

## Tuberculosis

Miguel Ángel Zafra Anta<sup>a</sup>, Irene Rivero Calle<sup>b</sup>, Santiago García Begoña<sup>c</sup>.

<sup>a</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Fuenlabrada [Servicio Madrileño de Salud]. Fuenlabrada, Madrid. España.

<sup>b</sup> Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela [Servicio Gallego de Salud]. Santiago de Compostela, A Coruña, España.

<sup>c</sup> Pediatra. Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid. España.

Fecha de actualización: 17/02/2020  
(v.3/2020)

**Cita sugerida:** Zafra Anta MA, Rivero Calle I, García Begoña S. Tuberculosis (v.3/2020). En Guía-ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico [en línea]. Consultado el dd-mm-aaaa. Disponible en <https://www.guia-abe.es>

### Introducción / puntos clave

La tuberculosis (TB) es la enfermedad causada por *Mycobacterium tuberculosis complex*, que comprende *M. tuberculosis*, *M. bovis* y *M. africanum*, *M. canetti* y *M. microti*. A nivel mundial y según datos de la OMS, en 2019 el 5% de los casos nuevos de TB se produjeron en menores de 15 años; en Europa fue el 4% de los casos diagnosticados. En España, en 2017, la tasa global de incidencia de TB fue 9,3 casos por 100 000 habitantes (4.390 casos). El Plan de Prevención y Control de la Tuberculosis en España (marzo, 2019) afirma que la tasa estimada de incidencia de TB ha descendido desde 12,62 en 2007, a 6,78/100.000 en 2017. Respecto a co-infección con VIH, en 2017 se declararon 209 casos (4,8% del total de casos notificados). En un estudio reciente realizado por Corispe y ptbred se ha encontrado que un 2,4% de los niños con VIH en España presentan coinfección VIH.

### Epidemiología y clínica

- La TB en el niño se considera un evento *centinela* ya que indica transmisión reciente en una comunidad desde un adulto bacilífero. La población infantil conforma un grupo especialmente vulnerable. No todos los individuos expuestos desarrollan enfermedad, pero la tasa es más elevada a menor edad del paciente<sup>1</sup>: 40-50% de los menores de 12 meses, 24% de los de 1-5 años y un 15% de los adolescentes la desarrollarán en 1-2 años (fundamentalmente en los primeros 6 meses tras la infección). Además, a menor edad, mayor riesgo de desarrollo de TB extrapulmonar y formas diseminadas. Y si no se tratan, los niños infectados representan el reservorio de la enfermedad futura.
- El Plan Nacional recomienda realizar el diagnóstico de infección en las personas con mayor riesgo de progresión de la enfermedad:
  - Contactos con un paciente con enfermedad tuberculosa.
  - Personas con infección por el VIH
  - Personas en las siguientes circunstancias: inicio de terapias biológicas o inmunosupresoras, diálisis, candidatos trasplante de órganos o progenitores hematopoyéticos.
  - Valorar en menores que hayan viajado a países de alta incidencia y hayan estado expuestos, a las 10 semanas del regreso, migrantes de estos países o en proceso de adopción.
- Las manifestaciones clínicas dependen de la cantidad del inóculo, su virulencia, del estado inmunitario y nutricional del huésped y de la existencia de otras enfermedades. No hay una única forma clínica específica de la TB infantil (véase la tabla a continuación). La mayoría de los niños infectados por *M. tuberculosis* están asintomáticos o presentan síntomas inespecíficos (fiebre, astenia, anorexia, sudoración nocturna, artralgias). En otras ocasiones hay fiebre prolongada o síntomas de enfermedad pulmonar como dificultad respiratoria, tos, dolor torácico, expectoración y raramente hemoptisis.

### Diagnóstico y tratamiento

- Todos los niños en contacto con el bacilo de la TB deberán ser estudiados y clasificados en expuestos, infectados o enfermos.
- El diagnóstico etiológico se basa en pruebas inmunológicas in vivo (Mantoux) o in vitro (IGRAs) y los estudios microbiológicos (cultivo o por PCR). El diagnóstico de certeza requiere la identificación de la micobacteria. En el 45-50% de los casos, el diagnóstico de enfermedad TB se basará en la epidemiología, la prueba de tuberculina y/o IGRA, y la radiografía de tórax, sin haber podido identificar la micobacteria, además de la evidencia clínica o anatomopatológica, cuando se disponga. Son criterios diagnósticos suficientes: 1) lesiones radiológicas sugestivas con tuberculina positiva y/o IGRA; 2) existencia de granulomas en la histología, con bacilos ácido-alcohol

resistentes; 3) cifra de ADA elevada en líquido pleural, cefalorraquídeo, pericárdico, articular o peritoneal y tuberculina positiva.

- El Plan Nacional 2019 recomienda realizar el diagnóstico de infección por VIH ante el diagnóstico de TB, y el de TB ante una infección por VIH. Considerarlo especialmente en menores de 5 años y en adolescentes.
- En caso de TB multirresistente, o grave, pacientes inmunocomprometidos o niños pequeños el manejo debe llevarse a cabo en un centro con experiencia.
- Ante un diagnóstico de TB, no hay que olvidar declarar el caso.

**Cambios más importantes respecto a la versión anterior:**

**Diagnóstico:**

- A) El papel de los métodos de inmunodiagnóstico. IGRA (Interferón Gamma Release Assay): Quantiferon-TB Gold® o T-SPOT-TB®: Tienen utilidad en casos de interferencia con BCG e infecciones con micobacterias ambientales y ante grupos especiales que suponen problemas diagnósticos (resultado negativo del Mantoux en inmunodeprimidos o pacientes con alto riesgo de infección TB).
- B) La utilidad de la ecografía torácica.

**Tratamiento:**

- A) Desde el año 2017 hay nuevas recomendaciones sobre la profilaxis postexposición. Se indica, con Isoniazida (la alternativa es la Rifampicina) a todos los menores de 5 años (previamente era menores de 18 años), o bien niños de cualquier edad con tratamiento inmunosupresor o comorbilidades del sistema inmunitario.
- B) Destacar la pauta combinada isoniazida + rifampicina durante 3 meses en el tratamiento de la enfermedad tuberculosa latente.
- C) Respecto al tratamiento de enfermedad tuberculosa, la recomendación actual es de utilizar 4 fármacos en la fase inicial, salvo sensibilidad conocida a isoniazida, dado el aumento de resistencias en nuestro país (>4%).

