

Abordaje de la tuberculosis en la edad pediátrica

Ana M.^a Grande Tejada

Jesús Ruíz Aragón.

Héctor Daniel Rodríguez Vega

Santiago Alfayate Miguélez

Irene Rivero Calle

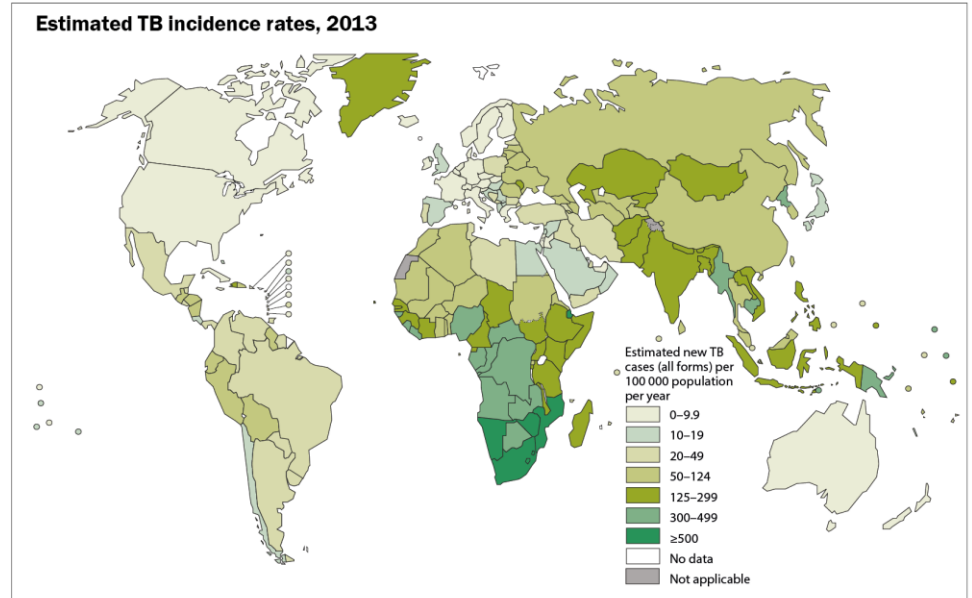
Noviembre 2014

Tuberculosis

- Enfermedad infecciosa, causada por *Mycobacterium tuberculosis*, cuyo aislamiento precisa un periodo de incubación prolongado.
- Se transmite exclusivamente persona-persona a través de la inhalación respiratoria de secreciones con capacidad infectante.
- Es fundamental conocer peculiaridades de la tuberculosis (TB) en la edad pediátrica, ya que esto va a permitir un diagnóstico y tratamiento precoz de los niños.

Epidemiología

- La TB es considerada por la OMS una emergencia global de salud.
- En los últimos años se ha producido un aumento de la incidencia y prevalencia de la TB.
- En España, en 2012, se notificaron 6046 casos de TB, lo que corresponde a una tasa de incidencia de 13,1/100 000 habitantes, 379 casos en menores de 15 años.



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: *Global Tuberculosis Report 2014*. WHO, 2014.



© WHO 2014. All rights reserved.

Clínica

- La presentación clínica de la enfermedad TB es muy variable, desde las formas oligosintomáticas, hasta la afectación grave de las formas diseminadas.
- La forma clínica más frecuente en niños es la pulmonar.
- La manifestación extrapulmonar más frecuente en niños es la ganglionar, siendo en estos casos necesario realizar el diagnóstico diferencial con otras micobacterias (ver tabla a continuación).
- La diseminación hematógena es mucho más frecuente en la edad pediátrica, en torno a un 4% de los niños infectados por debajo de los cinco años desarrollan meningitis tuberculosa o tuberculosis miliar.
- La manifestación extrapulmonar más severa en los niños, al igual que en adultos, es la afectación del sistema nervioso central (SNC).



