

GUÍA PRÁCTICA PARA LA
ATENCIÓN DE LA **TUBERCULOSIS**
EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES

SECRETARÍA DE SALUD

Dr. José Ángel Córdova Villalobos
SECRETARIO DE SALUD

Dr. Mauricio Hernández Ávila
SUBSECRETARIO DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN DE LA SALUD

Dra. Maki Esther Ortiz Domínguez
SUBSECRETARIA DE INTEGRACIÓN Y DESARROLLO DEL SECTOR SALUD

Lic. Laura Martínez Ampudia
SUBSECRETARIA DE ADMINISTRACIÓN Y FINANZAS

Lic. Bernardo E. Fernández del Castillo
COORDINADOR GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS Y DERECHOS HUMANOS

Lic. Carlos Amado Olmos Tomasini
DIRECTOR GENERAL DE COMUNICACIÓN SOCIAL

Dr. Romeo Sergio Rodríguez Suárez
TITULAR DE LA COMISIÓN COORDINADORA DE INSTITUTOS NACIONALES DE SALUD Y HOSPITALES DE ALTA ESPECIALIDAD

Lic. Bernardo Emilio Fernández del Castillo
COORDINADOR DE ASUNTOS JURÍDICOS Y DERECHOS HUMANOS

Lic. Carlos Amado Olmos Tomasini
DIRECTOR GENERAL DE COMUNICACIÓN SOCIAL

Dr. Miguel Ángel Lezana Fernández
DIRECTOR GENERAL DEL CENTRO NACIONAL DE PROGRAMAS PREVENTIVOS Y CONTROL DE ENFERMEDADES (CENAPRECE)

Dr. Hugo López-Gatell Ramírez
DIRECTOR GENERAL ADJUNTO DE EPIDEMIOLOGÍA

Dra. Celia Mercedes Alpuche Aranda
DIRECTORA GENERAL ADJUNTA DEL INDRE

Guía Práctica para la Atención de la Tuberculosis en Niños, Niñas y Adolescentes
ISBN: 970-721-334-5

Edición 2011

D.R. © Secretaría de Salud
Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades
Lleja No. 7, Col. Juárez Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06600, México D.F.

El material contenido en este documento se puede reproducir parcial o totalmente por métodos manuales, fotográficos o digitales siempre y cuando se cite la fuente.

Impreso y hecho en México
Printed and made in Mexico

Noviembre de 2011

Esta edición consta de 3,000 ejemplares.

CENAPRECE

Dr. Miguel Ángel Lezana Fernández
DIRECTOR GENERAL DEL CENTRO NACIONAL DE PROGRAMAS PREVENTIVOS
Y CONTROL DE ENFERMEDADES

Dr. Carlos H. Álvarez Lucas
DIRECTOR GENERAL ADJUNTO DE PROGRAMAS PREVENTIVOS

Dr. Hugo López-Gatell Ramírez
DIRECTOR GENERAL ADJUNTO DE EPIDEMIOLOGÍA

Dra. Celia Mercedes Alpuche Aranda
DIRECTORA GENERAL ADJUNTA DEL INDRE

Dr. Martín Castellanos Joya
DIRECTOR DE MICOBACTERIOSIS

Dra. Martha Angélica García Avilés
SUBDIRECTORA DE MICOBACTERIOSIS

ASESORA EXTERNA

Dra. R. Ivonne Orejel Juárez
OPS

GRUPO TÉCNICO

Dra. Lucia Álvarez Hernández
COORDINADORA

Dr. Alejandro Escobar Gutiérrez
INDRE

Lic. Carlos Talancón Espinosa
CENAPRECE

ASOCIACIONES PARTICIPANTES

Asociación Mexicana de Pediatría
Academia Mexicana de Pediatría
Sociedad Mexicana de Pediatría
Asociación de Médicos de Pediatría que Trabajan para el IMSS
Asociación Mexicana de Infectología Pediátrica
Asociación Mexicana de Infectología y Microbiología Clínica, A.C.
Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax
Asociación de Sociedades Médicas de Hospitales Privados de México, A.C.
Sociedad Mexicana de Farmacología
Hospital Star Medica Infantil Privado