<b>Formas clínicas de enfermedad tuberculosa</b>	
<b>Formas intratorácicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TB parenquimatosa: neumonía, atelectasia, caverna, etc.</li> <li>▪ TB ganglionar: mediastínica, pueden comprimir un bronquio.</li> <li>▪ TB forma mixta. Parénquima y ganglios.</li> <li>▪ Patrón miliar: micronódulos de densidad aumentada y contornos nítidos, no confluentes, de predominio en lóbulos inferiores.</li> <li>▪ Otras: derrames pleurales, pericarditis, etc.</li> </ul>
<b>Formas extratorácicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Meningoencefalitis</li> <li>▪ Adenitis tuberculosa</li> <li>▪ TB abdominal</li> <li>▪ TB osteoarticular: artritis TB, mal de Pott (espondilodiscitis).</li> <li>▪ TB genitourinaria</li> <li>▪ TB diseminada o miliar. Diseminación de <i>M. tuberculosis</i> a través de sangre o linfa, afectando a más de dos órganos (pulmón, que tiene una imagen radiológica característica, bazo, hígado, médula ósea).</li> <li>▪ TB cutánea</li> <li>▪ TB ocular</li> </ul>
<b>TB congénita</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tuberculosis confirmada microbiológicamente en el recién nacido o lactante (por cultivo o PCR) y al menos una de las siguientes condiciones: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aparición de síntomas en la primera semana de vida.</li> <li>- Demostración de complejo primario en hígado o granulomas caseificantes hepáticos.</li> <li>- Infección tuberculosa de la placenta o del tracto genital materno.</li> <li>- Exclusión de transmisión postnatal con investigación minuciosa de los contactos (incluyendo al personal sanitario).</li> </ul> </li> </ul>

**Situaciones clínicas que pueden dar lugar a la sospecha inicial de tuberculosis en el niño**

- Enfermedades pulmonares: tos crónica, neumonía, abscesos pulmonares, derrame pleural, asma, malformaciones congénitas (quiste broncogénico, secuestro pulmonar), enfermedades tumorales mediastínicas (linfoma, linfosarcoma), fibrosis quística, micobacterias atípicas, micosis pulmonares, histoplasmosis (excepcional en nuestro medio), otros (síndrome de Löeffler, bronquiectasias, sarcoidosis)
- Adenopatías mediastínicas o adenitis abdominal
- Síndrome constitucional
- Alteración de pares craneales
- Fiebre prolongada (rara manifestación de TB en niños)
- Meningitis linfocitaria. Coma
- Otras: Artritis subaguda o crónica, eritema nodoso

**Estadios básicos en la historia natural de la TB**

<b>Exposición a TB sin evidencia de infección</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Contacto reciente y sustancial (más de 4 h en el mismo habitáculo) con adulto sospechoso (o adolescente con cavitación)</li> <li>▪ Prueba de tuberculina y/o IGRA negativa</li> <li>▪ Paciente asintomático, sin signos clínicos y con radiografía (Rx) de tórax normal</li> </ul>
<b>Infección tuberculosa latente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prueba de tuberculina positiva o IGRA positivo</li> <li>▪ Con o sin contacto reciente conocido con una persona bacilífera</li> <li>▪ Asintomático y con Rx normal</li> </ul>
<b>Enfermedad tuberculosa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prueba de tuberculina o IGRA positiva (inicialmente pueden ser negativas hasta en un 10% de casos)</li> <li>▪ Con o sin exposición conocida a TB bacilífera</li> <li>▪ Desarrollo de alguna manifestación de TB, ya sea clínica o radiológica (aunque con cierta frecuencia pueden estar asintomáticos -alrededor del 20% en &lt;12 meses de edad y del 50% de los &gt;12 meses-). O bien diagnóstico por anatomía patológica.</li> <li>▪ Radiografía habitualmente sugestiva de tuberculosis</li> </ul>

**Prueba de la tuberculina**

- El diagnóstico inmunológico *in vivo* se basa en la prueba de tuberculina o intradermorreacción de Mantoux, que muestra la existencia de respuesta inmunitaria celular o hipersensibilidad retardada (se positiviza entre la semana 8 y 12 tras la infección). Los IGRA son diagnóstico *in vitro* (véase más adelante)
- Su positividad indica infección, pero hay que hacer otras pruebas para estudiar si hay enfermedad activa
- La AAP y los CDC desaconsejan el empleo sistemático del Mantoux en niños sin factores de riesgo.<sup>1</sup>

<b>Técnica</b>	La lectura registra en milímetros (mm) la induración mediante palpación, medida en el eje transversal al eje mayor del antebrazo, y debe realizarse a las 72 horas de la inyección (válido 48-96 horas). Puede haber falsos positivos y negativos
<b>Interpretación de la prueba de tuberculina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Induración <math>\geq 5</math> mm. Positiva en niños en contacto con TB activa, niños con sospecha clínica o radiológica de TB y niños conversores de Mantoux</li> <li>▪ Induración <math>\geq 10</math> mm. Positiva en cualquier otro caso, incluidos niños inmigrantes, adoptados en el extranjero y cribado de niños sanos, independientemente de vacunación previa BCG</li> </ul>

