmación bacteriológica En todos los casos debe intentar aislarse M. tuberculosis de una muestra del paciente, se considera el patrón de oro o “gold standard” para el diagnóstico, tanto en cultivo como visualización directa en microscopio. Son técnicas poco sensibles, cuya rentabilidad varía también según la forma de presentación de la enfermedad y el tipo de muestra 2,3,5 . En niños mayores y adolescentes que pueden expectorar se recoge muestra de esputo. En pacientes en que no sea posible este método de obtención, se obtendrá muestra por aspiración de jugo gástrico de 3 días consecutivos en ayunas, a primera hora de la mañana y antes de que el paciente se haya incorporado de la cama; se requiere que el paciente esté ingresado. Otra alternativa podría ser el lavado broncoalveolar y también el esputo inducido. Las muestras se observan al microscopio mediante la tinción de Ziehl-Neelsen o auramina, y se cultivan en medio Lowenstein-Jensen (tarda 4-6 semanas), o medios líquidos (Middlebrook, 15 días-1 mes). Las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), son más rápidas, poseen una alta especificidad y son más sensibles que los cultivos. También existe otro test que mediante ampliación genética de los ácidos nucleicos detecta M. tuberculosis y la presencia de resistencia a rifampicina en una sola prueba (GeneXpert MTB/RIF).

Otras pruebas diagnósticas Todo paciente con estudio de TB debe tener al menos una PPD y una radiografía de tórax, además de una analítica completa (con función hepática). Según los resultados obtenidos y la clínica que presente el paciente puede requerir de otras pruebas:

- Tomografía Computarizada (TC): en casos en que se quiera ver bien el parénquima pulmonar, estudio de ganglios mediastínicos puede plantearse una TC torácica. De igual

forma puede estar justificada una TC abdominal o craneal por la clínica que presente el paciente.

- Cribado de VIH (Prueba de ELISA), en todos los casos de TB o sospecha de TB.

Tratamiento El tratamiento dado al paciente vendrá determinado por el estadio básico en que se encuentre 3,7:

Exposición: en este caso se habla de proflaxis primaria o post-exposición, no tratamiento estrictamente. Se administra isoniacida a 5-10 mg/Kg/día (dosis única diaria), durante 10-12 semanas hasta repetir PPD nuevamente, y actuar según resultado, si el paciente lo mantiene negativo o vira a positivo. También se ha postulado la opción de isoniacida a 10 mg/Kg/día (7-15 mg/Kg/día), durante 6 meses, en los casos de pacientes menores de 5 años e inmunodeprimidos

Infección tuberculosa latente: isoniacida a 10 mg/Kg/día durante nueve meses, prolongar hasta 12 meses en inmunosuprimidos. Existen alternativas como un tratamiento más corto de 6 meses, o en casos de no poder administrar isoniacida (intolerancia o resistencia), rifampicina 10 mg/Kg/día (dosis única diaria) durante 6 meses

Enfermedad: Tras el inicio del tratamiento antifímico, debe monitorizarse la función hepática por la frecuencia de hepatotoxicidad como efecto secundario del tratamiento con isoniacida y pirazinamida.

Existen nuevos regímenes de tratamiento para la enfermedad por tuberculosis multiresistentes a drogas y la extremadamente resistente causada por *M. tuberculosis*. Los pacientes con tuberculosis multiresistentes necesitan ser tratados con una combinación de medicamentos antituberculosos de segunda línea y de tercera línea que son mucho más caros, más tóxicos, y menos eficaces que los tratamientos estándar. Se requieren medicamentos antituberculosos que puedan interactuar con la terapia antirretroviral (TART), que plantea un enorme problema de gestión en áreas como el África subsahariana, donde los casos de tuberculosis se presentan en pacientes con VIH. Igualmente se necesitan nuevas terapias para mejorar el tratamiento de las personas con tuberculosis latente infección por cepas de *M. tuberculosis* sensibles a fármacos y resistentes a los medicamentos⁸, antes de que se convierta en una enfermedad activa. Los incrementos en el arsenal de fármacos antituberculosos se están logrando mediante la reutilización de antiguos medicamentos, a través de la reingeniería de compuestos antibacterianos existentes, y el descubrimiento de nuevos compuestos. El progreso más rápido ha sido realizado por investigadores mediante el replanteamiento o redosificación

de fármacos antituberculosos conocidos como las rifamicinas (rifampicina, rifapentina), fluoroquinolonas (moxifoxacino, gatifoxacina) y riminofenazinas (clofazimina)⁸. Estos medicamentos todos han entrado en fase 3 avanzada de estudios. Otros medicamentos no antibióticos tales como los inhibidores de la bomba de fujo han mostrado potencial antimicrobacterial en estudios preclínicos, pero su seguridad y eficacia no ha sido establecida en seres humanos.

Referencias

1. Zumla A, Chakaya J, Centis R et al. Tuberculosis treatment and management—an update on treatment regimens, trials, new drugs, and adjunct therapies. *Lancet Respir Med*. 2015;3: 220-234.
2. Adams LV, Starke JR. Tuberculosis disease in children. [Monografía en internet]. UpToDate: 2015 [acceso 30/06/2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
3. Zafra Anta MA, Sánchez Vicente AI, Rivero Calle I (v.2/2015). Guía ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico [en línea] [actualizado el 15ene2015; consultado el 01/07/2015].
4. Fitzgerald DW, Sterling TR, Haas DW. *Mycobacterium tuberculosis*. In: Mandell, Douglas, and Bennett's. Principles and practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone – Elsevier; 2010. p. 3129-64.

Informe del caso 7

7. DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Referencia bibliográfica:

(D. Moreno-Perez, A. Andrés Martín, N. Altet Gómez , F. Baquero-Artigaod , A. Escribano Montaner , D. Gómez-Pastrana Duran , R. González Monterog , M.J. Mellado Pena , C. Rodrigo-Gonzalo-de-Liriai y M.J. Ruiz Serrano, 2010)

7.1. Resumen:

La tuberculosis continúa siendo uno de los problemas sanitarios más importantes en el mundo. En países desarrollados se está asistiendo a un aumento de casos, incluidos los niños, por diferentes motivos. El más determinante parece ser la inmigración procedente de zonas con elevada endemia de tuberculosis. Es prioritario que se establezcan las medidas necesarias para optimizar el diagnóstico precoz y adecuado de las distintas formas clínicas de tuberculosis en niños. Para ello, la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y la Sociedad Española de Neumología Pediátrica ambas pertenecientes a la Asociación Española de Pediatría, han decidido realizar el presente documento de consenso, con el objetivo de unificar los criterios de actuación diagnóstica en la edad pediátrica.

© 2009 Asociación Española de pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

PALABRAS CLAVE Tuberculosis; Niños; Diagnóstico; Prueba de tuberculina; Tomografía computarizada; Inmunodeprimidos

Abstract:

Tuberculosis is one of the most important health problems worldwide. There are an increasing number of cases, including children, due to different reasons in developed countries. The most likely determining cause is immigration from highly endemic areas. Measures to optimise early and appropriate diagnosis of the different forms of tuberculosis in children are a real priority. Two Societies of the Spanish Paediatric Association (Spanish Society of Paediatric Infectology and Spanish Society of Paediatric Pneumology) have agreed this Consensus Document in order to homogenise diagnostic criteria in paediatric patients.

© 2009 Asociación Española de pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

7.2. Introducción:

La tuberculosis (TB) continúa siendo un problema de magnitud mundial, planteando un verdadero reto para la medicina, debido al aumento de su incidencia en nuestro medio, así como a la emergencia de cepas resistentes. En la edad pediátrica, las dificultades añadidas más importantes son: a) una mayor probabilidad de progresión desde la infección a la enfermedad, incluidas formas graves y extra pulmonares; b) los problemas diagnósticos, incluyendo la dificultad para discernir entre infección y enfermedad, el difícil aislamiento microbiológico, y c) las dificultades terapéuticas por los escasos estudios, sobre todo con fármacos de segunda línea, la escasez de formulaciones pediátricas y la problema 'tica de la cumplimentación del tratamiento. Actualmente siguen existiendo muchas dudas en ciertos aspectos diagnósticos, como la indicación de realizar una u otra técnica para el aislamiento microbiológico (jugo gástrico versus esputo inducido), TC de tórax o estudio endoscópico.

En los últimos años, además, se han producido modificaciones en la interpretación de las pruebas clásicas, como la prueba de tuberculina (PT), debido a cambios epidemiológicos recientes, y se han producido algunos avances importantes, como el desarrollo de los test de producción de interferón gamma y las técnicas de biología molecular. Todos los métodos disponibles, no obstante, siguen siendo insuficientes para asegurar un abordaje diagnóstico óptimo de esta enfermedad, sobre todo, en niños pequeños y en inmunodeprimidos, donde aún hay menor experiencia. Las autoridades y los profesionales responsables deben rentabilizar al máximo las técnicas diagnósticas, así como optimizar las medidas preventivas y terapéuticas para el control adecuado de esta enfermedad infecciosa y evitar al máximo su propagación. La Sociedad de Infectología Pediátrica y la Sociedad de Neumología Pediátrica (SENP), ambas pertenecientes a la Asociación Española de pediatría (AEP), han estimado necesaria la realización de un documento de consenso en relación al diagnóstico de la TB en la edad pediátrica, con el objetivo de homogeneizar las actuaciones en este ámbito y así optimizar el control de esta enfermedad infecciosa.

7.3. Historia clínica:

Anamnesis La anamnesis es un elemento esencial en cualquier proceso diagnóstico y alcanza su valor máximo en pediatría (datos de la familia), ante enfermedades contagiosas (información referente al foco de transmisión), en procesos con poca expresividad clínica (importancia de signos y síntomas sutiles) o en infecciones que cursan con síntomas inespecíficos (fiebre, vómitos, pérdida de peso, etc.) como sucede en la TB.