INSTITUCIONES PARTICIPANTES

Secretaría de Salud
Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos
Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia
Hospital General de México
Hospital Infantil de México
Hospital Civil de Guadalajara
Instituto Nacional de Pediatría
Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Traumatología Magdalena de las Salinas
Hospital de Pediatría, UMAE, Centro Médico Siglo XXI
Hospital de Infectología Centro Médico “La Raza”
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
Grupo Hospital Ángeles del Pedregal
Centro Nacional de Vacunas

PARTICIPANTES

Dr. Luis Anaya López	Dr. Paris Cerecer Callú
Dr. Manuel Cano Rangel	Dr. Pedro Antonio Martínez Arce
Dr. Miguel Ángel Salazar Lezama	Dr. Ramón Peñaloza Aguilar
Dr. Andrés Hernández	Mc Hiram Olivera Díaz
Dr. José Karam Bechara	Dra. Amalia Esparza García
Dr. Alejandro Escobar Gutiérrez	Dra. Carolina Luna Rojas
Dr. Alfredo Morayta Ramírez	Dra. Gloria Huerta García
Dr. Antonio Luévanos Velázquez	Dra. Lilia Marín Vázquez
Dra. María Silvia Lule Morales	Dra. Ma. Elisa García Gaytán
Dr. Arturo González Delgado	Dra. Margarita Nava Frías
Dr. Rodrigo G. Ojeda Escoto	Dra. Maria De Jesús Hoy
Dr. César Misael Gómez	Dra. Mercedes Macías Parra
Dr. Diego Escamarrán Alonso	Dra. Alejandra Gutiérrez Blanco
Dr. Francisco Javier Flores Murrieta	Dra. Mirna Arano Menéndez
Dr. Gerardo Martínez Aguilar	Dra. Nancy E. Justiniani Cedeño
Dr. Gonzalo Neme Díaz	Dra. Patricia Saltigeral Simentel
Dra. Patricia Saltigeral Simental	Dra. Rita Díaz Ramos
Dr. Humberto Oyarzabal Camacho	Dra. Ruth Saraí Aldana Vergara
Dr. Isaías Orozco Andrade	Dra. Sandra Luz Beltrán Silva
Dr. Jorge Pascual Torres	Dra. Susana Balandrano Campos
Dr. José Antonio Hurtado Montalvo	Lic. Arcelia Avena Peralta
Dr. José G. Martínez Núñez	D.C. Guadalupe García Elorriaga
Dr. José Juan Morales Aguirre	Dra. Olga Martínez
Dra. Noris Pavia Ruiz	Dra. Elizabeth Hernández Alvidrez
Dra. María Elena Yurico Furuya	Dra. Ana Elena Limón

AGRADECIMIENTOS

A los directivos de las instituciones mencionadas por las facilidades otorgadas a cada uno de sus médicos, químicos, maestros, enfermeras y técnicos para la elaboración de cada uno los capítulos.

Muy especialmente al equipo de apoyo técnico y secretarial del Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades.

ÍNDICE

ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS	13
DEFINICIONES	15
INTRODUCCIÓN	19
CAPÍTULO I	
Magnitud y trascendencia	21
1.1 Epidemiología	21
1.2 Riesgo de infección	27
CAPÍTULO II	
Inmunología y patogénesis	29
2.1 Relación hospedero M. tuberculosis	29
CAPÍTULO II	
Primoinfección tuberculosa	33
3.1 Inducción de respuesta inmunológica (prealérgico)	33
3.2 Expresión de la respuesta inmunológica (alérgico)	33
3.3 Curación	33
CAPÍTULO IV	
Prevención y control	37
4.1 Control de enfermos bacilíferos	37
4.2 Vacunación con BCG	38
Aplicación y evolución de la vacunación	40
Eventos temporalmente asociados a la vacunación con BCG	42
Complicaciones más frecuentes de la vacunación	42
Indicaciones	43
Contraindicaciones	44
4.3 Vigilancia epidemiológica	44
Notificación	44
Estudio de contactos	45
CAPÍTULO V	
Tuberculosis latente	49
5.1 Definición	49
5.2 Trascendencia	49
5.3 Diagnóstico	49
5.4 Recomendaciones previas al manejo de tuberculosis latente	50
5.5 Medidas terapéuticas	50
5.6 Recomendaciones durante el manejo de tuberculosis latente	50