Prueba de la tuberculina	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niños inmunodeprimidos/VIH se considerará como positivo cualquier valor de induración, aunque sea menor de 5 mm</li> </ul>
<b>Observaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La vacuna BCG puede determinar cierta reactividad durante 3-5 años, a veces más. En caso de vacuna BCG reciente (&lt;3 años) se considera Mantoux positivo a una induración <math>\geq 15</math> mm. En situaciones de riesgo de desarrollar TB debe obviarse el antecedente de la BCG</li> <li>El niño enfermo presenta en más del 90% de los casos un Mantoux positivo. No obstante, en ciertas ocasiones (anergia) y hasta en el 50% de la tuberculosis miliar y meníngea, la prueba puede ser inicialmente negativa</li> <li>Efecto <i>booster</i> (efecto de sumación o empuje): la repetición del Mantoux a los 7-10 días aumenta la respuesta en los vacunados con BCG, infectados por micobacteria no tuberculosa y en las infecciones antiguas. Se considerará positivo si la segunda prueba de tuberculina es superior a la primera prueba en 6 mm o más debiendo descartarse infección latente o enfermedad</li> <li>La vesiculación y la necrosis se considera un resultado positivo.</li> </ul>
<b>Falsos positivos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infección no tuberculosa (micobacterias atípicas y vacunación BCG previa)</li> <li>Otras: transfusión previa de sangre de donantes reactivos positivos, hematoma local, infección del punto de inyección, sensibilidad a los componentes de la tuberculina, etc.</li> </ul>
<b>Falsos negativos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Infecciones sistémicas recientes: bacterianas (TB reciente en fase anérgica, grave o diseminada, fiebre tifoidea, brucelosis, tosferina, lepra), víricas (VIH, sarampión, parotiditis, varicela, gripe), fúngicas</li> <li>Vacunaciones con virus vivos en 1-2 meses previos: sarampión, parotiditis y varicela</li> <li>Enfermedades graves, personas inmunocomprometidas. Insuficiencia renal crónica, desnutrición proteica grave, linfomas, leucemias, sarcoidosis</li> <li>Corticoterapia y tratamientos inmunosupresores</li> <li>Edades extremas (menores de 3 meses)</li> <li>En relación con la técnica de la prueba: tuberculina empleada, método de administración (no intradérmica), lectura inadecuada (importante medir induración y no eritema)</li> </ul>

Estudios complementarios		
	Indicados en la evaluación inicial	Indicados en situaciones especiales
<b>Laboratorio</b>	Hemograma y bioquímica básica <sup>2</sup>	Adenosindeaminasa (ADA): valores significativos son $>40$ U/L en líquido pleural y $>4$ U/L en líquido cefalorraquídeo  Muchos expertos recomiendan realizar punción lumbar diagnóstica en menores de 12 meses de edad con tuberculosis pulmonar o extrapulmonar, aun sin síntomas neurológicos
<b>Pruebas inmunológicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mantoux</li> <li>Diagnóstico de la infección TB <i>in vitro</i>. IGRA (<i>Interferón Gamma Release Assay</i>): Quantiferon-TB Gold® o T-SPOT-TB® (véase la tabla correspondiente)</li> </ul>	

<p><b>Microbiología</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Recogida de jugo gástrico o de esputo inducido en caso de radiografía alterada o sospecha de enfermedad tuberculosa<sup>3</sup>: baciloscopia con tinción Ziehl-Neelsen o fluorescencia con auramina; cultivo en medio Lowenstein-Jensen (tarda 4-6 semanas) o medios líquidos (Middlebrook, 15 días-1 mes)</li> <li>▪ Estudio fenotípico y genotípico de resistencias de <i>M. tuberculosis</i>, incluyendo estudio de sensibilidad a fármacos</li> <li>▪ Reacción en cadena de la polimerasa (PCR): amplificación de material genético específico de <i>M. tuberculosis</i> en líquidos orgánicos y muestras de tejidos. Da resultados en poco tiempo. Alta especificidad. La OMS recomienda la utilización de técnicas moleculares lo antes posible, así como la prueba GeneXpert MTB/RIF y GeneXpert ULTRA para la detección simultánea de TB y resistencia a la rifampicina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Estudio de sensibilidad a fármacos si enfermedad TB, siempre excepto que se tenga realizado en el contacto<sup>4</sup></li> <li>▪ Serología para VIH en TB confirmada</li> </ul>
<p><b>Imagen</b></p>	<p>Rx de tórax (dos proyecciones)<sup>5</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TC torácico. Se recomienda realizar en TB miliar, pacientes con infección por VIH, inmunocomprometidos, ante casos de dudosa adenopatía mediastínica, identificación de cavitaciones complicadas o bronquiectasias quísticas, evaluación prequirúrgica. Considerar en general en niños menores de 2-3 años convivientes con adultos bacilíferos<sup>6</sup></li> <li>▪ Rx de tórax de control. Al menos una a los 2-3 meses. La evolución radiológica es más lenta que la clínica. Posteriormente puede no ser necesario si la evolución clínica es favorable<sup>7</sup></li> <li>▪ La ecografía mediastínica también puede ayudar en el diagnóstico de TB mediante la detección de adenopatías (patológicas si son mayores de 10 mm o bien mayores de 5 mm localizados en varios compartimentos); no obstante, su uso no está incluido actualmente en las guías clínicas</li> </ul>

**Diagnóstico de la infección TB *in vitro*.** Métodos de inmunodiagnóstico. IGRA (*Interferón Gamma Release Assays*): Quantiferon-TB Gold PLUS<sup>®</sup> o T-SPOT-TB<sup>®</sup>

- No sustituyen a la prueba de tuberculina, que sigue siendo el test de elección en el cribado de la infección TB latente. No discriminan entre infección TB latente o enfermedad TB
- La sensibilidad de los IGRA (Quantiferon-TB Gold PLUS<sup>®</sup> o T-SPOT-TB<sup>®</sup>) es similar al Mantoux, siendo 83-84% para los tres métodos. Los IGRA parecen ser algo más específicos para el diagnóstico de infección: Mantoux 88%, Quantiferon-TB Gold PLUS<sup>®</sup> 91%, T-SPOT-TB<sup>®</sup> 94%. Así los IGRA son más específicos, presentan menos falsos positivos, en casos de vacunación BCG o infección por la mayor parte de micobacterias ambientales

**Diagnóstico de la infección TB *in vitro*.** Métodos de inmunodiagnóstico. IGRA (*Interferón Gamma Release Assays*): Quantiferon-TB Gold PLUS® o T-SPOT-TB®