Antecedentes familiares:

Se debe incluir: Una historia detallada de los casos de TB y de manifestaciones no bien definidas compatibles con ella (por ejemplo, fiebre prolongada, eritema nodoso), especificando las fechas y las actuaciones médicas llevadas a cabo, tanto en los enfermos como en sus familiares, con especial atención al caso motivo de la historia clínica. Cuando

se haya diagnosticado un caso de TB en un niño, interesa recopilar todos los datos de la familia que pudieran predisponer o sugerir la existencia de resistencias¹: área geográfica de origen (país, región), contagio a partir de personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o que hayan estado en prisión o realizado un tratamiento inadecuado (mal cumplimiento, pauta de medicación antituberculosa insuficiente) o hayan tenido una recaída. Posibilidad de que existan otros contactos (familiares, escuela, etc.) infectados, que puedan contagiar la enfermedad tras haber descartado como fuente, a los familiares más cercanos.⁶⁶

Antecedentes personales:

Además de los antecedentes fisiológicos y patológicos estándar sobre embarazo, parto, lactancia, vacunaciones y enfermedades en general, hay que indagar específicamente sobre: Antecedente de vacunación con BCG. Antecedentes de TB y de realización de una PT. Intensidad de exposición a la posible fuente de contagio y características de ésta (bacilífera o no, riesgo de resistencias). Inmunodeficiencias y enfermedades inmunosupresoras, haciendo especial hincapié en las inmunodeficiencias selectivas predisponentes a infecciones por mico bacterias. Tratamientos inmunosupresores. Es muy importante conocer si existen antecedentes de infección o enfermedad tuberculosa en pacientes que vayan a ser sometidos a tratamiento inmunosupresor para poder darles quimiopprofilaxis, así como realizar una PT a quienes vayan a ser tratados con corticoides sistémicos, citostáticos o fármacos biológicos, como los anti factor de necrosis tumoral (anti-TNF) relacionados con riesgo de desarrollar TB², siendo infliximab y el adalimumab más predisponentes que etanercept, según un estudio reciente de adultos³. En los pacientes que hayan recibido previamente tratamiento antituberculoso, parcial o completo, se deben precisar las fechas, los fármacos, la posología y el cumplimiento terapéutico.

7.4. Enfermedad actual:

La TB es a menudo asintomática o poco expresiva. En ocasiones cursa con febrícula o fiebre prolongada, cansancio, anorexia y pérdida de peso^{4,5} y, dependiendo de la forma de presentación, podría aparecer también tos y dificultad respiratoria (neumonía, TB miliar)⁶, estridor o sibilancias (adenopatías mediastínicas, granuloma endobronquial)⁷, dolor en punta de costado con o sin fiebre (pleuresía)⁸, signos y síntomas de afectación del sistema nervioso central (meningitis, tuberculoma cerebral)⁹, adenopatía o adenopatías con mayor o menor expresión inflamatoria según la fase (adenitis); sinovitis de una articulación grande o más raramente pequeña (artritis), cifosis progresiva o dolor de espalda con o sin afectación de nervios periféricos (espondilitis); dolor abdominal o franca peritonitis (TB abdominal); hematuria o piuria estéril (TB renal y de vías urinarias); abscesos o úlceras cutáneas u otras manifestaciones de localizaciones infrecuentes^{8,9}; signos de hipersensibilidad tuberculínica, como eritema nodoso o conjuntivitis flictenular⁶⁶

Exploración física:

Los hallazgos físicos de la TB infantil son inespecíficos y usualmente muy poco significativos en las formas leves y moderadas de la enfermedad. En los estadios de exposición y de infección latente son inexistentes. A veces, el eritema nodoso o la conjuntivitis flictenular pueden ser los únicos signos clínicos en un niño recientemente infectado con *Mycobacterium tuberculosis* (MT).

El eritema nodoso es una reacción tóxico-alérgica en forma de lesiones nodulares dermoepidérmicas, de unos 2 – 3 cm de tamaño, que se ubica en las zonas de extensión de los miembros, sobre todo en las crestas tibiales. Suelen ser bilaterales, dolorosas, de forma espontánea, y exageradamente bajo presión. Se acompañan a menudo de faringitis, fiebre y artralgias o artritis y afectan con mayor frecuencia a niñas mayores de 6 años de edad¹². Su detección obliga a plantear un diagnóstico diferencial con otras etiologías. La conjuntivitis flictenular es una queratoconjuntivitis alérgica caracterizada por la presencia de pequeñas vesículas, únicas o múltiples, de color amarillento, rodeadas de una zona congestiva, que usualmente evolucionan a úlceras y se resuelven sin escaras. Suelen causar fotofobia, lagrimeo y blefaroespasmos¹². Las manifestaciones de la TB pulmonar primaria tienden a diferenciarse según la edad. Los lactantes (80 – 90%) y adolescentes, suelen tener mayor expresividad clínica que los niños de edad escolar en los que, a menudo, la enfermedad es silente (50 – 60%)^{13,14}. Los signos físicos son sorprendentemente escasos en relación con la extensión de los hallazgos radiológicos observados¹⁵. Cuando existen, lo más común es detectar una disminución de los ruidos respiratorios o la presencia de estertores o sibilancias, muchas veces localizadas, mimetizando una aspiración de cuerpo extraño¹⁶. Estos ruidos se producen como consecuencia de la compresión o erosión bronquial producida por el agrandamiento de los ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos, que provoca la obstrucción parcial o total del bronquio¹⁶. En las formas más extensas, la tráquea o las vías aéreas medias pueden verse afectadas, apareciendo estridor¹⁷. Cuando existe neumonía o atelectasias, que también son más frecuentes en el niño pequeño, es habitual la existencia de taquipnea, matidez a la percusión, aleteo nasal, egofonía y crepitantes. Si la consolidación parenquimatosa es amplia y rodea a un bronquio abierto, puede oírse un soplo tubárico, mientras que la presencia de una cavidad daría lugar a un sonido respiratorio distante, hueco, anfoórico, como si se soplara a través de un vasija. El derrame pleural, complicación más común en los niños mayores, suele provocar en sus primeros estadios, dolor torácico persistente⁴, que se incrementa en la inspiración profunda y da lugar a una respiración entrecortada. Provoca una disminución de los ruidos respiratorios a la auscultación, matidez a la percusión y, ocasionalmente, datos de desplazamiento mediastínico.

En un niño pequeño con historia de tos y signos de distres respiratorio debería considerarse la posibilidad de una TB miliar. Muy a menudo, su comienzo es insidioso aunque, en el intervalo de unas semanas, la mitad de los casos presentan hepatoesplenomegalia y linfadenopatías generalizadas. Por último, se hacen patentes

los signos respiratorios que incluyen taquipnea o disnea, cianosis, sibilancias y/o crepitantes¹⁶. Entre el 30 – 50% de los niños con TB miliar tienen también meningitis. Por ello, se debe realizar una cuidadosa exploración neurológica y una punción lumbar en los menores de 24 meses o ante la mínima sospecha clínica. En los primeros momentos suele ser negativa, dado el curso insidioso de esta afectación, pero cuando progresa se puede apreciar rigidez de nuca, alteración de los reflejos tendinosos profundos, letargia y/o parálisis de los nervios craneales, fundamentalmente del sexto par. En este momento en el fondo de ojo se puede apreciar un papiledema y/o la presencia de tubérculos coroideos. Puede haber también desorientación y alteraciones del habla. En los estadios finales ya es fácil que exista coma, convulsiones, movimientos anormales (coreoatetosis, paresias, parálisis), etc., que se pueden acompañar de opisto-tonos o de una postura de descerebración o decorticación¹². Respecto a otras formas de TB extrapulmonar, la más frecuente es la linfadenopatía periférica dado el alto tropismo que MT muestra por los nódulos linfáticos, sobre todo, en los niños pequeños. Los ganglios mediastínicos son los más comúnmente afectados, pero en el 25 – 35% de los casos se infectan los ganglios del cuello, lo que se conoce como escrófula¹². Dado que este tipo de afectación puede ser causado por mico bacterias no-tuberculosas (MNT), sobre todo, en los niños menores de 5 años, se debe plantear siempre este diagnóstico. La escrófula se manifiesta casi exclusivamente por unos ganglios cervicales aumentados de tamaño, localizados habitualmente en la región posterior o en la zona supraclavicular. Mucho menos frecuentemente pueden afectarse los ganglios submandibulares, submentonianos, axilares o inguinales. Inicialmente tienen una consistencia dura, no son fluctuantes, ni dolorosos o eritematosos, pero tras la caseificación pueden supurar, drenar espontáneamente y necrosarse¹⁸. La TB ósea, como forma de TB silente, puede pasar desapercibida durante meses o años a causa de la falta de signos o síntomas. Puede afectar a huesos y articulaciones, habitualmente los de mayor sobrecarga, como vértebras (50%), caderas (15%) y rodillas (15%)¹⁹. La destrucción ósea con aparición de deformidades es el último signo de la enfermedad, con manifestaciones, como angulación de la columna vertebral y cifosis grave por destrucción de los cuerpos vertebrales, lo que se conoce como enfermedad de Potter o, si se afecta la columna cervical, con subluxación de la articulación atlantoaxial produciendo paraplejia o cuadriplejia. En estos casos suelen existir participación adenopatía de las regiones inguinal, epitroclear o axilar.

7.5. Diagnóstico inmunológico de la infección tuberculosa:

Diagnóstico de la infección in vivo:

prueba de la tuberculina La PT es el método más útil para el diagnóstico de la infección tuberculosa y una ayuda muy valiosa para el de la enfermedad, tanto en niños como adolescentes^{20–22}. Se basa en que la infección por MT produce una hipersensibilidad retardada a ciertos componentes antigénicos del bacilo. La técnica debe ser rigurosa y realizarse por personal entrenado para conseguir resultados óptimos. La tuberculina debe conservarse a 4 °C y preservada de la luz. Se recomienda emplear la técnica de Mantoux, que permite la cuantificación de la reacción. Con aguja de calibre 27, en la cara anterior

del antebrazo, se realiza la inyección intradérmica de 0,1 ml/2 UT de PPD RT-23 con Tween-80, se debe producir una pápula de 6 – 10 mm que es crucial para que la técnica sea la adecuada. La reacción debe ser leída a las 72 h después de la inyección, cuando consigue la máxima induración, aunque el intervalo permitido es entre el segundo y el cuarto día.

Solo se debe valorar la induración producida, no el eritema, medida en milímetros, del diámetro máximo transversal al eje mayor del antebrazo, y debe anotarse con fecha y firma en la historia clínica del niño. Si no existe induración debe anotarse 0 mm en lugar de negativo. La reactividad tuberculínica aparece a las 2 – 12 semanas después de la infección inicial, con una mediana de intervalo de 3 – 4 semanas. La induración con vesiculación o necrosis es indicativa de infección TB. No se aconseja realizar cribados repetidos con PT en la población infantil de bajo riesgo por su bajo rendimiento; las recomendaciones más recientes en este sentido son evaluar el riesgo de TB, mediante cuestionarios o preguntas dirigidas en la primera consulta con el niño, cada 6 meses en los primeros 2 años y, luego, anualmente²⁰²¹. Las vacunas de virus vivos atenuados (sarampión, rubeola, parotiditis, varicela, polio oral, fiebre amarilla y tifoidea oral), pueden producir anergia tuberculínica durante 4 – 6 semanas²³. La PT puede realizarse simultáneamente a la administración de estas vacunas, pero en caso de administración previa de las mismas, la prueba debe posponerse 4 – 6 semanas²¹. Por otro lado, la realización de una PT no debe hacer retrasar la administración de estas vacunas, ya que aquella no inmunodeprime.