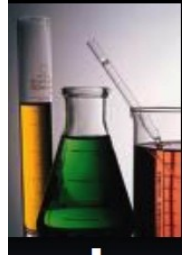
Diagnóstico diferencial de la adenitis tuberculosa

	Adenitis tuberculosa	Adenitis por otras micobacterias
Edad de presentación	> 5 años habitualmente	< 5 años habitualmente
Síntomas acompañantes	Fiebre, síntomas respiratorios, síntomas constitucionales	Generalmente sin otros síntomas acompañantes
Localización	Suele ser bilateral. Cervical posterior, axilar, supraclavicular	Suele ser unilateral. Cervical anterior, submaxilar, preauricular
Rx tórax	Alterada con frecuencia	Siempre normal
Epidemiología	Contacto con TB o zona endémica	No contacto con enfermo TB

TB: tuberculosis; Rx: radiografía.

Diagnóstico de la TB

- Dato epidemiológico de CONTACTO (caso índice).
- Clínica.
- Prueba de la tuberculina (PT).
- Métodos de inmunodiagnóstico (Interferon-gamma Release Assay [IGRA]).
- Obtención de muestras para aislamiento e identificación de *Mycobacterium tuberculosis* (baciloscopia, cultivo, reacción en cadena de la polimerasa [PCR]).
- Radiología (Rx de tórax o tomografía computarizada [TC]).
- Otros exámenes complementarios (hemograma, velocidad de sedimentación globular [VSG], poco específicos).



Clasificación y estadios de TB



	Exposición	Infección	Enfermedad
Contacto	+ ¹	+/- ²	+/- ²
PT/IGRA	-	+	+/- ³
Clínica	-	-	+
Rx de tórax	-	-	+ ⁴
PCR, cultivo M.TBC	No indicado	No indicado	+/- ⁵
Profilaxis/tratamiento	Profilaxis primaria	Profilaxis secundaria	Tratamiento

¹Contacto estrecho reciente (> 4 h) con adulto con TB sospechada o confirmada.

²Con relativa frecuencia no documentamos contacto TB.

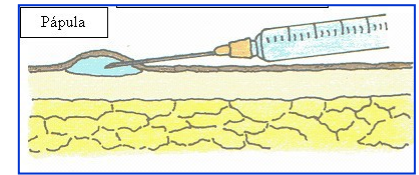
³Podemos encontrar falsos negativos: 5-10% de TB no grave, hasta el 50% de las formas meníngeas y miliares.

⁴Si hay tuberculosis pulmonar.

⁵Obtener PCR para *M. tuberculosis* o cultivo positivo en niños es poco habitual, al ser paucibacilares, por eso el diagnóstico de certeza de TB en edad pediátrica es infrecuente.

IGRA: Interferon-gamma Release Assay; **PCR:** reacción en cadena de la polimerasa; **PT:** prueba de la tuberculina; **Rx:** radiografía; **TB:** tuberculosis.

Indicaciones de la PT



- En los casos de contacto con un individuo con sospecha o certeza de TB activa (estudio de los contactos).
- Si existen hallazgos clínicos o radiológicos sugestivos de enfermedad tuberculosa.
- Población inmigrante o niños adoptados que proceden de países con alta prevalencia.
- Niños viajeros procedentes de zonas endémicas y contacto sustancial con población nativa (recomendable después de diez semanas tras el regreso).
- Previo a la administración de inmunosupresores, corticoides o antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa.

Berti E, Gali L, Venturini E, De Martini M, Chiappini E. Tuberculosis in childhood: a systematic review of national and international guidelines. *BMC Infect Dis.* 2014;14:S3.
Mellado MJ, Méndez Echevarría A, García Miguel MJ. Tuberculosis. *Infectología pediátrica básica. Manejo práctico.* México: Editorial Panamericana; 2012. p. 291-301.
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.

Interpretación de la PT

	La PT se considera positiva si:
Induración \geq 5 mm	<ul style="list-style-type: none"> • Contacto íntimo con caso índice o sospechoso de TB • Sospecha de enfermedad tuberculosa clínica o radiológica • Inmunodepresión (inmunosupresores, VIH...) • Conversión de Mantoux previamente negativa
Induración \geq 10 mm	Cualquier otro caso: incluido niño inmigrante, viajero y cribado de niño sano, independientemente de vacunación con BCG o endemicidad de zona de procedencia

BCG: bacilo Calmette y Guérin; **TB:** tuberculosis; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana.