(*M avium*-complex), no TB-complex

- En niños menores de 3-4 años o con malnutrición, los IGRA tienen una sensibilidad menor. Los IGRA presentan limitaciones en el diagnóstico de Infección Tuberculosa Latente en menores de 2 años (<24 m de edad)
- **Estrategia diagnóstica en 2 pasos.** Se realiza una primera prueba (Mantoux sobre todo), y si es negativa, se realiza IGRA. Se recomienda en muchas guías. Ambos métodos combinados (IGRA+Mantoux) pueden incrementar la sensibilidad diagnóstica en ciertos casos: Tienen utilidad en casos de interferencia con BCG (positividad del Mantoux y sin riesgo de infección tuberculosa o contacto muy esporádico con un enfermo TB) y problemas diagnósticos (resultado negativo del Mantoux en inmunodeprimidos o con alto riesgo de infección TB). Los IGRA son útiles para diagnóstico diferencial con la infección por otras micobacterias, en especial en casos de adenitis cervical
- Los IGRA tienen un periodo ventana más corto que el Mantoux (2 semanas menos que éste). Tienen la ventaja de no precisar más que una visita (el Mantoux necesita una 2ª visita para la lectura)
- El T-SPOT-TB® podría tener mejor sensibilidad en pacientes con VIH
- En adultos vacunados con BCG puede haber, pero es poco frecuente, un efecto *booster* si se realiza el IGRA tras aplicarse el Mantoux

#### Indicaciones de ingreso hospitalario

- En general, los niños con sospecha de enfermedad TB suelen ingresarse al menos unos días, hasta completar los estudios microbiológicos oportunos. También se ingresan las formas extrapulmonares, salvo las formas ganglionares aisladas
- Precisan ingreso más prolongado:
  - Formas pulmonares graves: con diseminación broncogénica (bronconeumonía), compromiso pleural (derrame o neumotórax), atelectasias importantes, presencia de dificultad respiratoria o hemoptisis, forma cavitaria
  - Formas graves extrapulmonares con potencial mal pronóstico, que incluyen las siguientes: meningitis tuberculosa<sup>8</sup>, tuberculosis miliar, tuberculosis genitourinaria, tuberculosis osteoarticular con compromiso de columna (mal de Pott) o de grandes articulaciones, tuberculosis enteroperitoneal y tuberculosis pericárdica
  - Mal estado general del paciente
  - Edad menor de 12-24 meses
  - Sospecha de enfermedad TB resistente a fármacos
  - Fracaso de tratamiento previo (tras al menos 2 meses)
  - Asociación de enfermedades concomitantes (VIH<sup>9</sup>, inmunocomprometidos, desnutrición), o pacientes que requieran exploraciones complementarias complejas o necesidad de considerar tratamiento quirúrgico
  - Efectos adversos medicamentosos importantes
  - Problemas sociales y riesgo de incumplimiento terapéutico. Hasta completar el diagnóstico y supervisión terapéutica, incluso mediante tratamiento directamente observado (TDO)<sup>10</sup>

#### Tratamiento en la enfermedad tuberculosa

Fase	De elección	Alternativas
------	-------------	--------------

<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Inicial: 2 meses</b></li> <li>▪ <b>HRZ (E)</b></li> <li>▪ <b>Fase de inducción o bactericida</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ (H) Isoniacida, 10 (7-15) mg/kg/día (máximo 300 mg)</li> <li>▪ (R) Rifampicina: 15 (10-20) mg/kg/día (máximo 600 mg)</li> <li>▪ (Z) Pirazinamida: 35 (30-40) mg/kg/día (máximo 2 g)</li> <li>▪ (E) Etambutol: 20 (15-25) mg/kg/día (máximo 2,5 g)</li> <li>▪ Habitualmente se recomienda administrar todos los fármacos juntos, con independencia de su formulación, preferentemente por la mañana, en ayunas y de forma secuencial, sin mezclar en el mismo vaso, cuchara o jeringa oral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dado el aumento de resistencias en nuestro país (&gt;4%) se recomienda actualmente 4 fármacos en la fase inicial, salvo que se conozca sensibilidad en el caso índice y sea susceptible a fármacos de primera línea, en cuyo caso se pueden administrar 3 fármacos -HRZ.</li> <li>▪ El etambutol se retira en cuanto se disponga de antibiograma si hay sensibilidad a los otros fármacos en el paciente o en el caso índice</li> <li>▪ Una alternativa, de uso excepcional, son los aminoglucósidos, como amikacina o estreptomina</li> <li>▪ Excepcionalmente H, R se pueden administrar por vía parenteral (E no está disponible parenteral)</li> <li>▪ En el TDO intermitente en pacientes con difícil cumplimiento diario, se pueden dar 2-3 veces/semana desde la 2.ª semana a los 2 meses. Tres dosis /semana: H: 15 mg/kg/día (máximo 900 mg); R: 10-20 mg/kg/día; Z: 50 mg/kg/día (máximo 2 g)</li> <li>▪ Como alternativa al etambutol en la meningitis TBC se puede administrar etionamida, por su buena penetración en SNC.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Continuación (HR): 4 meses mínimo</b></li> <li>▪ <b>Fase de mantenimiento</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ H: 10 mg/kg/día (máximo 300 mg)</li> <li>▪ R: 15 mg/kg/día (máximo 600 mg)</li> <li>▪ En una dosis diaria, matinal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cuatro meses de continuación en: pulmonar, adenitis, pleuritis, osteoarticular, pericarditis, abdominal, genitourinaria</li> <li>▪ En la meningitis tuberculosa: continuación de 10 meses.</li> <li>▪ Diseminada-miliar: 4-7 meses</li> <li>▪ En la infección por VIH: 7 meses</li> <li>▪ En los casos de resistencia a H o a R se requiere el diseño de combinaciones complejas de fármacos antituberculosos de segunda línea y por ello deben ser atendidos en centros con experiencia</li> <li>▪ Si existen lesiones cavitadas inicialmente y después de 2 meses el esputo permanece positivo: 7 meses</li> <li>▪ TDO: 2-3 días a la semana, 36 dosis, 18 semanas</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fármacos de primera línea: H, R, Z, E y estreptomina</li> <li>▪ El resto son de 2.ª línea: amikacina, cicloserina, capreomicina, kanamicina, ofloxacino, etionamida, ácido paraaminosalicílico, linezolid, etc.</li> </ul>		

<b>Efectos adversos y toxicidad de los fármacos antiTB</b>	
<b>Fármacos</b>	<b>Efectos adversos/Toxicidad</b>
<b>Isoniazida</b>	Hepatitis, polineuropatía periférica y convulsiones, hipersensibilidad
<b>Rifampicina</b>	Intolerancia gastrointestinal (GI), artralgias, síndrome gripal, hepatitis, nefritis intersticial, secreciones anaranjadas, prurito, trombocitopenia, interfiere con anticonceptivos orales
<b>Pirazinamida</b>	Hiperuricemia, hepatitis, intolerancia GI, artralgias, prurito, fotosensibilidad
<b>Etambutol</b>	Neuritis óptica, alteración de la percepción de colores, hipersensibilidad

<b>Estreptomicina</b>	Ototoxicidad, nefritis intersticial, hipersensibilidad
-----------------------	--

Otras medidas terapéuticas
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Aislamiento en enfermo TB.</b> La mayoría de los niños con TB no son contagiosos<sup>2</sup>. Se suspenderá cuando se haya iniciado el tratamiento, el frotis de esputo demuestre una disminución del número de organismos y la tos haya desaparecido. En el hospital es muy importante el aislamiento de la habitación del niño por la posibilidad de que los cuidadores sean fuente de contagio, hasta que se haya descartado enfermedad TB en ellos.</li> <li>▪ Los <b>corticoides</b> 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. Se utilizará prednisona por VO a 1-2 mg/kg/día (máximo 60 mg) durante 4-6 semanas y posterior supresión lenta. En TB meníngea: dexametasona a 0,6 mg/kg/día repartido en 4 dosis (o bien 0,8 mg/kg/día, en 2 dosis) y según evolución, se continuará con prednisona a 2 mg/kg/día con disminución progresiva posterior hasta retirar. Prednisona inicial es una alternativa</li> <li>▪ Asociar <b>piridoxina</b> 15-50 mg/día (máximo 50 mg/día) si lactancia materna exclusiva, vegetarianos, alteraciones nutrición, VIH y adolescentes gestantes por riesgo de neuritis periférica asociada al tratamiento con isoniazida.</li> </ul>

Tratamiento de la infección tuberculosa latente	
De elección	Alternativas
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Isoniacida: 10 mg/kg/día, 9 meses (si mal cumplimiento, inmunodeprimidos o enfermedades crónicas, valorar prolongar siempre hasta 9 meses). Una dosis diaria (máximo 300 mg)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Isoniacida: 10 mg/kg/día, 6 meses, diariamente</li> <li>▪ Isoniazida + rifampicina 3 meses</li> <li>▪ Las pautas intermitentes (Isoniacida: 15 mg/kg/día, 9 meses, 2-3 veces por semana) solo deberían indicarse en problemas de adherencia y siempre bajo TDO</li> <li>▪ En intolerancia a H o exposición a caso de resistencia a la H o sospecha de ésta<sup>11</sup>: rifampicina 15 (rango 10-20) mg/kg/día (máximo 600 mg/día), 4 meses, una vez al día; o en TDO 15 mg/kg/día, 3 veces por semana</li> <li>▪ Si exposición a cepa multirresistente (a H y R): no hay datos con suficiente evidencia en niños, se recomienda derivar a centro especializado.</li> <li>▪ Otras opciones: H+rifapentina semanal (12 semanas en <math>\geq 12</math> años – FDA- no comercializado en España); H+R+P 2 meses.</li> <li>▪ No se recomienda R+P durante 2 meses por aumento del riesgo de hepatotoxicidad.</li> </ul>

Profilaxis primaria o posexposición en niños < 5 años o inmunocomprometidos <sup>12</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Isoniacida 10 (7-15) mg/kg/día, 8-10 semanas (máximo 300mg). La alternativa es Rifampicina a 15 mg/kg/día (máximo 600 mg/día) en caso de cepa resistente a Isoniacida. Se repite a las 8-10 semanas la prueba de la tuberculina, y si:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mantoux &lt;5 mm: suspender isoniacida. Valorar completar tratamiento 9 meses como infección TB latente en niños inmunodeprimidos o &lt; 3 meses con contacto de alto riesgo (contacto no cumplidor, retratamiento)</li> <li>- Mantoux <math>\geq 5</math> mm y nueva radiografía normal: cumplir tratamiento de infección TB latente</li> <li>- Mantoux <math>\geq 5</math> mm y radiografía patológica o sintomatología: iniciar tratamiento de enfermedad TB, tras la obtención de las muestras apropiadas (esputo, jugos gástricos, etc.)</li> </ul> </li> </ul>



(Ver algoritmo más adelante)

### Tratamiento de la TB congénita<sup>13</sup>

- De elección: isoniazida, rifampicina, pirazinamida y un aminoglucósido (por ej. amikacina)

### Tratamiento de la TB durante el embarazo y la lactancia

- Enfermedad tuberculosa: H, R y etambutol los 2 primeros meses. Si se usa pirazinamida<sup>14</sup>, el tratamiento al menos 6 meses; si no, al menos 9 meses. Piridoxina se recomienda siempre en embarazo y lactancia<sup>15</sup>
- Si Mantoux positivo, mujer asintomática, Rx de tórax normal (con protección) y contacto con una persona contagiada: H durante 9 meses. Debería comenzarse después del 1.º trimestre
- La estreptomycinina no se debe utilizar nunca en el embarazo

### Tratamiento-abordaje del recién nacido cuya madre tiene enfermedad TB o infección TB latente

#### Madre con Mantoux (+), asintomática y Rx normal

- No requiere separación ni la realización de ningún estudio o tratamiento. Siempre que el niño esté asintomático

#### Madre con Mantoux (+) y Rx alterada: enfermedad TB

- El niño debería evaluarse para descartar TB congénita, y se debería descartar infección por VIH en la madre
- Madre e hijo deberían separarse hasta que: la madre haya sido evaluada, y ambos, madre e hijo estén recibiendo el tratamiento adecuado que incluya H; la madre debería usar mascarilla hasta que se sepa que no es contagiosa (al menos 2 semanas de tratamiento efectivo). La lactancia materna no está contraindicada, salvo en mastitis tuberculosa. Puede amamantar siempre que la madre haya recibido tratamiento adecuado 2 semanas al menos, la cepa sea sensible y el niño reciba profilaxis antiTB. En otro caso puede ser leche materna en biberón.
- La separación podría ser necesaria en el caso de TB multirresistente, o en el caso de que pudiera existir un mal cumplimiento del tratamiento por parte de la madre. En estos casos valorar la administración de BCG<sup>16</sup> al niño
- Si se excluye TB congénita, administrar H hasta los 3-4 meses y realizar Mantoux e IGRA en el niño: si es (+) y no presenta enfermedad, administrar H 9 meses; si es (-) interrumpir H. Conviene, tras la evaluación inicial, repetir Rx de tórax a los 3 y 6 meses.

### Tratamiento quirúrgico

Se considerará en los siguientes casos:

- Meningoencefalitis TB; si hidrocefalia: derivación ventriculoperitoneal o derivación externa urgente
- Adenopatías tráqueo-bronquiales con compromiso respiratorio
- Formas cavitarias persistentes
- Pleuritis: toracocentesis, tubo de drenaje en caso de fístula/empiema
- Lesiones localizadas en las que la población bacilar es resistente prácticamente a todos los fármacos
- En ciertas formas extrapulmonares: pericarditis constrictiva, abscesos vertebrales, TB osteoarticular con abscesos superficiales accesibles o inestabilidad de la columna, abdominal en estenosis, perforación o fístula
- En las adenopatías periféricas, salvo raras excepciones, debe contraindicarse la cirugía
- La broncoscopia tiene indicación en la ablación de ciertos granulomas endobronquiales. Permite también el examen microbiológico de las secreciones bronquiales. Útil para excluir otras causas

### Definiciones

- **TB multi-resistente (TB MDR):** cepa resistente, al menos, a isoniacida y rifampicina.
- **TB pre- XDR (TB pre-XDR):** TB MDR que, además, es resistente a una fluoroquinolona o a un aminoglucósido, pero no a ambos.
- **TB extremadamente resistente (TB XDR):** TB MDR que, además, es resistente a una fluoroquinolona y a un aminoglucósido de segunda línea.

### Referencias bibliográficas

- Alcaide F. Diagnóstico microbiológico actual de la tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017; 35 (7): 399–402.
- Álvarez-Álvarez C, Otero M, Cabero-Pérez MJ y cols. Descripción de un brote de tuberculosis y utilidad de la ecografía mediastínica. *An Pediatr (Barc).* 2013;79:293-9.
- Baquero-Artigao F, Mellado Peña M J, del Rosal Rabes T, Noguera Julián A, Goncé Mellgren A, de la Calle Fernández- Miranda M, *et al.* Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre tuberculosis en la embarazada y el recién nacido (ii): profilaxis y tratamiento. *An Pediatr (Barc).* 2015; 83(4):286.e1-286.e7. [consultado 24 febrero 2019].
- Bustamante J, Méndez-Echevarría A, Mellado MJ. Tuberculosis. En: Guerrero-Fernández J, Cartón Sánchez AJ, Menéndez Suso JJ, Ruiz Domínguez JA (eds.). *Manual de diagnóstico y terapéutica en pediatría.* Madrid: 6ª edición. Editorial Medica Panamericana, 2018. p. 1613-23.
- Gómez-Pastrana Durán D, Altet Gómez M. Tuberculosis pulmonar. En: Andrés Martín A, Valverde Molina J, (eds.). *Manual de Neumología Pediátrica.* Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Madrid: Ed Panamericana; 2011. p. 229-43.
- Grande Tejada AM, Ruiz-Aragón J, Rodríguez Vega HD, Alfayate Miguélez S, Rivero Calle I. Abordaje de la tuberculosis en la edad pediátrica. *Form Act Pediatr Aten Prim.* 2014; 7(4):176-86.
- Grupo de trabajo Plan Prevención y Control de la Tuberculosis. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, marzo 2019.
- Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar y formas complicadas de tuberculosis pulmonar. *An Pediatr (Barc).* 2008;69:271-8.
- Lopez-Medina EM *et al.* Tuberculosis in a Spanish cohort of children living with HIV: the CHoTiS study (Childhood HIV & TB study). *INT J TUBERC LUNG DIS* 2020; 24(2):000–000.
- Mellado Peña MJ, Méndez-Echevarría A, García Miguel MJ. Tuberculosis. En: Mellado MJ, Calvo C, Rojo P (eds.). *Infectología Pediátrica Básica.* Madrid: Panamericana; 2012. p. 293-301.
- Mellado Peña MJ, Santiago García G, Baquero-Artigao F, *et al.*, y Grupo de Trabajo de Tuberculosis e infección por otras micobacterias de la SEIP. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. *An Pediatr (Barc).* 2018; 88 (1): 52.e1-52. e12.
- Moreno-Pérez D, Andrés-Martín A, Altet Gómez N y cols. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP). *An Pediatr (Barc).* 2010;73:143.e1-143.e14.
- Pearce EC, Woodward JF, Nyandiko WN *et al.* A systematic review of clinical diagnostic systems used in the diagnosis of tuberculosis in children. *AIDS Research Treatment.* 2012. doi:10.1155/2012/401896.
- Rodríguez Valín E, Garrido M, Villarrubia S y cols. Epidemiología de la tuberculosis pediátrica en España, 2005-2009. *Rev Esp Salud Pública.* 2012; 85:49-59.
- Ruiz Jiménez M, Guillén Martín S, Prieto Tato LM, Cacho Calvo JB, Álvarez García A, Soto Sánchez B, *et al.*: Induced sputum versus gastric lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *BMC Infect Dis.* 2013;13:222.
- Santiago B, Baquero-Artigao F, Mejías A, Blázquez D, Jiménez MS, Mellado-Peña, MJ and the EREMITA Study Group. Pediatric Drug-resistant Tuberculosis in Madrid Family Matters. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33:345–350.
- Starke JR, and COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Interferon- $\gamma$  Release Assays for Diagnosis of Tuberculosis Infection and Disease in Children. *Pediatrics.* 2014;134:e1763–e1773.
- World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. [consultado 24 febrero 2019]. Disponible en: [www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/](http://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/)
- World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. [consultado 24 febrero 2019] Disponible en:

Referencias bibliográficas

- [www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
- Recomendaciones para la elaboración y administración de fármacos antituberculosos en niños. Segunda fase del Proyecto Magistral de la Red Española de Estudio de la Tuberculosis Pediátrica (pTBred). An Pediatr (Barc). 2016 Dec;85(6):323.e1-323.e11.
- [Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020](#)

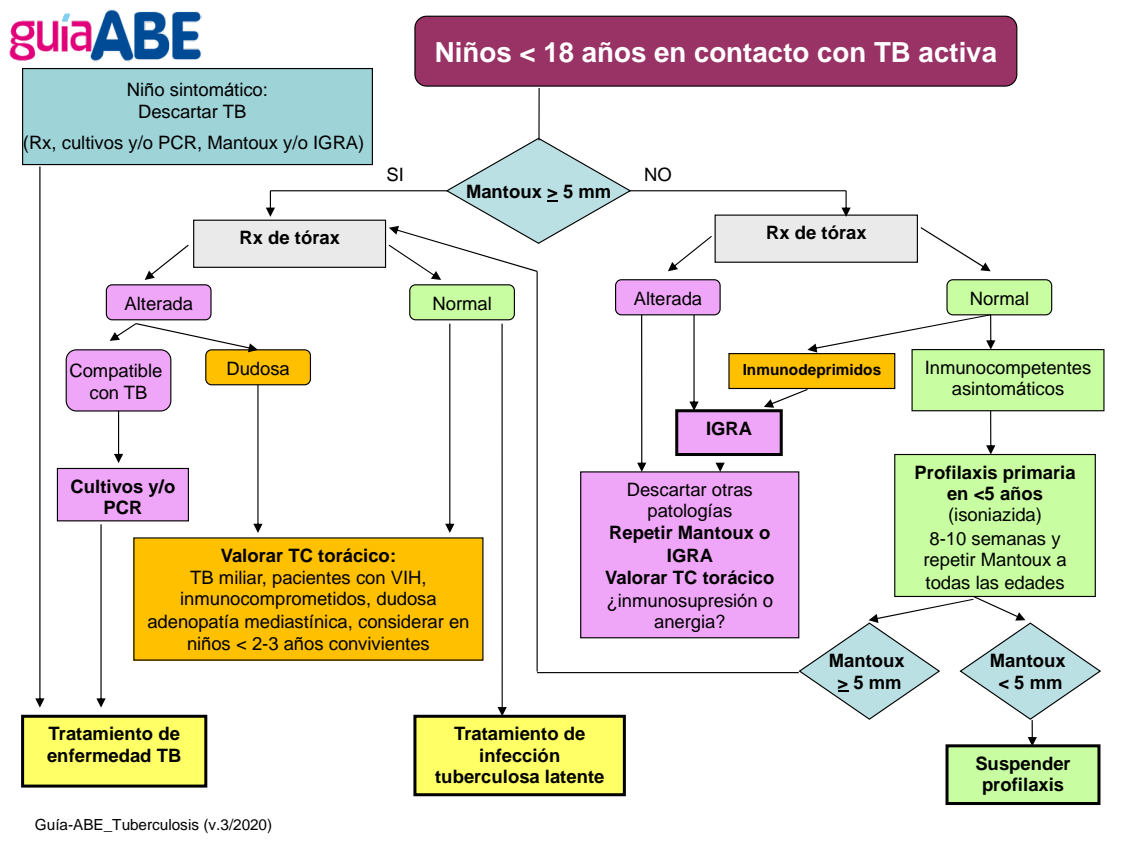
**Abreviaturas:** AAP: American Academy of Pediatrics. ADA: adenosine deaminase activity. BCG: vacuna de Calmette-Guerin. CDC: Centers of Diseases Control and Prevention, USA. E: etambutol. H: isoniácida. IGRA: inmunodiagnóstico por Interferón Gamma -IFN- $\gamma$ - Release Assay (Quantiferon-TB Gold o T-SPOT-TB). IM: vía intramuscular. IV: vía intravenosa. LCR: líquido cefalorraquídeo. PCR: reacción en cadena de la polimerasa. R: rifampicina. Rx: radiografía. TB: tuberculosis. TC: tomografía computerizada. TDO: tratamiento directamente observado. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. VO: vía oral. Z: pirazinamida.

Consulta de medicamentos en Pediatría:

<https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum>

Algoritmo de diagnóstico de la TB

Contacto con paciente con TB activa



## Notas aclaratorias

- <sup>1</sup> Otros factores de riesgo importantes son: infección reciente (últimos 2 años), inmunodeficiencia incluido VIH, tratamiento inmunosupresor como uso prolongado de corticoides o ciertas terapias biológicas.
- <sup>2</sup> Conviene tener al menos una determinación inicial de hemograma y función hepática si se va a prescribir tratamiento farmacológico. Puede haber anemia, leucocitosis y VSG elevada, pero son inespecíficas.
- <sup>3</sup> El aislamiento de la micobacteria, tras obtener la muestra por medio de aspirado de jugo gástrico o de esputo (espontáneo o inducido con aerosol de suero salino al 3%) será por:
  - Métodos directos (tinción): Ziehl-Neelsen. Detecta 60-70% de cultivos positivos. Nuevos métodos de auramina-rodamina tienen una mayor sensibilidad y son más rápidos. Menos del 20% de los niños tienen baciloscopia positiva en esputo o aspirado de jugo gástrico.
  - Cultivo en medio Lowenstein-Jensen, láminas con medios líquidos o medios radiométricos. Estos últimos aumentan en un 20% la rentabilidad de la muestra. Cultivo en medios líquidos dan un resultado más rápido (Middlebrook, 15 días-1 mes). Con 3 aspirados gástricos consecutivos, en ayunas, por la mañana, se consigue un 30-50% de cultivos positivos. Se recogerán 3 muestras de jugo gástrico en días consecutivos (ayunas y sin que el niño se levante de la cama. Se tiende a recoger una muestra de esputo inducido el primer día.
- <sup>4</sup> Actualmente se recomienda realizar siempre estudio de resistencia a tuberculostáticos, excepto en el caso de tenerlo realizado en el contacto. Si hay cepas resistentes a algún fármaco de primera línea, se recomienda un estudio de sensibilidad a fármacos de segunda línea, y estudio genético, aunque no sean multirresistentes.
- <sup>5</sup> Radiología de tórax. Hallazgos: Infiltrados, condensaciones, nódulos, cavitaciones, retracciones fibrosas, calcificaciones, adenopatías y atelectasias segmentarias. No existen signos patognomónicos, pero se debe pensar en la posibilidad de TB pulmonar ante la presencia de adenopatías o la combinación de infiltrados parenquimatosos y cambios mecánicos inducidos por la compresión de la vía aérea por adenopatías. Hasta un 10% de los niños con TB pulmonar confirmada pueden presentar una imagen radiológica convencional normal. Los adolescentes pueden mostrar hallazgos radiológicos de adultos, o bien de niños menores de 10 años de edad.
- <sup>6</sup> Los niños menores de 2 o 3 años merecen una atención especial ya que en ellos el estado de infección latente podría ser más ficticia que real, y es más probable que tengan ya la enfermedad, aunque estén asintomáticos. En este grupo de edad con prueba tuberculínica positiva y radiología normal, algunos autores indican la realización de una TC de tórax, aunque no existe consenso uniforme. Habría que tener en cuenta la radiación que implica la TC, y la necesidad de sedación en muchos casos. Tampoco existe actualmente consenso para definir qué se considera adenopatía (probablemente >1 cm), ni si el tratamiento con 3 fármacos mejoraría la evolución de estos niños dada la baja carga bacilar existente en estos casos. Otras indicaciones de TC pueden verse en otras partes del texto (inmunodeprimidos, complicaciones...).  
  
La ecografía mediastínica también puede ayudar en el diagnóstico de TB mediante la detección de adenopatías (patológicas si son mayores de 10 mm o bien mayores de 5 mm localizados en varios compartimentos); aunque en la actualidad su uso no está incluido en las guías clínicas.
- <sup>7</sup> Seguimiento. Tras el inicio del tratamiento puede observarse un marcado empeoramiento de las manifestaciones radiológicas (y de las manifestaciones clínicas) que podrían explicarse por la reacción de sensibilidad en las primeras 2-10 semanas de la infección. Por ello, si no existe empeoramiento clínico, el primer control radiológico debería realizarse a los 2-3 meses de iniciado el tratamiento. No es necesario que exista una Rx de tórax normal para finalizar el tratamiento, ni controles posteriores salvo que exista un deterioro clínico posterior.
- <sup>8</sup> Meningitis tuberculosa. Es la complicación más grave de la TB, pues puede ser mortal o dejar graves secuelas si no se trata adecuadamente. La máxima incidencia ocurre en menores de 3-4 años. Se suele producir tras primoinfección TB y puede encontrarse afectación pulmonar hasta en un 75% de los casos. Clásicamente al inicio cursa con síntomas insidiosos e inespecíficos. Posteriormente, y de forma progresiva, aparece clínica de meningo-encefalitis: cambio de carácter, síntomas de inicio de hipertensión intracraneal, meningismo, cefalea, irritabilidad, parálisis de pares craneales, convulsiones, alteración del nivel de conciencia, focalidad, etc. Existen 3 estadios.  
  
Hallazgos en el LCR sugestivos: células de 10 a 500, predominio linfocitos (en raras ocasiones predominio de polimorfonucleares inicialmente), hiperproteinorraquia (1-3 g/l), hipoglucorraquia (típico <40 mg/dl; raro <20 mg/dl). ADA elevado (normal hasta 4 U/L). Sospechar TB si LCR aparentemente compatible con infección por virus, pero con glucosa baja o proteínas demasiado altas.
- <sup>9</sup> Tuberculosis en niños infectados por VIH. Suele ser más graves y progresiva, y es más probable que existan lesiones extrapulmonares. La radiología torácica es similar a las de los niños con inmunidad normal, pero hay más tendencia a extensión lobar y cavitación. En pacientes adultos con TB e infección por VIH se debe administrar el tratamiento antirretroviral cuanto antes, dentro de las 8 semanas del inicio de tratamiento antiTB. El momento óptimo depende del recuento de células CD4+: lo antes posible si es <50 células/mcl, y puede retrasarse si es >50 hasta finalizar la fase intensiva del tratamiento antiTB.

- <sup>10</sup> Existe un programa de la Comunidad de Madrid y Cruz Roja para implementar el TDO: tfno 91-479-93-61, extensión 125.
- <sup>11</sup> La mayoría de expertos recomiendan usar H salvo que el aislamiento del caso índice sea resistente a la misma.
- <sup>12</sup> La OMS, la SEIP y la AEP desde 2017 recomiendan la profilaxis en expuestos menores de 5 años de edad, ya no en todos los menores de 18 años como era previamente. En niños inmunocomprometidos probablemente debería realizarse la profilaxis un total de 9 meses independientemente del resultado del Mantoux a las 8-12 semanas. En niños inmunocompetentes de 5 años o más, se repetirá el Mantoux, si es negativo, y no hay datos de que pueda ser un falso negativo, se excluirá infección; y si es positivo, se tratará como una ITBL.
- <sup>13</sup> La TB congénita es rara. Si se sospecha que un recién nacido puede tener TB congénita habría que realizar lo antes posible: Mantoux (normalmente negativo hasta los 3-4 meses) /IGRA, Rx tórax, fondo de ojo, ecografía abdominal y cerebral, punción lumbar y los cultivos apropiados, incluido 3 aspirados gástricos. Independientemente del Mantoux, se debería iniciar tratamiento lo antes posible. Si es posible, habría que analizar la placenta histológicamente y cultivarla para *M. tuberculosis*.
- <sup>14</sup> No se ha establecido la seguridad de la pirazinamida durante el embarazo, aunque muchos expertos la recomiendan, ya que no se ha objetivado daño en el feto en los casos utilizados. H, R y etambutol son relativamente seguras para el feto. Debe evitarse estreptomycinina ya que puede producir ototoxicidad en el feto. H se excreta en la leche, pero no se han descrito efectos adversos en el lactante.
- <sup>15</sup> En España todas las presentaciones de H en la actualidad combinan piridoxina en su presentación.
- <sup>16</sup> Administrar siempre tras comprobar que el Mantoux es negativo (en menores de 2 meses, además que no tienen TB congénita), y son VIH negativos. La vacuna BCG en raras ocasiones puede producir efectos secundarios que normalmente no son importantes, como absceso subcutáneo o adenopatía regional.

Notas: la *Guía ABE* se actualiza periódicamente (al menos cada 2 años). Los autores y editores recomiendan aplicar estas recomendaciones con sentido crítico en función de la experiencia del médico, de los condicionantes de cada paciente y del entorno asistencial concreto; así mismo se aconseja consultar también otras fuentes para minimizar la probabilidad de errores. Texto dirigido exclusivamente a profesionales.

[✉] Comentarios y sugerencias en: [laguiaabe@gmail.com](mailto:laguiaabe@gmail.com)



Con la colaboración de:

