



Viernes 15 de febrero de 2019

Seminario:

Repasamos la tuberculosis infantil con casos clínicos interactivos

Moderadora:

Eva Suárez Vicent

Pediatra. CS Burriana II. Castellón. Presidenta de la AValPap.

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 González L, Illán Ramos M. Aproximación diagnóstico-terapéutica actual de la tuberculosis en niños. En: AEPap (ed.). Congreso de Actualización Pediatría 2019. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2019. p. 249-253.



Comisión de Formación Continua
de los Profesores Sanitarios de
la Comunidad de Madrid

Aproximación diagnóstico-terapéutica actual de la tuberculosis en niños

José Tomás Ramos Amador

*Servicio de Pediatría. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.
josetomas.ramos@salud.madrid.org*

Laura Francisco González

Servicio de Pediatría. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Marta Illán Ramos

Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

RESUMEN

La tuberculosis (TB) continúa siendo un grave problema de salud pública en el mundo. En la última década, se ha observado en nuestro país una disminución de casos de enfermedad tuberculosa en niños, pero la inmigración y el aumento de viajes internacionales han dado lugar a importantes cambios epidemiológicos y a la aparición de cepas resistentes y multirresistentes. 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 deberían ser estudiados y clasificados como: expuestos, infectados o enfermos. En la infancia hay mayor probabilidad de progresión de infección a enfermedad, y de 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 tuberculina y la radiografía de tórax continúan siendo las piedras angulares en el diagnóstico. Recientes avances incluyen la disponibilidad de técnicas de IGRA, 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 bacilo de Calmette-Guérin (BCG), y técnicas de reacción en cadena de la polimerasa

*El presente texto es idéntico al de la edición del 15.º Curso de Actualización en Pediatría 2018, según indicaciones expresas de los autores.

(PCR) en muestras clínicas, que aumentan la rentabilidad respecto a la tinción y permiten detección rápida de resistencias. 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

En países desarrollados, la inmigración procedente de zonas con elevada endemia contribuye a mantener la prevalencia e incidencia de tuberculosis (TB), con riesgo de TB resistente y de transmisión de *Mycobacterium tuberculosis* al niño, que es más vulnerable a formas graves¹². En España, la incidencia de TB es variable y se estima de 10,24 casos por 100 000 habitantes/año. En niños, aunque ha experimentado un ligero descenso en los últimos años¹, la TB se considera un evento centinela, 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 futura²⁻⁴.

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 barreras terapéuticas para utilizar tratamientos con posología pediátrica apropiada y ausencia de coformulaciones apropiadas para niños, lo que dificulta la dosificación y el cumplimiento³⁻⁵. 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. Se estima que, en menores de 1 año, hasta el 50% desarrollarán enfermedad activa tras la primoinfección¹. Además, en niños de corta edad con frecuencia la TB se complica a formas diseminadas, incluyendo miliar y meníngea³⁻⁵.

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 tuberculina³, debiendo considerarse la repetición de la prueba periódicamente.

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^{3,4}.

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 radiografía 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 posteroanterior y lateral, pues esta última permite una mejor visualización de adenopatías hiliares, mediastínicas o subcarinales, que son características en la infancia como la 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)^{2,6}. Las células T sensibilizadas por un contacto previo se dirigen hacia la piel, donde liberan linfoquinas que producen induración a través de vasodilatación local, edema y depósito de fibrina⁴. 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 ≥ 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 ≥ 10 mm⁶. En vacunados con BCG también se considera patológica una induración ≥ 10 mm, si bien en ocasiones puede haber falsos positivos, para lo cual se recomienda realizar pruebas de IGRA⁷. Estas técnicas están basadas en la producción de interferón gamma (IFN- γ) 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, y aún no están validadas en menores de 5 años⁷.

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 suero 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 aislamiento. En nuestro medio, se considera aún una prueba complementaria a los jugos gástricos, estando en investigación⁸. 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 multirresistencia y haber sido abaratao por la OMS a menos de un dólar por prueba. La PCR tiene una sensibilidad cercana al 80%, en comparación al cultivo, en niños con baciloscopia negativa y una especificidad cercana al 100%^{4,7}. 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 hematogena). Puede existir también un derrame pleural, característico sobre todo de adolescentes. En determinadas circunstancias, podría estar indicada la realización de una tomografía computarizada (TC) torácica, 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 fistulas 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 controvertido⁶. 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^{2,3}.

En la atención 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 enfermedad¹⁰. En el niño expuesto, definido como el contacto asintomático con prueba de tuberculina negativa, la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) realiza nuevas recomendaciones sobre profilaxis postexposición para iniciar profilaxis primaria en todos los menores de 5 años, o de cualquier edad si reciben tratamiento inmunosupresor o inmunodeficiencia¹⁰. En el niño mayor de esta edad, sin factores de riesgo, no sería necesaria la profilaxis primaria, pero sí un seguimiento estrecho. Una vez transcurridas 8-10 semanas tras el último contacto de riesgo, se realizará nueva prueba de la tuberculina, independientemente si se instauró o no profilaxis, suspendiéndose en caso de persistir negativa. Si se documenta conversión se considerará infectado considerándose como TB latente, que precisa continuar hasta 6-9 meses de profilaxis secundaria (habitualmente INH), o TB enfermedad, que precisa ingreso, estudio microbiológico y tratamiento durante 6-12 meses^{2,9,10}.

El tratamiento de la TB tiene dos fases: una primera de inducción o bactericida, de 2 meses de duración, en la que existe reducción de abundante población de bacilos, una rápida mejoría clínica y disminución franca de la contagiosidad del sujeto bacilífero y una segunda fase de 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 quiescente¹⁰. 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 fuente¹⁰. 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 abdominal¹⁰.

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^{2,3}. 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 adherencia¹¹. Habitualmente también se realiza radiografía de tórax al final del tratamiento¹⁰, si bien hay que conocer que las adenopatías hiliares pueden persistir varios años y ello no debe considerarse un criterio de fracaso de tratamiento. Es fundamental continuar con vigilancia activa de forma coordinada con medicina preventiva y servicios de adultos de todos los contactos domiciliarios o escolares. La TB 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 precoz¹², con estudio inmediato de contactos para poder cortar la cadena epidemiológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Méndez A, Baquero-Artigao F. Tuberculosis pulmonar. *Pediatr Integral*. 2016;20:109-18.
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 Suppl 1:S76-85.
6. Moreno-Pérez D, Andrés A, Altet N, Baquero-Artigao F, Escribano A, Gómez-Pastrana D, *et al.* Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. *An Pediatr (Barc).* 2010;72:283.e1-283.e14.
7. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *N Engl J Med.* 2015;372:2127-35.
8. Ruiz M, Guillén S, Prieto LM, Cacho JB, Álvarez A, Soto B, *et al.* Induced sputum versus gastric lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *BMC Infect Dis.* 2013;13:222-6.
9. Zafra MA, Sánchez AI, Rivero I. (v.2/2015). Guía-ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico. [Fecha de acceso 31 dic 2017]. Disponible en www.guia-abe.es
10. Mellado MJ, Santiago B, Baquero-Artigao F, Moreno D, Piñeiro R, Méndez A, *et al.* Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. *An Pediatr (Barc).* 2018;88:52.e1-52.e12.
11. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Report on the Committee on Infectious Diseases. Red Book. 30.ª edición. Elk Grove; 2015.p.804-15.
12. Pérez-Vélez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med.* 2012;367:348-61.