Capítulo VI	
Formas clínicas	53
6.1 Tuberculosis pulmonar	53
6.2 Tuberculosis miliar	56
6.3 Tuberculosis ganglionar	57
6.4 Tuberculosis del Sistema Nervioso Central (meningitis)	60
6.5 Tuberculosis renal	63
6.6 Tuberculosis genital	66
6.7 Tuberculosis peritoneal	66
6.8 Tuberculosis osteoarticular	69
Vertebral	69
Cadera	70
Rodilla	71
6.9 Tuberculosis ocular	72
6.10 Tuberculosis en oído	72
6.11 Tuberculosis cutánea	74
Verrugosa	75
Coalicuativa	76
Luposa o lupus vulgar	76
Tuberculoides	77
6.12 Tuberculosis perinatal	77
Congénita	77
Neonatal	79
Capítulo VII	
Coinfección M. tuberculosis-Virus de la inmunodeficiencia humana	81
7.1 Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI)	84
Capítulo VII	
Diagnóstico	85
8.1 Clínico	85
8.2 Epidemiológico	86
8.3 Radiológico	86
8.4 Prueba cutánea de PPD	86
8.5 Diagnóstico por bacteriología	88
Esputo inducido	89
Aspirado gástrico	89
Broncoscopia	90
8.6 Métodos serológicos (ELISA, Western Blot)	94
8.7 Métodos de biología molecular	94
Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	94
Poliformismo en la longitud de fragmentos de restricción (RFLP)	95
PCR-RFLP	95
PCR-Secuenciación	96

ELISPOT	96
8.8 Adenosina Disaminasa (ADA)	96
Capítulo IX	
Tratamiento	99
9.1 Esquemas de tratamiento	100
Fracaso al tratamiento	102
9.2 Fármacorresistencia	103
9.3 Diagnóstico de resistencia a fármacos	103
9.4 Reacciones adversas relacionadas a fármacos antituberculosis	105
9.5 Tratamiento coadyuvante en condiciones especiales	107
Uso de corticoesteroides	107
Uso de piridoxina	108
Trasplante de órgano sólido	108
Otras condiciones de inmunodepresión	109
Coinfección con VIH	110
Insuficiencia renal	112
Insuficiencia hepática	113
9.6 Seguimiento de caso	113
9.7 Criterios de hospitalización	114
9.8 Referencia y contrarreferencia	115
9.9 Indicaciones de cirugía	115
Capítulo X	
Quimioprofilaxis	117
10.1 Esquemas de quimioprofilaxis	118
Lecturas recomendadas	121

ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS

%	Por ciento
°C	Grados centígrados
ADA	Adenosín desaminasa
ADN	Ácido desoxirribonucleico
Am	Amikacina
ARN	Ácido ribonucleico
ARV	Antirretrovirales
BAAR	Bacilos ácido-alcohol resistentes
BCG	Bacilo de Calmette y Guérin (vacuna)
BK	Bacilos de Koch (Baciloscopia)
Cáps.	Cápsulas
CENAPRECE	Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades
Cm	Capreomicina
CMV	Citomegalovirus
COEFAR	Comité Estatal de Fármacorresistencia
Cs	Cicloserina
E	Etambutol
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (del inglés: Enzyme Linked Immunosorbant Assay)
ETAV	Eventos temporalmente asociados a la vacunación
Eto	Etionamida
g	Gramo
h	Hora
H	Isoniazida
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
I. M.	Intramuscular
InDRE	Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos
IP	Inhibidores de proteasa
ISSSTE	Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado
ITRNN	Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucléosidos
Kg	Kilogramo
Km.	Kanamicina
LCR.	Líquido cefalorraquídeo
LNTB	Linfadenitis por micobacterias no tuberculosis
MFR	Multifármacorresistente
Mg	Miligramo
Mm	Milímetro