Interpretación de la prueba de tuberculina:

Una induración ≥ 5 mm se considera reacción cutánea relevante, pero la probabilidad de que se corresponda con una infección tuberculosa real, estará en función del riesgo de la situación que se esté analizando. Según dicho riesgo, se aceptan dos puntos de corte de positividad de la reacción de Mantoux, situando el dintel de la PT en el menor tamaño (≥ 5 mm) para los niños con riesgo elevado de desarrollar la enfermedad, aplicando la induración de mayor tamaño (≥ 10 mm) para niños en situación de menor riesgo^{22,24,25} (tabla 1). Una PT ≥ 5 mm obliga a descartar TB activa (estudio radiológico) y hacer estudio de contactos ascendente en su entorno más inmediato, por si existe una fuente de infección aún no detectada.

Recomendaciones para la realización de una prueba de la tuberculina en niños y adolescentes:

Diagnóstico de la infección tuberculosa in vitro Existen técnicas basadas en la producción de interferón gamma (IFN-g) por las células T sensibilizadas frente a MT, denominadas interferon gamma release assays (IGRA). Se dispone de preparados para medir la cantidad de IFN-g (QuantIFERONS-Gold-In tube; Cellestis, Victoria, Australia) o el número de células que lo producen (T-SPOT.TBs; Immunotec, Oxford, Reino Unido). Para la estimulación celular se utilizan antígenos como la proteína secretada de 6 kD (ESAT6) y la proteína presente en los filtrados de cultivos, CFP10, que pertenecen a la región genómica RD1, presente en MT complex y en un número escaso de MNT (*Myobacterium kansasii*,

Myobacterium szulgai y Myobacterium marinum) y ausentes en Myobacterium bovis BCG. Recientemente se ha incorporado la proteína TB7.7 de la región RD11. En el momento actual se sabe que aunque no existe una prueba gold estándar para diagnosticar la ITBL, las técnicas IGRA tienen una mayor especificidad si se comparan con la PT29–31. Se ha demostrado la utilidad de las IGRA en el diagnóstico de la ITBL en el grupo de contactos de un caso de TB bacilífera, al haber observado asociación con: a) el incremento del riesgo de exposición, b) tener contacto diario superior a 6 h y c) un tiempo de exposición al caso índice mayor de 30 días³². Para el estudio de contactos, T.SPOT-TBs ha demostrado ser más sensible que la PT para el diagnóstico de la ITBL, mientras que QuantiFERONS proporciona una sensibilidad similar a la de la PT. Todos los estudios coinciden en demostrar que los resultados no se afectan por la vacunación con BCG y que la repetición del análisis no provoca efecto booster, lo que incrementa la utilidad de las IGRA en el diagnóstico de ITBL en vacunados con BCG. Ambas técnicas IGRA han demostrado una alta sensibilidad y especificidad (superior al 80%) en el diagnóstico de enfermedad tuberculosa, tanto en adultos como en niños, siendo superior T.SPOT-TBs (sensibilidad 480%) frente a QuantiFERONS (sensibilidad 470%)^{33–35}, al igual que antes. Las técnicas IGRA ayudan en el diagnóstico de enfermedad en los casos difíciles, como en niños, pacientes inmunodeprimidos y TB extrapulmonar (TB miliar y meníngea).

Una de las características de las IGRA es la existencia de resultados indeterminados*, que no permiten obtener una conclusión. Aunque este tipo de resultado se puede producir por diversos mecanismos, en general, se debe al fallo del control positivo. El porcentaje de resultados indeterminados oscila entre el 1,5 – 32%, siendo más frecuente con el test de QuantiFERONS que con el de T-SPOT.TBs. Estos resultados indeterminados se han asociado a estados de inmunosupresión, edad avanzada, edad inferior a 3 – 5 años (sobre todo lactantes pequeños) y PT negativa^{37,38}. Una causa importante de resultados indeterminados en niños se asocia a la obtención de un número insuficiente de células mononucleares en la sangre periférica extraída por venopunción. Es recomendable analizar si existe una causa justificada y repetir la prueba para su comprobación³². Si el resultado sigue siendo indeterminado, se debe de interpretar junto a la clínica, los antecedentes epidemiológicos, las pruebas de imagen y las técnicas microbiológicas para la toma de decisiones, con un control cercano y una reevaluación frecuente. En ocasiones también se observan falsos negativos en niños con enfermedad tuberculosa³⁹ y en casos de ITBL con exposición muy antigua^{38,40}.

En el momento actual y sujeto a posteriores revisiones, se pueden hacer las siguientes recomendaciones:

1. La PT sigue siendo el test de elección en el cribado de la ITBL.
2. Las IGRA se utilizan como prueba complementaria para incrementar la especificidad, reduciendo la interferencia de la vacunación BCG previa o la infección por MNT.
3. En el estudio convencional de contactos (ECC), las IGRA deben ser utilizadas para el diagnóstico de ITBL en función del riesgo de ITBL y de inmunosupresión.

Para el ECC debe seguirse el esquema de los círculos concéntricos y a partir de un caso índice investigar a sus contactos estableciendo prioridades* según la probabilidad de infección TB y de los resultados potenciales de esta infección. Tienen alta prioridad para ser investigados los contactos de enfermos bacilíferos, pero además las personas que tienen contacto estrecho o prolongado, los niños menores de 5 años y las personas con alteraciones del sistema inmunitario. Contactos de prioridad mediana son aquellos en los que el contacto es diario, pero menor de 6 horas al día y los contactos de baja prioridad son los que el contacto es esporádico (no diario). Los principales factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad son la infección reciente (menos de dos años tras la primoinfección), la edad (los niños menores de 5 años, los adolescentes y los adultos jóvenes) y la presencia de otras comorbilidades o tratamientos que alteren la inmunidad.

Diagnóstico microbiológico:

Tinción directa y cultivo La confirmación bacteriológica mediante el aislamiento del MT en cultivo, es considerada como el patrón oro de diagnóstico, pero es difícil de conseguir en niños y el resultado requiere varias semanas. Su sensibilidad es baja y depende de la forma de presentación de la enfermedad y del tipo de muestra. Con excepción de los niños mayores y adolescentes que puedan expectorar, tradicionalmente se recogen aspirados gástricos en 3 días consecutivos, a primera hora de la mañana, en ayunas y con el niño ingresado, si bien no parecen existir diferencias significativas cuando se toman de forma ambulatoria⁴². Recogiendo varias muestras de jugo gástrico, la sensibilidad del cultivo oscila entre el 30 – 40%, siendo mayor en lactantes y en los casos de enfermedad pulmonar avanzada⁴³. El lavado broncoalveolar también presenta baja sensibilidad para el aislamiento⁴⁴, pero puede tener un valor diagnóstico adicional en los casos en los que se sospeche una TB endobronquial o se intente hacer un diagnóstico diferencial con otros procesos infecciosos, como ocurre por ejemplo en el niño inmunodeprimido⁴⁵. La recogida de un aspirado nasofaríngeo basal o tras la inducción de esputo con suero salino hipertónico tiene una sensibilidad similar a la de los aspirados gástricos, por lo que puede ser una alternativa para los niños no ingresados⁴⁶. Posiblemente, el mejor rendimiento se obtenga realizando en el mismo día el esputo inducido y el jugo gástrico⁴⁷. Sin embargo, la mayoría de estos estudios se han realizado en el ámbito hospitalario por lo que no son extrapolables a los niños ambulatorios. Además, cuando se efectúe con esputo inducido, deben extremarse las medidas de seguridad para evitar posibles contagios en el personal sanitario. La tinción directa del frotis de jugo gástrico, generalmente mediante la técnica de Ziehl-Neelsen o con auramina, tiene una sensibilidad menor del 15% en niños con TB, aumentando en los que presentan una enfermedad tipo adulto. Los resultados falsamente positivos son poco frecuentes, por lo que una tinción positiva tiene la suficiente relevancia diagnóstica como para valorar el inicio del tratamiento específico, en espera del cultivo. La tinción directa no es específica en aquellas situaciones donde sean frecuentes las MNT como ocurre en pacientes con patología pulmonar estructural (fibrosis quística, bronquiectasias) o inmunodeficiencias, así como en las muestras de adenitis.

Otras muestras clínicas

En muestras de líquido pleural o empiema se aísla MT en menos del 40% de los casos, pero la biopsia pleural mejora la sensibilidad del cultivo y puede visualizar los típicos granulomas que orientan el diagnóstico, aumentando este hasta en el 80% de los casos⁴⁸. En la meningitis tuberculosa, el cultivo de LCR también tiene baja sensibilidad, por lo que deben de recogerse además otras muestras clínicas del paciente para mejorar el rendimiento diagnóstica. La punción aspiración de las adenitis y la biopsia tienen mejor rentabilidad microbiológica, teniendo en cuenta que la tinción directa también es positiva en las adenitis causadas por MNT.

Métodos de amplificación de ácidos nucleicos

Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), son más rápidas y sensibles que el cultivo para el diagnóstico de TB en niños, pudiendo conocer su resultado en pocas horas o días. Las PCR realizadas manualmente parecen ofrecer mejor rendimiento que las comerciales con una sensibilidad del 40 – 80% en muestras de jugo gástrico⁴⁹. La sensibilidad de la PCR en el aspirado nasofaríngeo basal o tras inducción de esputo parece inferior que en jugo gástrica posiblemente por la menor cantidad de muestra. Existen técnicas que diferencian las distintas mico bacterias, siendo de especial interés en los casos de adenitis⁵⁰. Pueden aparecer falsos negativos (escasez de mico bacterias, presencia de inhibidores de la reacción) y falsos positivos por contaminación de amplificadores de pruebas previas, por lo que su uso 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.