- Este test puede presentar falsos negativos y falsos positivos. Una PT negativa no excluye el diagnóstico de TB.
- Se recomienda que en los niños vacunados con bacilo de Calmette y Guérin (BCG) menores de tres años se confirme el resultado positivo de la PT con una técnica basada en IGRA. Si la prueba IGRA no está disponible o su resultado es indeterminado, la recomendación sería obviar la BCG. Así mismo, en los niños mayores de tres años directamente se recomienda obviar el antecedente de la vacuna.

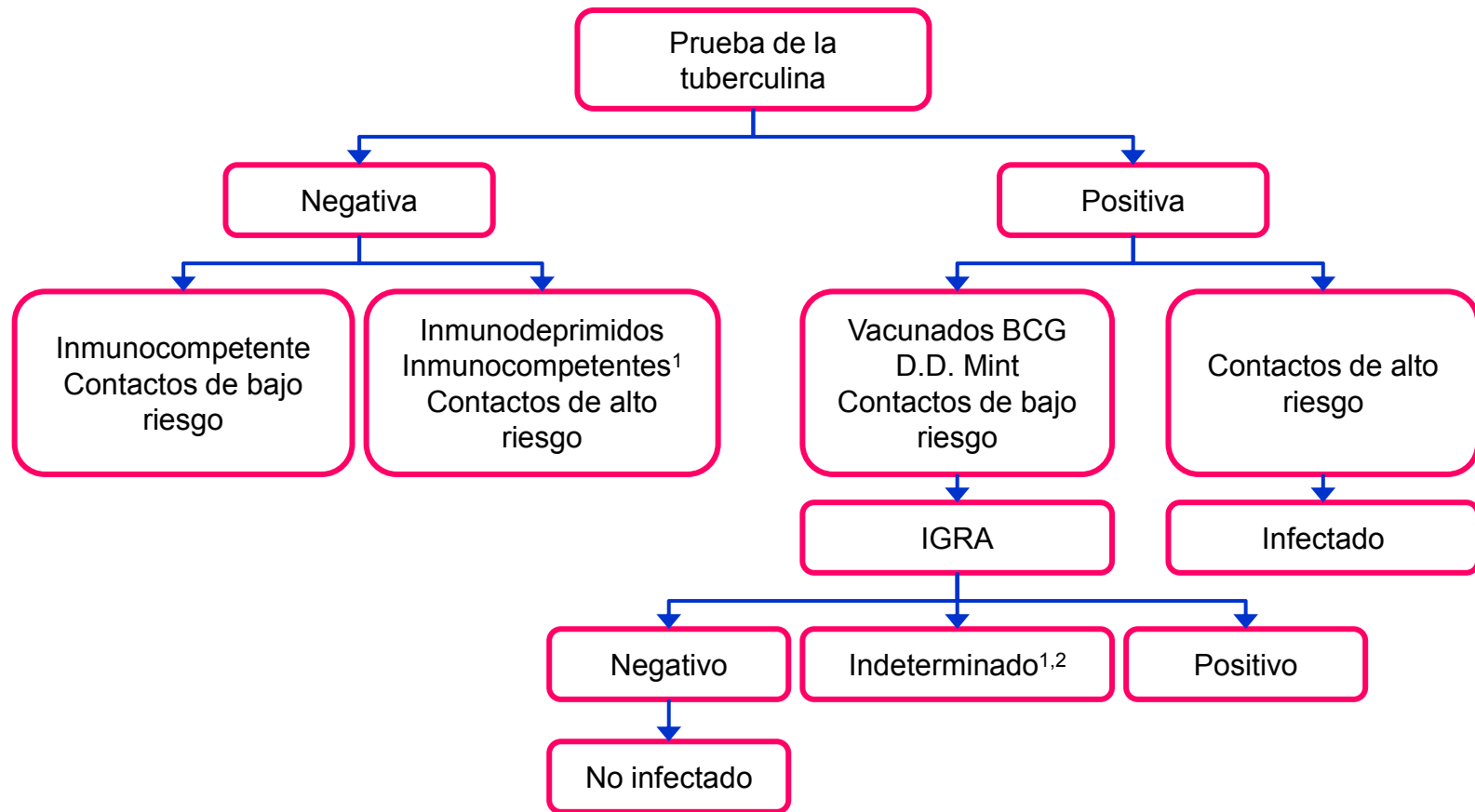
Test IGRA

- Son técnicas *in vitro*.
- Los IGRA, al igual que la PT, nos permiten distinguir entre infección tuberculosa latente (ITBL) y enfermedad. Detectan la producción de interferón gamma (IFN- γ) por leucocitos T sensibilizados frente a MT.
- Actualmente están disponibles las técnicas QuantiFERON-TB-GOLD y T-SPOT.TB.
- Los test IGRA utilizan antígenos más específicos de *M. tuberculosis* que la PT, justificando ello su mayor utilidad en los casos de niños vacunados con BCG y en los que existe sospecha de infección por micobacterias no tuberculosas (MNT) (excepto *M. szulgai*, *M. kansasii*, *M. marinum* y *M. flavescens*, que también presentan los antígenos utilizados en IGRA).
- Otras ventajas de IGRA con respecto a PT son su menor tiempo ventana (alrededor de dos semanas), la confidencialidad del niño, la invariabilidad interlectura y la inexistencia de efecto *booster*.

Estrategias de uso PT, IGRA o ambas

- Uso de una **prueba única**, PT o IGRA.
- Utilizar PT y seguidamente IGRA en **dos pasos escalonados** (especialmente útil en los estudios de contactos y vacunados con BCG).
- La realización **conjunta** de PT e IGRA (estrategia que puede aumentar la sensibilidad diagnóstica hasta un 90%)^{1,11,14,16}.
- En niños inmunodeprimidos, especialmente en linfopénicos, y en niños de corta edad, el T-SPOT.TB podría tener cierta superioridad frente al QFT-GIT^{11,14}.
- La mayoría de las guías recomiendan la realización de PT de elección en menores de cinco años, mientras que en mayores de cinco años, vacunados de BCG y con probabilidad de no acudir a la lectura de PT, las guías suelen recomendar la realización de IGRA de entrada.
- Sin embargo, la **OMS** sigue recomendando PT y no recomienda sustituirlo por IGRA.