NOM	Norma Oficial Mexicana
Ofx	Ofloxacino
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PA	Proyección radiográfica póstero-anterior
PAI	Programa Ampliado de Inmunizaciones
PAS	Ácido p-aminosalicílico
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa (del inglés: polymerase chain reaction)
PFH	Prueba de función hepática
PNT	Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis
PPD	Prueba tuberculina / Derivado proteínico purificado (del inglés: Purified Protein Derivative)
Pto	Protionamida
R	Rifampicina
RFLP	Polimorfismo en la longitud del fragmento de restricción (del inglés: Restriction Fragment Length Polymorphism)
S	Streptomina
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SINAVE	Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica
SIRI	Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune
SNC	Sistema Nervioso Central
SUAVE	Sistema Único Automatizado de Vigilancia Epidemiológica
SUIVE	Sistema Único de Información de Vigilancia Epidemiológica
Tab.	Tableta
TACC	Tomografía axial computarizada contrastada
TAES	Tratamiento acortado estrictamente supervisado (parte de la estrategia “Alto a la Tuberculosis”)
TARAA	Tratamiento antirretroviral de alta actividad
TB	Tuberculosis
TBL	Tuberculosis latente
TBM	Tuberculosis meníngea
UFC	Unidades formadoras de colonias
UNIÓN (La)	Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias
UT	Unidades de tuberculina
VEB	Virus Epstein Barr
VHS	Virus herpes simple
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VSG	Velocidad de sedimentación globular
Z	Pirazinamida

DEFINICIONES

- ABANDONO.** La interrupción del tratamiento antituberculosis durante 30 días o más.
- ADA.** Cuantificación de adenosín desaminasa. Enzima presente en líquido peritoneal y pleural, la cual se encuentra elevada en tuberculosis.
- AURAMINA RODAMINA.** Fluorocromo de color verde limón que se utiliza en una técnica de laboratorio para la identificación de micobacterias por microscopia de fluorescencia.
- BACILOSCOPIA.** Técnica de laboratorio para la búsqueda de micobacterias a través de la tinción de Ziehl-Neelsen que permite observar en diferentes muestras clínicas (esputo, lavado gástrico, bronquial, líquido cefalorraquídeo, biopsias, etc.), la presencia de bacilos resistentes a la decoloración con alcohol ácido (bacilos ácido-alcohol resistentes, BAAR) la cual puede ser positiva o negativa.
- BACILOSCOPIA DE CONTROL.** Es la baciloscopia en al menos tres muestras clínicas de pacientes con tratamiento que se realiza mensualmente para evaluar la respuesta.
- BACILOSCOPIA NEGATIVA.** Es el resultado que muestra ausencia de bacilos en la revisión de al menos 100 campos del frotis de aspirado bronquial, expectoración inducida, lavado gástrico o cualquier otra muestra clínica.
- CASO DE TUBERCULOSIS CONFIRMADO.** Toda persona con cuadro clínico compatible con tuberculosis que cumpla además cualquiera de los siguientes criterios:
1. Respuesta favorable al tratamiento antituberculosis.
 2. Con antecedente epidemiológico de convivencia con un caso bacilífero.
 3. Reactor positivo al **PPD**, con o sin antecedente de vacunación con BCG.
 4. Resultado positivo en la baciloscopia.
 5. Aislamiento de micobacteria por cultivo.
 6. Detección de genes de micobacterias por métodos de biología molecular (reacción en cadena de la polimerasa (PCR), amplificación de ARN.
 7. Lesiones histopatológicas (biopsia, autopsia) compatibles con tuberculosis.
 8. Estudios de gabinete:
- Tuberculosis pulmonar:* radiografía de tórax PA y lateral con imagen de síndrome del lóbulo medio, ensanchamiento mediastinal o miliar.
- Tuberculosis meníngea:* tomografía axial computarizada contrastada (TACC) de cráneo, con imagen de aracnoiditis, radiografía de cráneo con datos de hipertensión endocraneana, acompañado de un examen citoquímico de líquido cefalorraquídeo con resultados compatibles de tuberculosis.

Tuberculosis renal: urografía excretora con imagen compatible de ureteros rígidos.

Tuberculosis de columna vertebral: radiografía de columna vertebral anteroposterior y lateral con destrucción de las vértebras dorsolumbares y rotoxifoescoliosis (Mal de Pott).

Tuberculosis peritoneal: ultrasonido o tomografía axial computarizada con imagen compatible con hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis e imágenes compatibles con tabicaciones.

CASO NUEVO DE TUBERCULOSIS. Persona enferma de tuberculosis que se identifica y notifica por primera vez.

CONTACTO. Persona que intra o extradomicilio está en relación directa con un enfermo de tuberculosis, sea o no bacilífero.

CONTACTO CASUAL EXTRADOMICILIARIO. Individuo que estuvo en contacto con un enfermo de tuberculosis.

CONTACTO DOMICILIARIO. Individuo que mantiene convivencia íntima y prolongada en el mismo sitio del caso: hogar, asilo, cárcel, estancia, albergue, cuartel militar, etcétera.

CONTRARREFERENCIA. Es el proceso de comunicación entre el personal de salud de una unidad de segundo o tercer nivel de atención a una de primer nivel, para llevar a cabo el seguimiento adecuado del tratamiento y evolución del paciente.

CONVERSIÓN AL PPD. Presencia de reacción positiva al PPD en un sujeto que previamente había sido negativo.

CURACIÓN. Es la remisión clínica, microbiológica y radiográfica de un paciente que ha completado el tratamiento.

DEFUNCIÓN POR TUBERCULOSIS. Muerte atribuida a todos los acontecimientos que desencadena la tuberculosis.

DESNUTRICIÓN. Estado patológico sistémico y potencialmente reversible que se genera por el aporte insuficiente de nutrimentos o por una alteración de su utilización. Se manifiesta por un peso y talla por abajo del ideal para la edad.

DIARREA CRÓNICA. Presencia de evacuaciones disminuidas de consistencia, incremento en la cantidad de líquido o aumento en el número en relación al patrón habitual en un lapso mayor de quince días.

ESTUDIO DE CONTACTOS. Acciones que tienen como objetivo la identificación de personas infectadas o enfermas de tuberculosis que conviven o han convivido al menos en los últimos cinco años con enfermos.

FÁRMACORRESISTENCIA. Es la evidencia microbiológica en un aislado del complejo *M. tuberculosis* de la falta de sensibilidad a uno o varios fármacos antituberculosis.

FRACASO AL TRATAMIENTO. En un paciente con tuberculosis, es la persistencia de los signos y síntomas o de baciloscopias positivas.

INFECCIÓN POR MICOBACTERIAS. Véase Tuberculosis latente.

INMUNOCOMPETENCIA. Estado del Sistema Inmunológico de un sujeto que le permite responder adecuadamente ante un proceso infeccioso.

INMUNODEFICIENCIA. Condición anormal en la que el Sistema Inmunológico de un individuo se encuentra funcionalmente alterado, cualitativa o cuantitativamente, lo que le impide resolver procesos infecciosos.

INMUNOSUPRESIÓN. Condición de inmunodeficiencia que resulta de la radioterapia o de la quimioterapia con fármacos como esteroides, entre otros.

PESO ESTACIONARIO. Falta de incremento de peso del esperado por edad.

PROFILAXIA PRIMARIA. La administración de isoniazida en niños sin evidencia de enfermedad y no reactivos al PPD, en contacto con enfermos de tuberculosis.

PROFILAXIA SECUNDARIA. La administración de isoniazida en niños reactivos al PPD y sin evidencia de enfermedad, en contacto con enfermos de tuberculosis.

PRUEBA DE SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA. Procedimiento de laboratorio que permite detectar si el crecimiento de una bacteria es inhibido por un fármaco o no.

RECAÍDA. Es la clasificación que se da al niño que presenta nuevamente signos y síntomas, acompañados de hallazgos radiológicos y microbiológicos positivos, en pacientes que terminaron el tratamiento y curado (tuberculosis posprimaria o de reinfección).