Genotípico de cepas

Las técnicas de genotipado permiten obtener un DNI genético de cada cepa, que en el contexto de una TB recurrente permite diferenciar reactivación de reinfección, conocer la composición clonal de la infección por MT e identificar de forma precisa las cadenas de transmisión de MT. Las más evaluadas y utilizadas son el RFLP-IS610 y el espigotipado, pero en los últimos años han aparecido técnicas de genotipado basadas en PCR (VNTR-MIRU, ETR, VNTR), que aceleran la obtención de resultados⁵¹. En la población pediátrica, estas herramientas han desvelado aspectos sorprendentes, como el hecho de que en un 15% de los casos de transmisión en un medio familiar⁵², las cepas aisladas del niño difieren de las del caso índice teórico. Estos datos indican que la epidemiología molecular mejora el conocimiento de las rutas de transmisión y revela que aún queda mucho por conocer acerca de la epidemiología de la infección, tanto en niños como en adultos. Pero estas técnicas no deben sustituir al estudio convencional de contactos, sino que deben complementarse, especialmente en los pacientes menores de 15 años⁵³. El estudio de las líneas de transmisión de la TB entre las comunidades de autóctonos e inmigrantes mediante la epidemiología molecular demuestra la actual transmisión bidireccional entre ambas comunidades

7.6. Métodos de detección de resistencias

Debido a la creciente amenaza que representa la TB multirresistente (TB-MDR) y la TB con resistencia ampliada (TB-XDR), se considera cada vez más necesario el estudio de las resistencias de MT. Por ello, el plan para la prevención y control de la TB en España*⁴¹ recomienda que, en todos los casos en que se obtenga el aislamiento e identificación de MT en una muestra clínica, se realice su antibiograma. El conocimiento del perfil de sensibilidad a los antituberculosos convencionales de aislados de MT tiene tres posibles fines: servir como guía para el tratamiento antituberculoso, confirmar la existencia de resistencias a los antituberculosos en casos de fallo terapéutico ayudando a elegir nuevos fármacos y, por último, estimar la prevalencia de la resistencia primaria y adquirida de las cepas clínicas de MT en una población. Hoy en día, podemos plantear dos métodos de estudio de sensibilidad a los fármacos antituberculosos: la detección genotípica de la resistencia a partir de una muestra directa, o bien la clásica detección fenotípica a partir de un cultivo.

El método fenotípico es el de las proporciones según el número de unidades formadoras de colonias que crecen en un medio con el/los fármacos estudiados y en un medio control. Se considera que una cepa es resistente cuando el 1% del inoculó en estudio es resistente a una concentración prefijada de un determinado fármaco⁵⁵. Los métodos automatizados en cultivo líquido son la opción más utilizada por su rapidez y fiabilidad para la detección de resistencias a fármacos de primera línea. El sistema más utilizado en los laboratorios de micobacterias actualmente es el BACTEC MGIT 960s⁵⁶. Este sistema permite conocer el patrón de sensibilidad para isoniazida, rifampicina, etambutol, estreptomina y pirazinamida, con una concordancia del 96 – 98% en menos de 10 días. Por otro lado, actualmente se carece de criterios estandarizados de evaluación e interpretación para las pruebas de sensibilidad a los fármacos de segunda línea.

Otras pruebas diagnósticas

Las técnicas basadas en la demostración de anticuerpos frente a MT se han investigado durante mucho tiempo, pero hasta el momento no existe ningún procedimiento que reemplace a la microscopia y al cultivo³¹. Tampoco existe ningún método suficientemente sensible, específico o práctico para ser utilizado en el diagnóstico clínico de la TB. La especificidad está obstaculizada por la interferencia que producen las reacciones cruzadas en la infección por MNT, lo que da resultados falsamente positivos. La sensibilidad es alta en los enfermos con bacilos copia positiva, pero es muy baja en los niños, en los pacientes con TB extrapulmonar, en la infección con el VIH y en los casos con dactiloscopia negativa⁵⁹. Tanto el aumento de la adenosindeaminasa en el líquido pleural, como el cociente lisozima en líquido/lisozima en suero (superior a 1,2 es característico) podrían ser útiles en la TB pleural⁶⁰. La más conocida, la adenosideaminasa tiene baja especificidad, con falsos positivos en otros tipos de derrames (empiemas, artritis y lupus)

7.7. Diagnóstico radiológico de la tuberculosis pulmonar

Fisiopatología de la primoinfección tuberculosa La principal vía de infección de la TB en el niño es la inhalación de gotitas de secreciones pulmonares aerosolizadas, eliminadas con la tos o el estornudo de adultos bacilíferos. La zona del parénquima pulmonar donde se produce la penetración alveolar del bacilo se conoce como chancro de inoculación y no suele ser visible radiológicamente. En las primeras 4 – 6 semanas se produce una linfangitis local y la infección se propaga, a través de los vasos linfáticos, a los ganglios linfáticos regionales. Los lóbulos superiores drenan a los ganglios para traqueales ipsilaterales, mientras que el resto del pulmón drena a los ganglios perihiliares y subcarinales. La combinación del chancro de inoculación, linfangitis local y adenopatías regionales constituye el complejo primario de Ghon. En la mayor parte de los casos, la infección es controlada por el sistema inmunitario y el complejo de Ghon se resuelve espontáneamente, en ocasiones con calcificación. Sin embargo, la infección tuberculosa puede progresar a enfermedad a partir del chancro de inoculación, de las adenopatías regionales, o de ambos.

La progresión del chancro suele originar un infiltrado parenquimatoso, o derrame pleural tras su ruptura al espacio pleural. Mucho más frecuente es el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos regionales debido a la caseificación central y al edema inflamatorio circundante^{62,63}. Su crecimiento puede ocasionar compresión de la pared del bronquio, dando lugar a una obstrucción bronquial incompleta (atrapamiento aéreo) o a una obstrucción bronquial completa con colapso distal (atelectasia). En ocasiones, la adenopatía puede infiltrar y romper la pared bronquial, y el drenaje del material caseoso origina la formación intraluminal de pólipos y tejido de granulación que, nuevamente, producen fenómenos obstructivos o diseminación broncoígena.

Tomografía computarizada

La radiografía de tórax es muy subjetiva y con poca sensibilidad y especificidad para la detección de adenopatías para traqueales o subcarinales^{67–69}. Esto explica que hasta un 10% de los niños con TB demostrada por cultivo presenten radiografías de tórax normales⁷⁰. La ecografía torácica, la resonancia magnética y, en especial, la TC con contraste son métodos más objetivos y precisos para la detección de adenopatías⁷¹. En la TC, las adenopatías patológicas suelen tener entre 5 y 10 mm, y muestran hipodensidad central y realce periférico tras la inyección de contraste⁷². Los estudios que han realizado TC sistemático en niños con PT positiva, radiografía de tórax normal y cultivos de jugo gástrico negativos, han evidenciado un aumento del tamaño de las adenopatías hiliares o mediastínicas en el 50 – 63% de los casos^{68,73}. Estos estudios han abierto un debate sobre la necesidad de realizar una TC sistemática a todos los niños con infección tuberculosa y sin enfermedad aparente en la radiografía de tórax, tratando como enfermedad activa la presencia de adenopatías. Sin embargo, las recomendaciones oficiales nacionales e internacionales no apoyan esta actuación⁶⁹. En el niño asintomático, el aumento moderado de los ganglios linfáticos pulmonares forma parte natural de la primoinfección tuberculosa, y en la gran mayoría de los casos se resuelve de forma espontánea⁶⁴. Aunque estas lesiones contienen bacilos, y pueden detectarse ocasionalmente mediante cultivo o PCR, la población bacilar de las adenopatías es baja

(102 – 105) y, en todo caso, menor que la posibilidad de que aparezcan mutantes resistentes a isoniazida (105 – 106) 69. Por tanto, el tratamiento con isoniazida es suficiente para el tratamiento de estos niños, como lo demuestra su excelente eficacia en la ITBL antes del desarrollo de la TC74. Además, carecemos de patrones de referencia sobre el tamaño y la morfología de las adenopatías torácicas normales en el niño y la TC somete al paciente a una intensa radiación, a un contraste intravenoso y, en ocasiones, a una sedación moderadaprofunda69. Por tanto, en el caso de niños con contacto bacilífero, PT positiva y radiografía de tórax normal, la TC podría considerarse en caso de existir síntomas (para conocer si éstos pudieran estar en relación con la TB), y no existe evidencia clara de que este´ indicado sistemáticamente en caso de contacto bacilífero multirresistente o en menores de 2 años.

7.8. Diagnóstico endoscopio:

El uso de la fibrobroncoscopia (FBC) como ayuda diagnóstica en la TB en niños, no está´ indicada de forma rutinaria10,65, a pesar de que la afectación de las adenopatías hiliares y/o paratraqueales, así como la existencia de complicaciones, son muy frecuentes en la infancia, sobre todo en los menores de 5 años7 . La incidencia real de TB endobronquial es desconocida7 , aunque el porcentaje oscila entre el 41 y el 63% de las FBC realizadas en casos de TB44,75–79, llegando hasta el 96,6% en alguna serie77. La TB endobronquial puede ser una primera manifestación de la TB o aparecer en el transcurso de la misma. El diagnostico precoz y el ARTICLE IN PRESS Tabla 3 Indicaciones orientativas de la TC torácica en la tuberculosis pediátrico Recomendado si: 1. Niño asintomático, con contacto bacilífero conocido, prueba de tuberculina positiva y radiografía de tórax dudosa o no concluyente 2. Niño sintomático, con contacto bacilífero, prueba de tuberculina positiva y radiografía de tórax normal 3. Niños inmunodeprimidos con contacto bacilífero conocido y radiografía de tórax normal, independientemente del resultado de la prueba de tuberculina 4. Definición de complicaciones en circunstancias especiales:

- a. Adenopatías compresivas
 - b. Áreas de atrapamiento aéreo o atelectasia
 - c. Cavitaciones
 - d. Bronquiectasias
 - e. Fístulas bronco pleurales Recomendación débil, por existir menor evidencia:
 1. En niños menores de 2 años asintomáticos con contacto bacilífero conocido, prueba de tuberculina positiva y radiografía de tórax normal
 2. En niños asintomáticos con contacto bacilífero conocido multirresistente, prueba de tuberculina positiva y radiografía de tórax normal A pesar de técnica rigurosa e interpretación por facultativo experto.
- Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrico.75 tratamiento adecuado es importante para disminuir las complicaciones secundarias, como las bronquiectasias y la

estenosis bronquial⁷⁵. Actualmente las indicaciones para realizar una FBC en un niño en relación con la TB son^{7,10}:

1. Sospecha de lesiones endobronquiales: sobre todo si existen alteraciones radiológicas como atrapamiento aéreo, atelectasia, lesión parenquimatosa persistente, estrechamiento de las vías respiratorias, etc.^{77–80} Hay que tener en cuenta que una radiografía de tórax normal no descarta la existencia de una TB endobronquial^{7,76,77,81}.
2. Las lesiones endobronquiales más frecuentemente encontradas son^{79,82}: a) Granuloma: profusión localizada de la mucosa bronquial, a menudo en forma de cono, de superficie lisa, eritematosa y con un vértice blanquecino. Aparece entre el 1875 – 32%⁴⁴ de los casos. Es la forma más frecuente de TB endobronquial en niños⁸¹, por la perforación gangliobronquial, más propia de la primoinfección. b) Caseum endobronquial: una de las indicaciones de la FBC es la extracción endoscópica del caseum que esté causando obstrucción de la vía aérea⁸¹. c) Formaciones polipoides endobronquiales. d) Bronquitis: es más frecuente en el adulto⁸² y puede ser simple (pared bronquial engrosada y enrojecida, de superficie lisa), granulosa (pared bronquial engrosada, de superficie y coloración irregulares, a veces francamente mamelonada) o ulcerada (pared bronquial engrosada, de superficie mamelonada, irregular, con ulceraciones recubiertas de material blanquecino denso).
3. Sospecha de compresión extrínseca (por adenopatías tuberculosas): aparece en el 37 – 64% de los casos⁴⁴ y es, para algunos autores, el hallazgo endoscópico más frecuente en la TB pulmonar.