- La Sociedad Española de Infectología Pediátrica (**SEIP**) recomienda la realización de IGRA como prueba complementaria para incrementar la especificidad, en los niños vacunados con BCG, en los casos de sospecha clínica de infección por MNT y en el estudio de los contactos función del riesgo de ITLB y de inmunosupresión^{11,14}.

Algoritmo diagnóstico de infección TB (PT/IGRA)



BCG: bacilo Calmette y Guérin;. **D.D:** diagnóstico diferencial.

¹ Evaluar situación clínica.

² Seguimiento estrecho e individualizado.

Peculiaridades en edad pediátrica (1)

Categoría	Adultos	Niños
Transmisión	<p>Alta contagiosidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lesiones cavitarias • Multibacilar • TB pulmonar 	<p>Baja contagiosidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No lesiones cavitarias • Paucibacilar • TB extrapulmonar
Historia natural	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo de progresión: 5-10% • Tiempo entre la infección y la enfermedad generalmente largo (años) 	<p>Riesgo progresión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 1 año: 45% • 1-5 años: 24% • Adolescentes: 15%
Clínica	<ul style="list-style-type: none"> • ITBL a menudo asintomática • Enfermedad signos y síntomas específicos, principalmente TB pulmonar 	<ul style="list-style-type: none"> • ITBL a menudo asintomática • Enfermedad signos y síntomas específicos, a menudo TB extrapulmonar, TB miliar

Obtención de muestras para el aislamiento e identificación de *M. tuberculosis*

- **Lavado gástrico:**
 - Requiere ingreso hospitalario.
 - Ayuno prolongado (7-10 horas).
 - Tres muestras en días consecutivos.
 - Se recomienda obtener al menos 20 ml de contenido gástrico.
- **Esputo:**
 - En ayunas (2-3 h), 3 días consecutivos. No requiere hospitalización.
 - Espontáneo:
 - ✓ Posible en niños colaboradores.
 - Inducido:
 - ✓ Con aerosol de suero salino al 5%, precedido de aerosol de salbutamol. Si no se consigue expectoración espontánea, aspirar secreciones de NF.
- **Baciloscopia** o visión directa BAAR (Ziehl-Neelsen, Auramina).
- **Cultivo medio sólido (Lowestein, 4-6 semanas).**
- **Cultivo medio líquido (Middlebrook, 15 días-1 mes).**
- **PCR** (permite identificar micobacteria y evaluar resistencia de *M. tuberculosis*).



Peculiaridades en edad pediátrica (2)

Categoría	Adultos	Niños
Diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> • Cribado PT o IGRA • Esputos para aislamiento TB • Rx de tórax suele mostrar lesión cavitada 	<ul style="list-style-type: none"> • Cribado PT o IGRA • Aspirado gástrico/esputo inducido • Rx de tórax normal o lesiones inespecíficas (linfadenopatías hiliares, mediastínicas, neumonía, derrame pleural...), lesiones cavitadas posprimarias pueden verse en adolescentes
Profilaxis y tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxis ITBL no siempre necesaria (> 35 años IC, no trabajador sanitario y sin factores de riesgo) • Toxicidad por F tuberculostáticos frecuente • F de 2.ª línea no formalmente aprobados • Combinaciones de F tuberculostáticos disponibles 	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxis ITBL siempre necesaria • Toxicidad por F tuberculostáticos poco común (etambutol seguro) • Algunos F de 2ª línea no formalmente aprobados • Combinaciones de F tuberculostáticos no disponibles

F: fármacos; IC: inmunocompetente; IGRA: Interferon-gamma Release Assay; ITBL: infección tuberculosa latente; PT: prueba de la tuberculina; TB: tuberculosis.

Tratamiento de la tuberculosis

	Fase de inducción (duración)	Fase de mantenimiento (duración)
TB (pleuritis, pulmonar, pericarditis, abdominal, genitourinaria) en inmunocompetentes	H + R + P + E (2 meses)	H + R (4 meses)
TB miliar, osteoarticular	H + R + P + E (2 meses)	H + R (4-7 meses)
Meningitis	H + R + P + E (2 meses)	H + R (10 meses)

E: etambutol; H: isoniacida; P: pirazinamida; R: rifampicina; TB: tuberculosis.

Fármacos tuberculostáticos de primera línea

Fármaco	Régimen diario (dosis máxima)	Régimen trimestral (dosis máxima)	Reacciones adversas
Isoniacida (H) Administrarse con piridoxina (B6)	10 (10-15) mg/kg (300 mg)	20-30 mg/kg (900 mg)	Aumento de transaminasas leve, hepatitis, gastritis, neuropatía periférica, hipersensibilidad
Rifampicina (R)	15 (10-20) mg/kg (600 mg)	10-20 mg/kg (600 mg)	Color anaranjado de secreciones, vómitos, hepatitis, síndrome gripal, trombocitopenia, nefritis intersticial, artralgias
Pirazinamida (Z)	35 (30-40) mg/kg (2 g)	50 mg/kg (2 g)	Hepatitis, hiperuricemia, artralgias, intolerancia gastrointestinal, fotosensibilidad
Etambutol (E)	20 (15-25) mg/kg (2,5 g)	50 mg/kg (2,5 g)	Neuritis óptica, alteración en la percepción de los colores, molestias gastrointestinales, hipersensibilidad

Fármacos antituberculosos de segunda línea

Fármaco	Dosis diaria (dosis máxima)	Efectos adversos
Estreptomicina	20-40 mg/kg (1 g)	Ototoxicidad, nefrotoxicidad
Amikacina Kanamicina Capreomicina	15-30 mg/kg (1 g)	Ototoxicidad y nefrotoxicidad
Etionamida	15-20 mg/kg/d, divididos en 2-3 dosis (1 g)	Ototoxicidad y nefrotoxicidad
Ácido paraminosalicílico	200-300 mg/kg/d, dividido en 2-4 dosis (10 g)	Hepatotoxicidad, intolerancia gastrointestinal e hipersensibilidad
Cicloserina Administrarse junto con piridoxina	10-20 mg/kg, dividido en 2 dosis (1 g)	Psicosis, cambios de la personalidad, convulsiones, exantema
Moxifloxacina	10 mg/kg (400 mg)	Efecto teórico en el crecimiento del cartílago, intolerancia GI, exantema, cefalea, agitación
Levofloxacina	10 mg/kg (1 g)	
Linezolid	10 mg/kg (1,2 g)	Alteraciones GI, neuropatía periférica, trombocitopenia

BCG: bacilo de Calmette y Guérin; **GI:** gastrointestinal; **TB:** tuberculosis; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana.