



**Viernes 17 de febrero de 2017**

**Seminario:  
Puesta al día en  
tuberculosis infantil**

**Ponente/monitor:**

■ **José Tomás Ramos Amador**

*Servicio de Pediatría. Hospital Clínico San Carlos.  
Madrid.*

**Textos disponibles en  
www.aepap.org**

**¿Cómo citar este artículo?**

Ramos Amador JT, Francisco L, Daoud Z. Puesta al día en tuberculosis infantil. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2017. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2017. p. 281-5.

## Puesta al día en tuberculosis infantil\*

**José Tomás Ramos Amador**

*Servicio de Pediatría. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.*

*josetomas.ramos@salud.madrid.org*

**Laura Francisco**

*Servicio de Pediatría. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.*

**Zarife Daoud**

*Servicio de Pediatría. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.*

### RESUMEN

La tuberculosis (TB) continúa siendo un grave problema de salud pública en el mundo. La incidencia de TB ha aumentado en países subdesarrollados, en parte por la pandemia de infección VIH, en paralelo al aumento de resistencias. En el niño, la TB se considera un evento centinela, que indica transmisión reciente en una comunidad desde un adulto bacilífero. Todos los niños de riesgo, incluidos los procedentes de países de alta prevalencia, deberían ser estudiados y clasificados como expuestos, infectados o enfermos. En la infancia, la TB se asocia a mayor probabilidad de progresión desde la infección a la enfermedad, y a mayor diseminación de la misma. La inespecificidad de la clínica y menor rentabilidad de las pruebas microbiológicas, así como las barreras terapéuticas complican el manejo óptimo de la TB en niños. La prueba de la tuberculina y la radiografía de tórax continúan siendo las piedras angulares en el diagnóstico de la TB infantil. Recientes avances incluyen la disponibilidad de técnicas de IGRAs, basadas en la producción de interferón-gamma en sangre por los linfocitos T sensibilizados frente a antígenos de *M. tuberculosis*, que aportan mayor especificidad, diferenciando infecciones por micobacterias atípicas y por BCG, y técnicas de PCR en muestras clínicas que aumentan la rentabilidad respecto a la tinción y permiten detección de resistencias.

\*El presente texto es idéntico al de la edición del 13.º Curso de Actualización en Pediatría 2016, según indicaciones expresas de los autores.

Es importante continuar con vigilancia activa de forma coordinada con medicina preventiva y servicios de adultos de todos los contactos domiciliarios o escolares para intervenir eficazmente en los distintos eslabones de la cadena epidemiológica.

## TUBERCULOSIS INFANTIL

La tuberculosis (TB) continúa siendo un grave problema de salud pública en todo el mundo. La incidencia de TB ha aumentado en países en desarrollo, en parte por la pandemia de infección VIH, en paralelo al aumento de resistencias. En países desarrollados, la inmigración procedente de zonas con elevada endemia contribuye a mantener la prevalencia e incidencia de TB, con riesgo de TB resistente y de transmisión de *Mycobacterium tuberculosis* al niño, que es más vulnerable a formas graves<sup>1,2</sup>. En España, la incidencia de TB es variable y se estima de 10-24 casos por 100 000 habitantes/año. En niños ha experimentado un ligero ascenso en los últimos años<sup>1</sup>.

En el niño, la TB se considera un evento centinela, ya que indica transmisión reciente en una comunidad desde un adulto bacilífero. Además, a menor edad, mayor riesgo de desarrollo de TB extrapulmonar y formas diseminadas y, si no se tratan, los niños infectados constituyen el reservorio de la enfermedad futura<sup>2,4</sup>.

En la infancia, la TB plantea dificultades añadidas que incluyen una mayor probabilidad de progresión desde la infección a la enfermedad, incluidas formas graves y extrapulmonares; una mayor dificultad diagnóstica por la inespecificidad de la clínica y la menor rentabilidad de las pruebas microbiológicas; y las barreras terapéuticas para utilizar tratamientos con posología pediátrica apropiada y ausencia de coformulaciones apropiadas para niños, lo que dificulta el cumplimiento<sup>3,5</sup>.

Aunque la mayoría de las personas infectadas, no desarrollan la enfermedad (solo un 10% a lo largo de la vida), este riesgo es mayor en niños e inmunodeprimidos. De los pacientes que desarrollan la enfermedad, la mitad lo hace en los dos primeros años desde el contagio. El

riesgo es mayor a menor edad del paciente, sobre todo en menores de 2 años, en quienes con frecuencia se complican con formas diseminadas, incluyendo TB miliar y meníngea<sup>3,5</sup>.

Todos los niños en contacto con el bacilo de la TB deberán ser estudiados y clasificados como expuestos, infectados o enfermos. Asimismo, todos los niños procedentes de áreas de alta prevalencia deben ser cribados mediante la prueba de la tuberculina<sup>3</sup>.

Las manifestaciones clínicas en el niño son inespecíficas, y para el diagnóstico se requiere un alto grado de sospecha. La clínica depende de la cantidad del inóculo, su virulencia, del estado inmunitario y nutricional del huésped y de la existencia de otras enfermedades. La mayoría de los niños infectados por *M. tuberculosis* están asintomáticos o presentan síntomas anodinos, que incluyen fiebre, astenia, anorexia, o pérdida de peso. Las manifestaciones de la TB pulmonar primaria tienden a diferenciarse según la edad. Los lactantes y adolescentes, suelen tener mayor expresividad clínica que los niños de edad escolar en los que, a menudo, la enfermedad es silente<sup>3,4</sup>.

Para el diagnóstico precoz, la historia familiar es clave. La historia clínica debe incluir la intensidad de exposición a la posible fuente de contagio, el antecedente de vacunación con BCG, y la historia de realización de prueba de la tuberculina con anterioridad. Ante una sospecha clínica, la radiología de tórax sigue siendo la prueba fundamental, si bien la expresión radiológica en el niño es menos florida que en adolescentes o adultos. Deben obtenerse proyecciones anteroposterior y lateral, pues esta última permite una mejor visualización de adenopatías hiliares o mediastínicas. En el niño se caracteriza por predominio de adenopatías (hiliares, mediastínicas o subcarinales) y escasa o nula afectación parenquimatosa. Ante la sospecha epidemiológica, clínica o radiológica, la prueba de la tuberculina (Mantoux) sigue siendo el pilar fundamental. Consiste en la inyección intradérmica de 0,1 ml, que contiene 5 unidades de derivado proteínico purificado (PPD)<sup>2,6</sup>. Las células T sensibilizadas por un contacto previo se dirigen hacia la piel, donde liberan

linfoquinas que inducen induración a través de vasodilatación local, edema y depósito de fibrina<sup>4</sup>. 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. La reactividad tuberculínica aparece entre 4 y 12 semanas del contagio (mediana de 3-4 semanas). En ausencia de vacunación, se considera positiva una induración  $\geq 5$  mm en un niño contacto íntimo de un caso índice o sospechoso, en el niño con sospecha clínica o radiológica de enfermedad, en situaciones de inmunodepresión o infección por VIH, en conversiones recientes de la prueba de la tuberculina y en niños menores de 4 años. En cualquier otra situación se considera positiva una induración  $\geq 10$  mm<sup>6</sup>. En vacunados con BCG también se considera patológica una induración  $\geq 10$  mm, si bien en ocasiones puede haber falsos positivos, para lo cual se recomienda realizar pruebas de IGRA<sup>7</sup>. Estas técnicas están basadas en la producción de interferón gamma (IFN-g) por las células T sensibilizadas frente a antígenos de *M.tuberculosis*. Las técnicas de IGRA (la más utilizada en nuestro medio es QuantiFERON-TB Gold) tienen una sensibilidad similar a la tuberculina, pero mayor especificidad, permitiendo diferenciar la induración secundaria a infecciones por micobacterias atípicas y la inducida por BCG. Además, se realizan con una única extracción en una visita, si bien son más caras<sup>7</sup>.

Una vez diagnosticada la TB, se debe perseguir el diagnóstico microbiológico. La confirmación microbiológica, mediante aislamiento de *M. tuberculosis* en cultivo es el patrón oro del diagnóstico, pero es difícil de conseguir en niños y el resultado puede demorarse hasta varias semanas. Por ello es fundamental la historia epidemiológica y la documentación de algún contagio bacilífero. La sensibilidad de las pruebas microbiológicas en el niño es baja y depende del tipo de enfermedad y de la adecuada obtención de la muestra. Se deben recoger tres muestras de jugos gástricos, en ayunas durante tres días consecutivos. En niños mayores o adolescentes que pueden expectorar son preferibles 3 muestras de esputo. En niños pequeños también se puede realizar esputo inducido con salino al 3-5%, cuya sensibilidad es similar a los jugos gástricos y evitaría el ingreso del paciente, pero requiere una correcta realización con medidas de aisla-

miento. En nuestro medio, se considera aún una prueba complementaria a los jugos gástricos, estando en investigación<sup>8</sup>.

La rentabilidad de los jugos gástricos se sitúa en torno a un 40%. Debe realizarse tinción de Zielh-Neelsen y cultivo en medio líquido (que aumenta la rapidez respecto al cultivo en medio sólido de Lowenstein-Jensen). Debería hacerse también PCR en jugos gástricos, que no solo aumenta la sensibilidad respecto a la tinción, sino que permite detección de resistencias a rifampicina (Gene-Xpert), prueba de extraordinaria importancia en países de alta prevalencia para detección precoz de resistencias al considerarse un marcador de multiresistencia y haber sido abaratado por la OMS a menos de un dólar por prueba. La PCR tiene una sensibilidad cercana al 80% en niños con baciloscopia negativa y una especificidad cercana al 100%<sup>1,4,7</sup>.

Debe realizarse radiografía de tórax a todo paciente con Mantoux o IGRA positivo, para descartar enfermedad tuberculosa. No hay ninguna lesión patognomónica de TB. Las adenopatías hiliares o mediastínicas son el hallazgo más frecuente en la TB pediátrica. También pueden verse formas neumónicas (consolidaciones segmentarias) cavitadas (raras en los niños), endobronquiales (por fistulización de una adenopatía a un bronquio adyacente) o miliares (siembra pulmonar de numerosos tubérculos, por diseminación hematogéna). Puede existir también un derrame pleural, característico sobre todo de adolescentes. En determinadas circunstancias, podría estar indicada la realización de un TAC torácico, como en el niño asintomático, con contacto bacilífero conocido, prueba de tuberculina positiva y radiografía de tórax dudosa o no concluyente; en el niño sintomático, con contacto bacilífero, prueba de tuberculina positiva y radiografía de tórax normal, o para aumentar la definición de complicaciones en circunstancias especiales como adenopatías compresivas, áreas de atrapamiento aéreo o atelectasia, cavitaciones, bronquiectasias o fístulas broncopleurales. En niños menores de 2 años asintomáticos con contacto bacilífero conocido, prueba de tuberculina positiva y radiografía de tórax normal, podría considerarse la realización de TAC, aunque en esta situación es más controvertido<sup>6</sup>.

En el niño asintomático con tuberculina positiva y radiografía de tórax normal, no está indicada la realización de jugos gástricos u otro estudio de extensión<sup>2,3</sup>.

En el manejo del niño con sospecha de tuberculosis debe incluirse siempre de forma precoz el estudio a familiares y contactos próximos con objeto de cortar la cadena epidemiológica en cualquiera de sus eslabones. Así se debe clasificar al niño en situación de riesgo en tres categorías: niño expuesto, TB latente y enfermedad<sup>10</sup>.

En el niño expuesto, definido como el contacto asintomático con prueba de tuberculina negativa, se debe instaurar profilaxis primaria con INH y repetir la prueba a las 8-12 semanas, suspendiéndose en caso de persistir negativa. Si se documenta conversión se considerará infectado considerándose como TB latente, que precisa continuar hasta 9 meses de INH, o TB enfermedad, que precisa ingreso, estudio microbiológico y tratamiento durante 6-12 meses<sup>2,9,10</sup>.

El tratamiento de la tuberculosis tiene dos fases: inducción o bactericida, tiene una duración de 2 meses; en esta fase existe reducción de abundante población de bacilos, una rápida mejoría clínica y disminución franca de la contagiosidad del sujeto bacilífero; y mantenimiento o esterilización que tiene una duración de 4 meses o más; en esta fase se produce una disminución de los bacilos que están en estado quiescente<sup>1,10</sup>. El régimen terapéutico y su duración vienen determinados por la forma clínica y la prevalencia de resistencia a INH en la comunidad. Cuando esta prevalencia es superior al 4%, como en la actualidad en España, está indicado comenzar por cuatro fármacos (INH + RIF + PZ + EMB) hasta obtener la sensibilidad del paciente o de la fuente<sup>10</sup>.

Los corticoides están indicados en caso de meningitis TB y deben considerarse también en trastornos de la ventilación secundarios a compresión bronquial, pleuritis y pericarditis, TB miliar con compromiso respiratorio y TB abdominal<sup>10</sup>.

Los niños, pero no los adolescentes, tienen una menor carga de bacilos, no suelen ser bacilíferos y es difícil orientar

y seguir la evolución terapéutica mediante la negativización de los cultivos como se hace en los adultos<sup>2,3</sup>.

La toxicidad del tratamiento es menor en el niño que en el adulto. Se debe hacer monitorización clínica con supervisión de la toma de medicación, idealmente con terapia directamente observada. Salvo en formas complicadas, no suele ser necesario realizar controles analíticos, a no ser que haya clínica sugestiva de toxicidad. La Academia Americana de Pediatría recomienda realizar radiografía de control a los dos meses, que puede ser muy útil para confirmar la evolución favorable, o, al contrario, en casos de fracaso terapéutico o mala adherencia<sup>11</sup>. Las adenopatías hiliares pueden persistir varios años y por ello, no debe considerarse un criterio de fracaso de tratamiento.

Es importante continuar con vigilancia activa de forma coordinada con medicina preventiva y servicios de adultos de todos los contactos domiciliarios o escolares para cortar eficazmente la cadena epidemiológica. La tuberculosis continúa siendo un grave problema de salud pública, en especial en áreas donde es endémica, hoy en íntima interrelación con nuestro medio, para lo cual es básico mantener una formación continuada que permita siempre un alto grado de sospecha y de detección precoz<sup>12</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Baquero Artigao F, Mellado Peña MJ. Tuberculosis. En: Moro M, Málaga S, Madero L. Tratado de Pediatría Cruz. 11.ª edición. Madrid: Panamericana; 2014. p. 842-9.
2. Ramos JT, Cela ME, Galiano MJ, Ruiz J. Tuberculosis en la infancia. *Medicine*. 1995;6:3712-23.
3. Cruz AT, Starke J. Tuberculosis in children. *Pediatr Rev*. 2009;31:243-55.
4. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2008;8:498-510.

5. Marais BJ, Graham SM, Cotton MF, Beyers N. Diagnostic and management challenges for childhood tuberculosis in the era of HIV. *J Infect Dis.* 2007;196:S76-S85.
6. Moreno-Pérez D, Andrés-Martín A, Altet Gómez N, Baquero-Artigao F, Escribano Montaner A, Gómez-Pastrana Durán D, et al. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. *An Pediatr (Barc).* 2010;72:283.e1-283.e14.
7. Getahun H, Matteelli M.D, Chaisson R. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med.* 2015; 372:2127-35.
8. Ruiz Jiménez M, Guillén Martín S, Prieto Tato LM, Cacho Calvo J, Ramos Amador JT. Induced sputum versus gastric lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *BMC Infect Dis.* 2013;13:222-6.
9. Zafra Anta MA, Sánchez Vicente AI, Rivero Calle I. Guía ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico. En: Guía ABE [en línea] [consultado el 1 dic 2015]. Disponible en [www.guia-abe.es](http://www.guia-abe.es)
10. Mellado Peña MJ, Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Pediatría Pediátrica. Tratamiento de la tuberculosis pulmonar. *An Pediatr (Barc).* 2007;66:597-602.
11. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. En: Report on the Committee on Infectious Diseases. Red Book. 30.<sup>a</sup> edición. Elk Grove; 2015. p. 804-15.
12. Pérez-Vélez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med.* 2012;367:348-61.