Cuando se realiza la exploración endoscópica, clásicamente se distinguen dos manifestaciones: primero, el grado de obstrucción mayor o menor del 50% de la luz bronquial, y segundo, el aspecto de la mucosa, normal o patológica⁷⁷. 4. Diagnóstico diferencial con otros procesos: enfisema lobar congénito⁸³, cuerpos extraños⁸⁴, etc. Dado que en los lactantes pequeños, con sospecha de TB pulmonar, la PT puede ser negativa, la FBC podría ayudar al diagnóstico diferencial, sobre todo si se detectan anomalías en la radiografía de tórax, como atrapamiento aéreo o atelectasias^{83,84}. 5. Toma de decisiones terapéuticas: uso de corticoides. Con objeto de reducir las estenosis producidas por los granulomas endobronquiales⁸⁰, aunque no hay estudios que evalúen claramente su eficacia^{85,86}, clásicamente se han empleado corticoides durante las primeras semanas, a dosis similares a las empleadas en meningitis tuberculosa, concretamente predispone a 2 mg/kg/día (dosis máxima 60 mg/día), durante 4 semanas, descendiendo gradualmente la dosis durante 4 – 6 semanas^{10,44,75,76}. Estarían indicados ante la presencia de lesiones endobronquiales avanzadas (penetración de una adenopatía tuberculosa a través de la pared bronquial, tejido de granulación, caseum, pólipos, etc.) y compresiones extrínsecas que superen el 50% del diámetro bronquial^{44,75,76,87}. En los casos de inflamación de la mucosa bronquial, sin lesiones endobronquiales ni compresiones extrínsecas, no es necesario su uso⁷⁹. 6. Respuesta inadecuada al tratamiento: ante la falta de respuesta al tratamiento, o bien una lenta evolución clínica y/o radiológica, la FBC puede aportar datos sobre las posibles

complicaciones (granulomas endobronquiales, atelectasias, etc.) que justifiquen esa situación. Antes de decidir realizar la exploración endoscópica hay que tener en cuenta que es habitual que se produzca una mejoría clínica con una lenta evolución de las lesiones radiológicas, e incluso con un empeoramiento de las mismas⁷⁵.

7. Valoración de la evolución de las lesiones bronquiales: la resolución de las lesiones bronquiales en la TB oscila entre 6 semanas y 4 meses^{44,75,76}. Por ello, en los casos en los que inicialmente se efectuó FBC, podría estar justificado un nuevo control endoscópico a los 2 meses aproximadamente⁷⁵.

8. Toma de muestras: en adultos, es el método mas recomendado en aquellos que no expectoran para la recogida de muestras⁸⁸. Hay que efectuar el estudio microbiológico del bronco aspirado, del lavado broncoalveolar y de las biopsias de posibles lesiones endobronquiales, debiéndose realizar además estudio histológico de estas últimas. En niños, cuando se comparan ambos métodos, la eficacia del aspirado gástrica parece superior al del lavado broncoalveolar en todas las series^{44,77,85,89,90}, excepto en una⁹¹. Por tanto, la FBC no está indicada de forma rutinaria para la toma de muestras en niños con TB^{7,92}, aunque puede tener un valor diagnostico adicional en algunos casos⁴⁵. En resumen, la FBC no suele mejorar el diagnóstico microbiológico de la TB, pero es muy útil para valorar el tratamiento más adecuado en caso de TB endobronquial. En algunos casos, la TC puede hacer innecesaria la exploración endoscópica, pero en otros casos, la FBC o el uso del broncoscopio rígido pueden ser terapéuticos, como por ejemplo ante una obstrucción bronquial por caseum.

7.9. Situaciones especiales

Inmunodeprimidos Todas las personas con alteraciones inmunitarias, congénitas o adquiridas, presentan con frecuencia resultados falsos negativos en la PT. La sensibilidad de la prueba también es menor en lactantes, tanto más cuanto más pequeños sean. Por esta razón, en todos estos casos deben plantearse paralelamente otras pruebas diagnósticas, aunque sean más invasivas, como test de IGRA, TC, lavado broncoalveolar, biopsias bronquiales, ganglionares o incluso hepáticas o de medula ósea para PCR y estudio histológico. Se debe intentar aislar la mico bacteria en fluidos como sangre y orina, con buena sensibilidad en el inmunodeprimido. El rendimiento de los test IGRA es también inferior en personas con alteraciones de la inmunidad, pero la sensibilidad sigue siendo superior a la PT³⁰. Por tanto, se recomienda la realización de IGRA en estos casos a la vez que una PT, incluyendo niños menores de 2 años.

Antecedentes de vacunación con BCG

Clásicamente se tenía en cuenta este antecedente para la interpretación de la PT, sobre todo si la persona había recibido la vacuna en los 15 años anteriores. Actualmente existen datos que sugieren que el antecedente de vacunación con BCG es poco relevante para la interpretación de la PT. En un estudio realizado recientemente en nuestro medio, en el que se incluyeron más de 600 niños procedentes de adopción internacional y vacunados

con BCG, 90% de los cuales eran menores de 2 años, se observó que el antecedente de BCG se acompañaba de una PT positiva solamente en un 10% de los casos²⁵. En estas situaciones, los test IGRA presentan una elevada especificidad. Por lo tanto, en caso de antecedente de vacunación con BCG, se recomienda efectuarlas como prueba complementaria a la PT si esta ha sido positiva.

Tuberculosis extrapulmonar

Siempre que sea posible se recomienda obtener una muestra adecuada del sitio afectado, si es necesario a través de biopsia o punción-aspiración con aguja fina, para el análisis histológico, la bacilos copia, la PCR y el cultivo. Es aconsejable depositar la muestra obtenida en un recipiente Bactec 13A o en un tubo de lisis centrifugación; si no disponemos de ellos podemos utilizar un recipiente seco y estéril y enviarla al laboratorio para su procesamiento, lo más rápido posible. No se debe guardar la muestra en formol dado que pueden destruir los bacilos. No obstante, la mayoría de los casos infantiles son formas paucibacilares, es decir, con escasa cantidad de micobacterias. Por esta razón, la bacilos copia, el cultivo y la PCR suelen presentar, como en la TB pulmonar, un rendimiento subóptimo, aunque su especificidad sea elevada. La PCR, para los test comercializados, muestra una sensibilidad conjunta del 62% y una especificidad del 98% aunque también con heterogeneidad en los resultados. Estas técnicas aportan un valor confirmatorio de TB pleural aunque tienen un valor limitado para descartar la enfermedad⁹³. Numerosos estudios han evaluado las pruebas de biología molecular para el diagnóstico de la TB meníngeo. Una revisión sistemática localizó un total de 49 estudios de diagnóstico, generalmente de baja calidad, 14 de los cuales evaluaron test comerciales. Estos últimos son relativamente recientes, incluyendo la mayoría un escaso número de pacientes (inferior a 10). Los resultados en su conjunto muestran unos valores relativamente bajos de sensibilidad (71%) con una buena especificidad (95%), aunque con una importante variabilidad. Los resultados para las pruebas comercializadas fueron más homogéneos, pero con una sensibilidad menor (56%) y una especificidad del 98%⁹⁴. Una aportación extra de la PCR es la capacidad para diferenciar entre MT y micobacterias ambientales

7.9. Tuberculosis perinatal

Se recomienda realizar un estudio anatomopatológico de la placenta, una exploración minuciosa del neonato, una PT, una prueba IGRA y una radiografía de tórax⁹⁷. Ante la sospecha de TB congénita, deben realizarse cultivos de jugo gástrico y líquido cefalorraquídeo, estudio oftalmológico del fondo de ojo y ecografía cerebral y abdominal e instaurar un tratamiento antituberculoso inmediato basado en la sensibilidad de la cepa materna si se conoce⁹⁷. En caso de quimioprofilaxis primaria, se debe repetir la PT y la prueba IGRA a los 3 meses⁹⁸. Si son negativas y la madre cumple bien su tratamiento o lo ha finalizado, se suspenderá la profilaxis, aunque conviene repetir nuevamente la PT y la prueba IGRA a los 6 meses y al año de edad⁹⁷. En caso de enfermedad tuberculosa multirresistente materna, se aconseja vacunación con BCG, sin poder establecerse una recomendación clara de profilaxis en el niño⁹⁷. En cualquier caso, se debe mantener un

estrecho seguimiento clínico con controles de PT, IGRA y radiológicos a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses. Las pruebas de detección de interferón gamma evitan la interferencia con la vacunación BCG y permiten un diagnóstico precoz de la infección.

Conflicto de intereses Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía:

1. Document de consens de les activitats de prevenció i control de la tuberculosi a la regió sanitària Barcelon es Nord i Maresme. Barcelona: Servei Catala de la Salut; 2005.
2. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345:1098–104. ARTICLE IN PRESS Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pedia´trica 283.e11 Documento descargado de <http://www.elsevier.es> el 16/04/2010. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.79
3. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Bre´ban M, et al. Research Axed on Tolerance of Biotherapies Group. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum*. 2009;60:1884–94.
4. Marais BJ, Gie RP, Obihara CC, Hesselning AC, Schaaf HS, Beyers N. Well defined symptoms are of value in the diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child*. 2005;90:1162–5.
5. Marais BJ, Gie RP, Hesselning AC, H. SCAF S, Lombard C, Enarson DA, et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. *Pediatrics*. 2006;118:e1350–9.
6. Marais BJ, Obihara CC, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Lombard C, et al. The prevalence of symptoms associated with pulmonary tuberculosis in randomly selected children from a high burden community. *Arch Dis Child*. 2005;90:1166–70

Informe del caso 8

8. TUBERCULOSIS EN UNA POBLACIÓN PEDIÁTRICA ATENDIDA EN UN HOSPITAL PÚBLICO. ADHERENCIA AL TRATAMIENTO. ESTUDIO DESCRIPTIVO

Referencia bibliográfica:

(Elsa Bisero, Graciela Luque, María Elena Borda, Karina Melillo, Alejandra Zapata y Silvana Varela, 2013)

*Hospital Nac. Prof. Dr. Alejandro Posadas. El Palomar. Pcia. de Buenos Aires.

^aServicio de Pediatría. Sección Neumonología Infantil.

^bÁrea Programática. Sección Epidemiología

^cServicio de Laboratorio. Sección Bacteriología

^dMedicina Basada en la Evidencia

Correspondencia: Dra. Elsa Bisero Domicilio postal: Soler 1077, Ituzaingó. CP 1714. Prov. de Buenos Aires. Tel: (011) 4623-0377 / Móvil: 11-4412-9991 E-mail: elsibisero@yahoo.com.ar

8.1. Resumen:

A partir de la estrategia de la OMS "Alto a la Tuberculosis", se evaluó la situación en un hospital público.

Objetivo primario: Contribuir con la estrategia de reducción de la tuberculosis.

Objetivo secundario: a) evaluar la adherencia al tratamiento b) describir las características clínico-epidemiológicas de una población pediátrica atendida en un hospital público.

Material y método: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal.

Se definió: no adherencia al tratamiento, cuando un paciente no recibe los medicamentos durante un mes o más, en cualquier fase del tratamiento.

Resultados: Durante los años 2008-2009, se diagnosticó tuberculosis en 30 niños.

Mediana de: 56 meses (rango 1m-14 años). Índice de masculinidad: 0.87. Al ingreso 80% eran sintomáticos, 86% eran eutróficos. El foco de contagio se detectó en el 72%. La

prueba tuberculínica fue positiva en el 63%. Predominó la forma pulmonar. La forma pulmonar grave se registró en 12/23 y la común o moderada 11/23. La pleural fue más frecuente entre las extrapulmonares. La radiografía de tórax mostró predominio de infiltrado unilateral sin cavidad 11/23. El rendimiento bacteriológico fue del 36,7%. En 2008 la tasa de abandono fue del 50% y en 2009 44,44%. No hubo fallecidos.

Conclusiones: Existe una baja detección de casos por antecedente de contacto. No hubo diferencias entre las formas graves y las pulmonares comunes. La tuberculosis pleural predominó como forma extrapulmonar. El abandono de tratamiento fue muy alto por lo cual propusimos realizar intervenciones.

Palabras clave: Tuberculosis; Abandono de tratamiento; No-adherencia.

Abstract

Tuberculosis in a Pediatric Population Treated at a Public Hospital. Adherence to Treatment. Descriptive Study

Based on the World Health Organization "Stop TB Strategy", the current situation of the Hospital Prof. Dr. A. Posadas was evaluated.

Primary Objective: to contribute to the strategy for tuberculosis reduction.

Secondary Objectives: a) to evaluate the adherence to treatment b) to describe clinical and epidemiological features of tuberculosis in a pediatric population at a public hospital.

Materials & Method: Observational, longitudinal and retrospective study.

Treatment default was defined as the period of one or more months during which a patient does not receive medications, in any phase of treatment.

Results: During the years 2008 and 2009, 30 children with tuberculosis were registered. Median age was 56 months (range 1m-14 years). Masculinity Index: 0.87. At the time of the first visit, 80% did not present any symptoms and 86% presented a normal nutritional status. Contacts study was positive in 72% of the cases. Tuberculin test (PPD 2 TU) was positive = 10mm in 63% of the patients. Pulmonary TB was the predominant form of presentation. Severe pulmonary TB was recorded in 12/23 patients and mild or moderate TB, in 11/23 patients. Among the extrapulmonary forms, pleural tuberculosis was predominant. Chest X-ray: unilateral pulmonary TB with no cavity was predominant, 11/23 patients. Bacteriological diagnosis was positive in 36.7% of the patients. Outcome: in 2008, default rate was 50% and in 2009, 44.44%. There were no deceased patients.

Conclusions: There is a low case detection by contact history. There were no differences in treatment outcome between severe and non severe pulmonary TB. Pleural tuberculosis was predominant as an extrapulmonary presentation. Treatment default was very high in

this population; for this reason individual, particular and general interventions are suggested.

Key words: Tuberculosis; Treatment default; Non adherence.

8.2. Introducción:

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecto-contagiosa, granulomatosa crónica. Es prevenible, curable y su prevalencia tiende a disminuir naturalmente, sin embargo en las últimas décadas hubo un aumento, tanto en su incidencia como en su gravedad^{1,2}.

Alrededor de un tercio de la población mundial (dos mil millones de personas) está infectada por el *Mycobacterium tuberculosis* (MT) y en riesgo de tener la enfermedad. Más de ocho millones desarrollan TB activa cada año y dos millones mueren^{3,4}.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) en el año 2005 profundizó el control de la TB con el fortalecimiento del tratamiento directamente observado (DOTS) y adoptó, mediante la Resolución CD46 R12, la "Estrategia Regional para el Control de la TB para 2006-2015"⁵.

Pese a los avances, sigue siendo un problema global de salud pública en adultos y niños en todo el mundo, afectando sobre todo a la población de mayor nivel de marginación y carencias⁶.

Es una enfermedad social que obedece a múltiples causas, donde las políticas de control de la enfermedad no pueden estar limitadas solo al tratamiento médico⁷.

El estado actual de la TB infantil, desde el punto de vista epidemiológico, parece sobre todo atribuible al número de personas en convivencia estrecha con el caso índice, 2/3 de los niños que enferman lo hacen a través de esta situación⁸.

Los niños suelen ser el "evento centinela" de la TB, por fallas del sistema en el control de la enfermedad⁷. Cuando un niño presenta TB indica que la infección ha sido transmitida recientemente y que la persona que la transmitió puede ser todavía infectiva^{1,9}.

En algunos países con alta prevalencia de VIH se llegaron a duplicar o triplicar los casos de TB en la década de los 90¹⁰⁻¹⁴.

La multirresistencia a las drogas (MDR) aumentó debido, principalmente, a la mala administración del tratamiento^{12, 15, 16}.

El Hospital Nacional Prof. A. Posadas, inmerso en la zona oeste del Conurbano Bonaerense, recibe niños de una vasta región que comprende fundamentalmente el oeste, noroeste y sudoeste del primer y segundo cordón de dicha región.

A partir de la estrategia definida por la OMS como "Alto a la Tuberculosis", que establece

objetivos de reducción de la TB para el año 2015, se evaluó la situación existente en el Hospital Nac.Prof. A. Posadas, con el propósito de mejorar la atención de los pacientes y contribuir con dicha estrategia.

8.3. Objetivo primario:

Contribuir con la estrategia de reducción de la tuberculosis.

Objetivo secundario

a) Evaluar la adherencia al tratamiento b) describir las características clínico-epidemiológicas de una población pediátrica atendida en un hospital público.

8.4. Material y método:

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal.

Población: Pacientes <16 años con diagnóstico de TB entre los años 2008 y 2009, atendidos en forma ambulatoria o en internación. Se incluyeron los niños con VIH. No se excluyó ningún paciente. Se utilizaron datos primarios, volcados en una planilla "ad hoc" de notificación de casos. Los datos de los pacientes que no fueran notificados se obtuvieron del registro de estudios bacteriológicos del Laboratorio de Microbiología en formato EPI 6 para dicho fin.

Se consideraron las variables: edad, sexo, lugar de procedencia, grado de nutrición (peso para talla), vacunación con bacilo de Calmet-Guerin (B.C.G.), signos, síntomas al ingreso, evolución. Para presentar variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión (media con SD y/o mediana con rangos) y para las variables cualitativas medidas de frecuencia (porcentajes).

Se empleó como prueba tuberculínica el derivado proteico purificado del lote RT-23 (2U P.P.D. - RT23), obtenido por el Instituto Serológico de Copenhague, a partir de los cultivos filtrados por *Mycobacterium tuberculosis* de tipo humano. Se consideró positiva cuando fue = a 10 mm. En los niños con serología positiva para VIH el corte fue de = 5 mm.

La evaluación se completó con hemograma, eritrosedimentación (V.S.G.), radiografía de tórax (RxTx), examen bacteriológico directo y cultivo para bacilo ácido alcohol resistente (BAAR). Biopsias.

Los estudios bacteriológicos se efectuaron por el método colorimétrico de cultivo rápido

en medio líquido (MBbact). La identificación de *Mycobacterium tuberculosis* se realizó por NAP test¹⁸.

Se definieron las formas clínicas según consenso del Comité Nacional de Neumonología de la Sociedad Argentina de Pediatría¹.

Se consideraron no vacunados con Bacilo de Calmette-Guérin (B.C.G) a los niños que no tuvieron cicatriz de BCG y no presentaban carnet.

Se definió abandono de tratamiento cuando un paciente no recibió tratamiento específico durante un mes o más, en cualquier fase del mismo. Se construyó el indicador de abandono de tratamiento considerando N° de pacientes con diagnóstico de TB durante el período que abandonan el tratamiento/total de pacientes con diagnóstico de TB durante el período × 100.

8.4. Resultados:

Durante los años 2008 a 2009, se registraron 1813 consultas en el consultorio de Tuberculosis de Neumonología Infantil. Todos menores de 15 años.

Se registró enfermedad tuberculosa en 30 pacientes.

La distribución mensual puede verse en el Gráfico N° I

La mediana fue de 56 meses (rango 1m a 14 años).

El índice de masculinidad fue de 0,87.

Veintiseis (85,62%) de los niños fueron eutróficos.

Consultaron por presencia de sintomatología 24, por estudio de foco 5 y en 1 caso no constaba el dato .

Veintidos niños (71,92%) fueron derivados para estudio de contactos. Los convivientes en el grupo familiar variaron entre 3 y 36.

En las formas pulmonares, los signos y síntomas en la primera consulta fueron febrícula, astenia, pérdida de peso y tos en el 32% de los niños.

Presentaban cicatriz de BCG 28 (93%) pacientes.

La P.P.D. 2 UT fue = 10mm en 19 (62,89%) de los casos.

La forma pulmonar se halló en 23/30, de ellas la forma pulmonar grave correspondió a 12/23 y la forma común o moderada se observó en 11/23. Gráfico N° II

En el patrón radiológico se observó en primer lugar el infiltrado unilateral sin cavidad (USC) 11/23, seguido por unilateral con cavidad (UCC) 5/23.

Forma extrapulmonar se registró en 7 (23%), pleural 5, meníngea 1 y diseminada

1. Gráfico N° III

Al ingreso, 15 (51,40%) de los pacientes presentaron recuento leucocitario mayor de 10000/mm³ (4600-15800), con predominio linfocitario. La V.S.G osciló entre 4 y 53/mm³ (1ra. hora), con una mediana de 27.

El rendimiento bacteriológico para *Mycobacterium tuberculosis* fue del 36,7 %. Se registró 1 caso de *Mycobacterium bovis*.

Los cultivos positivos se detectaron en un tiempo promedio de 15 días.

La serología para VIH se realizó en 7/30 niños, 4 fueron positivas.

Todos los casos iniciaron tratamientos originales.

En 2008, la tasa de abandono correspondió al 50% de los 12 pacientes y en el 2009 fue del 44,44% sobre 18 pacientes.

Todos los pacientes fueron tratados y seguidos en el servicio.

Todos los pacientes provenían del área de influencia geográfica del hospital. Los pacientes que abandonaron correspondieron a los partidos de La Matanza, Hurlingham, San Miguel y Malvinas Argentinas

Ningún niño falleció.

8.5. Discusión:

Se desconoce la prevalencia y la incidencia de la TB en la población infantil a nivel mundial¹⁹.

Nuestro país mantiene aún una incidencia relativamente elevada. En el año 2000 fue de 24.3/100 000 habitantes en niños de 0 a 4 años, siendo la tasa para todas las edades de 31.8/100.000²⁰.

Entre los muchos factores que hacen difícil estimar la cantidad de tuberculosis en la población infantil se encuentran: la inespecificidad clínica y radiológica, la dificultad para establecer el diagnóstico bacteriológico definitivo, la escasa prioridad en materia de salud pública, la inexistencia de vínculos entre los pediatras del sector privado y los programas nacionales de tuberculosis, y la intermitencia de las políticas nacionales en torno a la enfermedad.

Si bien el número de pacientes con tuberculosis infantil es un pequeño número del total de consultas de Neumonología Pediátrica, estos casos insumen mayor atención y dedicación debido a que el estudio del paciente y sus contactos generan largas consultas que incluyen el abordaje multidisciplinario con Servicio Social, Epidemiología y los Municipios de procedencia del caso.

La bibliografía refiere como edad más frecuente de la tuberculosis infantil entre 1 a 4 años. Nosotros encontramos que el 50% tenía entre 10 y 13 años¹⁹.

La procedencia de nuestros niños en todos los casos fue del oeste del Conurbano Bonaerense (La Matanza, Merlo, Moreno, Morón, 3 de Febrero, Ituzaingó, Hurlingham y

Moreno) lo que coincide con la zona de influencia del hospital.

La mayoría de los niños registró signos y síntomas inespecíficos al momento de la consulta. Las manifestaciones clínicas de la TB infantil no permiten diferenciarla inicialmente con precisión de otras enfermedades broncopulmonares²¹.

En los años evaluados predominaron las formas pulmonares sobre las extrapulmonares en coincidencia con la bibliografía analizada^{22,23}.

La mayoría de los niños concurren por sintomatología. Esto indicaría una escasa detección temprana de casos a través de la investigación de los convivientes de adultos bacilíferos. Es imprescindible investigar activamente a los grupos de contacto de todo enfermo adulto debido a que los niños, en su mayoría, adquieren la enfermedad por transmisión de un adulto bacilífero conviviente. En nuestra población la búsqueda de foco fue positiva en el 72% de los casos, al igual que lo mencionado por numerosos autores, entre ellos Sánchez Albisua I, y col^{19,23}.

Las formas extrapulmonares de TB representan entre el 10 y 20% de los casos totales de TB sin incluir a los inmunodeprimidos. En los casos extrapulmonares la signo-sintomatología correspondió al sitio afectado. Todos los niños con formas extrapulmonares fueron sintomáticos. La forma pleural representó el 23%. Se registró en niños de 3 a 14 años. Coincidentemente con la bibliografía, no se registró ninguna forma extrapulmonar en menores de 1 año^{24,25}.

La radiografía de tórax, que suele ser esencial en el diagnóstico de la enfermedad en el adulto, muchas veces no es concluyente en pediatría sobre todo en las formas pulmonares comunes en las cuales el rendimiento de la radiografía suele ser escaso. Entre nuestros pacientes, la forma radiológica predominante fue el infiltrado USC²⁶.

Las pruebas tuberculinas determinan la infección tuberculosa actual o pasada. En nuestro trabajo registramos positividad en el 63% de los casos. Los 4 niños con serología positiva para VIH presentaron valores entre 5 y 8 mm. De acuerdo con un estudio realizado en nuestro hospital sobre 307 niños sanos, la positividad tuberculínica posterior a la vacunación B.C.G. fue muy baja (0,76%). La prueba tuberculínica positiva no debería ser imputable a la vacunación sino ser indicador de infección o enfermedad tuberculosa²⁶.

En la TB infantil es necesario agotar toda la metodología disponible para arribar al diagnóstico. En nuestra población, además, se efectuaron estudios de líquido pleural, cefalorraquídeo y biopsias. El laboratorio del hospital integra la red de laboratorios de TB, realiza los controles de calidad supervisados por A.N.L.I.S. En los años 2008-2009, el rendimiento bacteriológico fue bajo comparado con lo referido por otros autores. Esto se debió en parte al escaso número de muestras enviadas²⁷.

Los cultivos positivos correspondieron a *Mycobacterium tuberculosis*, excepto un niño con SIDA quien presentó enfermedad diseminada por *Mycobacterium bovis*. La coinfección con el *Virus de inmunodeficiencia humana* (VIH) incrementa hasta un 50% el riesgo de

desarrollar TB, siendo una de las comorbilidades más frecuentes en pediatría. El aislamiento del bacilo sigue siendo fundamental en el diagnóstico de la enfermedad, esto aumenta la necesidad de la investigación bacteriológica por todos los métodos conocidos, sin embargo, las lesiones iniciales como las que presentan la mayoría de los niños son paucibacilares, por lo tanto, el diagnóstico en pediatría se debe realizar basándose en elementos epidemiológicos, clínicos y radiológicos.

Estaban vacunados con B.C.G el 93% de los niños. Su aplicación se recomienda en países en desarrollo con altas tasas de infección TB donde la mayoría de niños se infectan precozmente (tasas de infección tuberculosa superiores al 1% al año de vida), en niños no infectados previamente y en zonas o grupos sociales con un riesgo anual de adquirir la infección superior al 1%. Está demostrado que reduce la incidencia de TB en lactantes en zonas de alta prevalencia y la mortalidad por complicaciones graves de la infección primaria, especialmente la meningitis y formas diseminadas ²⁸.

La protección de la BCG en formas graves de tuberculosis en niños menores de 4 años es alrededor del 80%. Desde hace aproximadamente 10 años, hay nuevas vacunas contra la TB, en diferentes etapas de investigación.

Nuestros pacientes fueron tratados según las normas del Consenso del Comité Nacional de Neumonología de la Sociedad Argentina de Pediatría.

Solo 3 casos recibieron tratamiento DOTS .

La mejor forma de prevenir la farmacorresistencia en tuberculosis es a través de la detección oportuna y curación de todos los casos nuevos, con esquemas primarios estrictamente supervisados .

El tratamiento de niños con tuberculosis debería ajustarse a la línea marcada por la OMS en la estrategia "alto a la tuberculosis", teniendo siempre en cuenta la epidemiología y manifestaciones clínicas particulares que presenta la tuberculosis infantil.

La no adherencia al tratamiento de la tuberculosis fue muy alta en esta población.

Decidimos formar un equipo multidisciplinario para implementar intervenciones en las futuras poblaciones tuberculosas atendidas, con la finalidad de disminuir las tasas observadas. Creemos que cualquier esfuerzo dirigido a mejorar esta situación y sus consecuencias se traducirían en beneficio de la población y en el control de la enfermedad. Se requiere voluntad política, esfuerzos masivos, recursos suficientes y perdurables.

8.6. Conclusiones:

Existe una baja detección de casos por antecedente de contacto con pacientes enfermos. El abandono de tratamiento fue muy alto en esta población por lo que se propuso realizar intervenciones en el abordaje de los nuevos casos. Son necesarios trabajos

epidemiológicos de campo para tratar de identificar los problemas del abandono en cada área y sus eventuales soluciones.

Conflicto de intereses: los autores no presentan conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Broglia B, Bonifachich E, Cerqueiro MC, et al. Criterios diagnósticos y tratamiento de la tuberculosis infantil. Arch Argent Pediatr 2002; 159-175. [[Links](#)]
2. Gonzalez Montaner L, Ferrero N, Secondi, M.R, et al. Tuberculosis Infantil. Editorial Celcius. J.Vallory, 1985. Prólogo. [[Links](#)]
3. Dye C, Phil D, Cheeles S, et al. Global burden of tuberculosis: estimated incident, prevalence and mortality by country. JAMA 1999; 282 (7): 667-686. [[Links](#)]
4. Farga V. Tuberculosis. Publicaciones Técnicas Mediterráneo LTA. Santiago de Chile. 1992; 13: 173-177. [[Links](#)]
5. Organización Panamericana de la Salud. Programa Nacional de control de la Tuberculosis. Ministerio de Salud Pública. Plan regional de la Tuberculosis. 2006-2015. [[Links](#)]
6. Molina Rueda MJ, Fernandez Ajuria A, Rodriguez Del Aguila MM, López Hernandez B. Factores asociados al abandono del tratamiento de la tuberculosis en la Provincia de Granada. Rev Clin Esp 2012; 3 (13): 1-6. [[Links](#)]

Informe del caso 9

9. TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EN PEDIATRÍA. ACTUALIZACIÓN DE LA NORMATIVA CHILENA

Referencia bibliográfica:

(Dra. Tania Herrera, 2021)

Directora del Programa de Tuberculosis
Ministerio de Salud
Chile

9.1. Resumen:

Este es un resumen de las normas técnicas del Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis actualizadas el año 2014 y que tienen relación con el manejo de la infección de la tuberculosis en menores de 15 años y su tratamiento cuando se trata de una tuberculosis activa.

Palabras clave: tuberculosis, niños, tratamiento, quimioprofilaxis.

Abstract: .We present a summary of Tuberculosis Prevention and Control Program's guidelines, which were updated in 2014, and are related to tuberculosis infection management in children under 15 years old, and their treatment in the case of active tuberculosis

.Key words: tuberculosis, children, therapeutics, chemoprophylaxis

9.2. Introducción:

La tuberculosis en Chile se encuentra en una etapa particular, en la que a pesar de tener una incidencia baja en comparación con el resto de la región, no se ha podido superar la tasa de eliminación avanzada – 10 casos por 100.000 habitantes – que correspondía a la meta del año 2010. La tasa de incidencia de tuberculosis en todas sus formas se ha mantenido sobre 12 casos nuevos por 100.000 habitantes desde hace varios años, con estancamientos de la incidencia aún más importantes en los grupos etarios más jóvenes (1). El grupo de menores de 15 años es considerado de manejo pediátrico en el Programa de Tuberculosis, estipulándose actividades y procedimientos distintos a los realizados en los adultos. Este grupo ha presentado tasas de incidencia de tuberculosis bajas, menor a 2 casos por 100.000, con un número total de casos que se ha mantenido en 50 al año, con excepción del 2013 en que la cifra aumentó a 57 (1). En cuanto a la distribución geográfica, los casos infantiles no se presentan en todas las regiones, pero esta distribución es variable dependiendo, sobretodo, de los esfuerzos que se hagan en el estudio de contactos, que es la principal fuente de casos de tuberculosis infantil (2).

Otro tema importante en este grupo de edad es el tratamiento de la infección tuberculosa o tuberculosis latente, tomando en cuenta que la primoinfección tiene altas posibilidades de avanzar hacia formas activas de la enfermedad, en especial en los menores de 5 años, y que la quimioprofilaxis puede evitarlo en hasta un 90% (3,4). El presente artículo expone los lineamientos del Programa de Tuberculosis en relación al tratamiento de la enfermedad activa y latente en los menores de 15 años, destacando los principales cambios que se han realizado a la normativa en su actualización del año 2014. Su propósito es que el manejo de esta patología sea conocida por los especialistas en neumología infantil, más allá de los referentes del Programa de Tuberculosis, y además aportar a dar relevancia a un tema que ha permanecido en el olvido para muchos pediatras, pero que sigue presente en Chile.

9.3. ESTUDIO DE CONTACTOS MENORES DE 15 AÑOS

La tuberculosis infantil está siempre en relación a un adulto bacilífero que constituye la fuente de contagio, a lo que se agrega que el complejo primario suele ser asintomático, por lo que el estudio de contactos es fundamental para realizar el diagnóstico (2). El estudio de contactos es una actividad sistemática y normada por el Programa de Tuberculosis y es realizada en forma gratuita para todas las personas que habitan el territorio nacional, independiente de su condición previsional o migratoria y que cumplen con los criterios para definirse como un contacto de un caso índice de tuberculosis pulmonar o laríngea con confirmación bacteriológica (baciloscopía, cultivo o pruebas moleculares positivas). Cuando el caso índice es un menor de 15

años se realizará el estudio de contactos para todas las formas de tuberculosis (pulmonares y extra pulmonares) para buscar la fuente de contagio del menor. Deben estudiarse todos los menores de 15 años que viven con el caso índice (contactos intradomiciliarios) y aquellos que por razones laborales, escolares o sociales mantengan relaciones frecuentes con el caso índice (contactos extradomiciliarios). El estudio se realiza al momento del diagnóstico del caso índice mediante una radiografía de tórax, una prueba de tuberculina (PPD) y la baciloscopia y cultivo en caso de que el contacto sea sintomático respiratorio. Los menores deben ser evaluados con estos exámenes por el neumólogo infantil de referencia del programa, quien están identificados en cada Servicio de Salud, y quien será el/la que determine si se trata de un caso de tuberculosis activo o si existe una infección tuberculosa sin enfermedad activa. Una baciloscopia o cultivo positivo o una radiografía de tórax alterada en la que se observe un complejo primario u otras lesiones sugerentes de tuberculosis indican que se trata de un caso secundario y es necesario tratar. En caso de que la radiografía sea normal y la bacteriología negativa se procederá a efectuar quimioprofilaxis como se detallará más adelante. Cuando existen radiografías alteradas pero persiste alguna duda diagnóstica es posible solicitar baciloscopia de contenido gástrico como apoyo al diagnóstico.

El estudio de contactos de los casos multidrogorresistentes debe repetirse cada seis meses por 5 veces – al diagnóstico del caso y a los 6, 12, 18 y 24 meses – realizando radiografía de tórax y repitiendo el PPD si este fue no reactivo en el estudio anterior. En el caso que se trate de recién nacidos hijos de madres con tuberculosis pulmonar, no debe separarse al niño o niña de su madre pero se le indicará a ésta el uso de mascarilla. Si la madre tiene baciloscopías negativas en el momento del parto se debe vacunar al recién nacido con BCG como lo indica el calendario de vacunación nacional. Si las baciloscopías de la madre son positivas y el recién nacido está clínica o radiológicamente sano, se realizará la quimioprofilaxis, posterior a lo cual se procederá con la vacunación.

9.4. TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS ACTIVA EN MENORES DE 15 AÑOS

El tratamiento de la tuberculosis en Chile se caracteriza por ser un tratamiento asociado, prolongado, directamente supervisado y gratuito para todas las personas que viven en el territorio nacional. El tratamiento de los casos menores de 15 años será indicado por el neumólogo infantil de referencia del programa, quien además debe controlar mensualmente al paciente, y será administrado bajo supervisión directa en el establecimiento de salud más cercano al domicilio del menor. Los esquemas de tratamiento constan de dos fases: una fase diaria en que los

fármacos se administran de lunes a viernes por 50 dosis, seguida de una fase trisemanal (lunes, miércoles y viernes) consistente en 48 dosis. Los fármacos utilizados y los esquemas de tratamiento son similares a los de adultos, con la diferencia que las dosis por kilo de peso es mayor en los niños y pueden realizarse esquemas con menor número de fármacos dependiendo de la magnitud del compromiso pulmonar. Así, los fármacos utilizados corresponden a la rifampicina (R), isoniacida (H), pirazinamida (Z) y etambutol (E). Las dosis por kilo de peso se muestran en la Tabla 1.

La forma más benigna de enfermedad corresponde al complejo primario simple, el cual se tratará con el esquema primario simplificado: 2HR/4H3R3; en las tuberculosis no confirmadas bacteriológicamente se utilizará el esquema primario, pero con solo tres fármacos en la fase diaria: 2HRZ/4H3R3; en las tuberculosis más avanzadas, confirmadas por bacteriología, se utilizará el mismo esquema primario del adulto, ajustando las dosis por kilo de peso: 2HRZE/4H3R3.

9.5. QUIMIOPROFILAXIS EN MENORES DE 15 AÑOS

Toda indicación de quimioprofilaxis en menores de 15 años debe ser realizada por el neumólogo infantil referente del programa. Una vez realizado el estudio de contactos y habiendo descartado una tuberculosis activa, todos los menores de 15 años deben quedar con la indicación de quimioprofilaxis, la cual se realiza con isoniacida a una dosis diaria (lunes a domingo) de 5mg/Kg (dosis máxima 300mg) y en forma autoadministrada por 6 meses. Aquellos niños que en el estudio de contactos inicial hayan presentado un PPD no reactivo (menor a 10mm), serán sometidos a un nuevo PPD a los 3 meses. Si el PPD continúa siendo no reactivo se suspenderá la quimioprofilaxis, en cambio si es reactivo deberá completarse la quimioprofilaxis por los 6 meses. La isoniacida para la quimioprofilaxis será entregada una vez a la semana a un adulto responsable de administrársela al menor en el establecimiento de salud más cercano a su domicilio. Para profundizar la información se recomienda consultar la norma técnica del Programa de Tuberculosis disponible en <http://web.minsal.cl/tuberculosis>

El autor declara no tener conflicto de intereses

REFERENCIAS

1. Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis. Informe de situación 2013. Ministerio de Salud. Chile
2. Cruz I, Velásquez J. Tuberculosis infantil. ¿Cómo diagnosticarla? Archivos argentinos de pediatría. 2012; 110:144-151

3. Sánchez G, Mamani R, Retamal J, Rojo A, Casar C. Formas clínicas de la tuberculosis infantil: Hospital Roberto del Río. 1989-2005. Rev Chil Enf Resp 2008;24:101-105
4. Rodríguez J. Tuberculosis latente. Rev Chil Enf Resp 2012; 28: 61-68

REVISION BIBLIOGRAFICA DEL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS EN PEDRIATRIA

LINKS

TUBERCULOSIS PULMONAR CAVITARIA UNA PRESENTACION INUSUAL EN PEDIATRIA:

<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/biblio-1282939>

ENFERMEDAD TUBERCULOSA EN POBLACION PEDIATRICA EN MADRID EN LOS ULTIMOS 26 AÑOS:

<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/ibc-201299>

RIFAPENTINA MAS ISONIAZIDA PARA EL TRATAMIENTO DE TUBERCULOSIS PULMONAR INFANTIL:

<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/es/biblio-1130018>

EXPERIENCIA PILOTO CON ESQUEMA RIFAPENTINA-ISONIAZIDA SEMANAL POR 3 MESES PARA TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE EN EL PROGRAMA NACIONAL DE TUBERCULOSIS DE CHILE

https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482020000300215

FACTORES ASOCIADOS AL CUMPLIMIENTO DE LA TERAPIA PREVENTIVA CON ISONIACIDA EN NIÑOS EN QUITO, ECUADOR (2014-2016 Y 2018)

<https://iris.paho.org/handle/10665.2/51736>

TUBERCULOSIS EN PEDIATRÍA

<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/esSiqueira/biblio-848750>

DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS EN LA EDAD PEDIÁTRICA

https://www.researchgate.net/profile/Carlos-Rodrigo-3/publication/43950380_Diagnostico_de_la_tuberculosis_en_la_edad_pediatrica/links/567ffe3408ae1e63f1e940ed/Diagnostico-de-la-tuberculosis-en-la-edad-pediatrica.pdf

TUBERCULOSIS EN UNA POBLACIÓN PEDIÁTRICA ATENDIDA EN UN HOSPITAL PÚBLICO.
ADHERENCIA AL TRATAMIENTO. ESTUDIO DESCRIPTIVO

Título: Revisión bibliográfica del tratamiento de tuberculosis en pediatría
Autor/es: Alejandra A. Torrico, Franz Maturano y Yoselin Castro



http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-236X2013000400003&lng=es&nrm=iso&tlng=es

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EN PEDIATRÍA. ACTUALIZACIÓN DE LA NORMATIVA CHILENA

<https://doi.org/10.51451/np.v10i4.340>