REFERENCIA. Es el proceso de comunicación entre el personal de salud de una unidad de primer nivel de atención a una de segundo o tercero, para el estudio y diagnóstico de un paciente. (Esta no es una clasificación operativa para el paciente.)

REINGRESO. Es la clasificación que se da al niño con tuberculosis que reinicia el tratamiento después de haberlo abandonado.

RETRATAMIENTO PRIMARIO. Al esquema de tratamiento que se instituye a los pacientes con recaída, fracaso o abandono de un tratamiento primario y comprende la administración de cinco fármacos de primera línea durante dos meses, un mes con cuatro fármacos y seis meses con dos fármacos.

TARAA. Tratamiento antirretroviral altamente activo que se define como aquel que contiene un inhibidor de proteasa (ritonavir, por ejemplo) o un análogo no nucleósido (efavirenz, por ejemplo), cualquiera de estos asociado a dos análogos nucleósidos de la transcriptasas reversa.

TRASLADO. Proceso de enviar al paciente a otra unidad de salud para tratamiento y seguimiento.

TRATAMIENTO ESTANDARIZADO. Esquema terapéutico que se instituye a los niños con fracaso a un esquema de retratamiento primario o con tuberculosis multifármacorresistente y ha sido avalado por el Subcomité Clínico Estatal.

TRATAMIENTO Estrictamente Supervisado. Esquema terapéutico que administra el familiar previamente capacitado y supervisado por el personal de salud, que debe confirmar la ingesta y deglución del fármaco para garantizar el cumplimiento del tratamiento.

TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO. Esquema terapéutico que se instituye a un enfermo con tuberculosis mutifármacorresistente multitratado o con fracaso a un esquema estandarizado, fundamentado en el resultado del estudio de sensibilidad antimicrobiana, que comprende la administración con fármacos de segunda línea definida por el Subcomité Clínico Estatal.

TUBERCULOSIS. Enfermedad infecciosa, subaguda o crónica, causada por bacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis* *M. pinnipedii*, *M. canettii*, *M. microti* y *M. africanum*), que se transmite del enfermo bacilífero al sujeto sano por inhalación de material infectante o se adquiere por ingestión de leche contaminada de bovinos enfermos.

TUBERCULOSIS LATENTE. Es la infección por *M. tuberculosis* en pacientes que no presentan manifestaciones clínicas ni radiológicas y que sólo se demuestra por la reacción positiva al **PPD**.

TUBERCULOSIS MULTIFÁRMACORRESISTENTE. Es la tuberculosis donde la micobacteria no es sensible a la acción al menos de isoniazida y rifampicina en forma simultánea.

ZIEHL-NEELSEN. Técnica de tinción para la observación de bacilos ácido alcohol-resistentes.

INTRODUCCIÓN

Esta nueva edición de la Guía práctica para la atención de la tuberculosis en niños, niñas y adolescentes responde y es parte de la iniciativa “*Alto a la Tuberculosis México*”. Por lo mismo, ha sido una prioridad de las políticas de salud de México diseñar modelos de atención mediante la práctica médica sustentada en evidencias, hecho que, desde luego, incrementa el acierto en la toma de decisiones.

Para ello, un grupo colegiado de pediatras y especialistas en tuberculosis se dio a la tarea en noviembre de 2007 de emprender una revisión de la Guía anterior con el fin de poner al día nuevas prácticas de detección, atención, control y curación de la población afectada o bien que está en riesgo de enfermar. Así, las bases científicas más actuales que se presentan están consensuadas, mediante un sinnúmero de horas de análisis y discusión, por dicho grupo colegiado.

Es importante destacar que hoy por hoy la población menor de 18 años afectada por tuberculosis representa aproximadamente 10 por ciento de los registros en México. La pulmonar, es la forma de tuberculosis más frecuente, seguida de la ganglionar, aunque las formas graves como la miliar y meníngea siguen presentándose. De ahí que la dirección del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis (PNT) de México no sólo se enfoque a la atención de los mayores de quince años, en tanto representan el grupo de edad más afectado, sino que destina también esfuerzos en el diseño de estrategias de atención oportunas para disminuir el riesgo de que la infancia mexicana enferme y muera por esta causa.

La presente edición, a través de sus diez capítulos, sustentados en una amplia bibliografía, busca poner sobre la mesa las últimas recomendaciones nacionales e internacionales para el control de la tuberculosis, así como novedosos métodos en cuanto a detección, diagnóstico y tratamiento de pacientes pediátricos afectados por esta enfermedad hasta llevarlos a la curación.

Por último, el beneficio adicional que la Guía aporta es que puede ser utilizada en la capacitación para la comunidad académica como texto o como un documento de consulta rápida en materia de tuberculosis en niños, ya que sus capítulos, aunque forman un todo, se pueden leer de manera independiente.

Visión puesta en un mismo blanco, autoridades nacionales, organismos internacionales, personal de salud en general y de laboratorio, no cejamos en un mismo esfuerzo: alcanzar un *¡México libre de tuberculosis!*

CAPÍTULO I

MAGNITUD Y TRASCENDENCIA

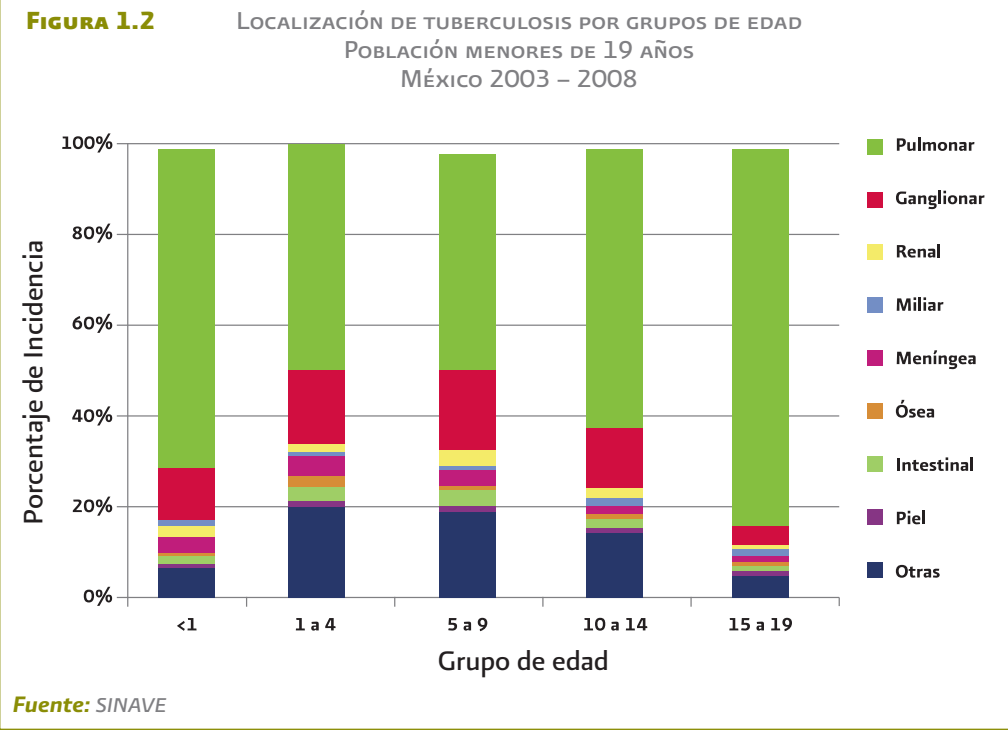
1.1 EPIDEMIOLOGÍA

La proporción de niños en riesgo de infección y enfermedad depende del tiempo de exposición, por lo que la atención y diagnóstico oportunos de ambientes bacilíferos es trascendental en el control de la tuberculosis en niños.

El riesgo de desarrollar la enfermedad varía en función de la edad, siendo más alta en mayores de diez años, mientras que la presentación de las formas graves predomina en menores de cinco años **(FIGURAS 1.1 y 1.2)**.

La presencia de un caso de tuberculosis en niños o adolescentes es un evento centinela que indica que la cadena de transmisión está activa y existe un ambiente bacilífero no detectado por los servicios de salud.





A diferencia de la tuberculosis en el adulto, en los niños las formas clínicas generalmente son paucibacilares, con menor riesgo de transmisión de la enfermedad. Tal vez ello explique la poca atención que se ha brindado a la epidemiología de la tuberculosis pediátrica en la literatura internacional; sin embargo, la importancia epidemiológica de un caso de tuberculosis infantil estriba en la existencia de un ambiente bacilífero no detectado por los servicios de salud, y es un indicador centinela de que la cadena de transmisión está activa. Recordemos que el objetivo del estudio epidemiológico es localizar la fuente de infección, que comúnmente es un adulto conviviente.

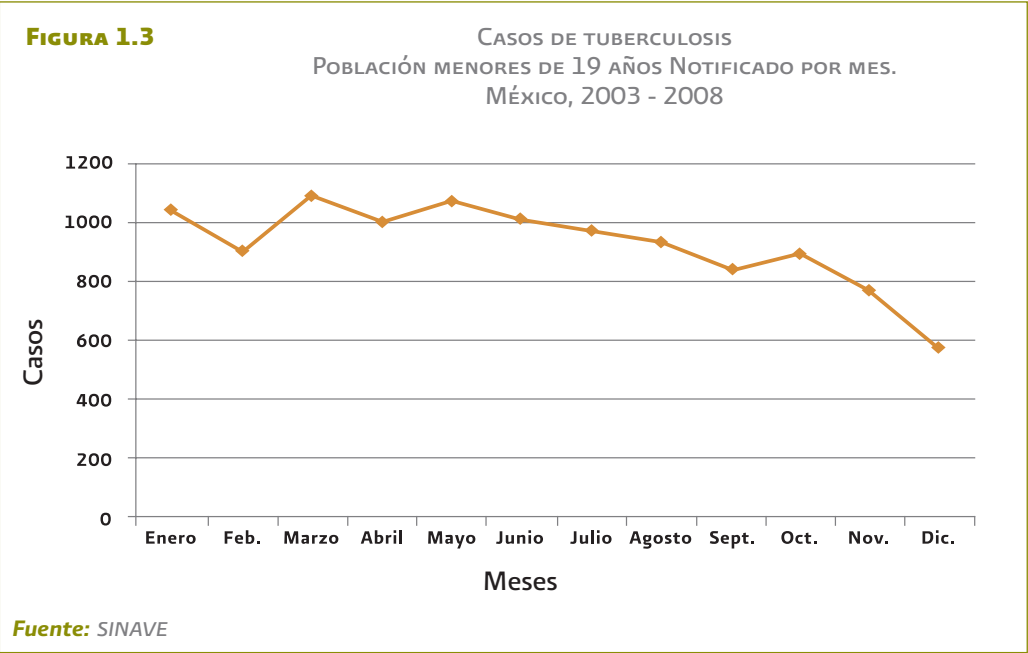
Desde que se descubrió y reportó el bacilo de la tuberculosis como agente causal, se dio un avance significativo en el estudio y tratamiento de la enfermedad, predominando el componente microbiológico. Si bien el bacilo es causa necesaria, no es suficiente para el desarrollo de la misma, puesto que más de 90% de los infectados mantiene la infección latente durante toda su vida y, dadas algunas condiciones del huésped o del contexto, la infección pasa de una etapa latente al desarrollo de la enfermedad en cualesquiera de sus formas clínicas.

Las condiciones del huésped y del contexto asociadas a la tuberculosis son comunes a otras enfermedades infecciosas y parasitarias; la desnutrición, entre otros estigmas de la pobreza y la marginación, que a su vez son efectos de la desigualdad social imperante, explican la endemia de tuberculosis en regiones marginadas. Por otro lado, sobresalen condiciones de inmunodepresión propias de enfermedades crónicas (diabetes mellitus) o emergentes (VIH/SIDA) o por ingesta de medicamentos inmunosupresores que explica la presencia de la tuberculosis en estratos de población no marginados.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en el mundo la tuberculosis en el niño representa de 5 a 30% de todos los casos de tuberculosis y señala que, en regiones con incidencia mayor a 15% del total de casos, es una característica del pobre control de la tuberculosis.

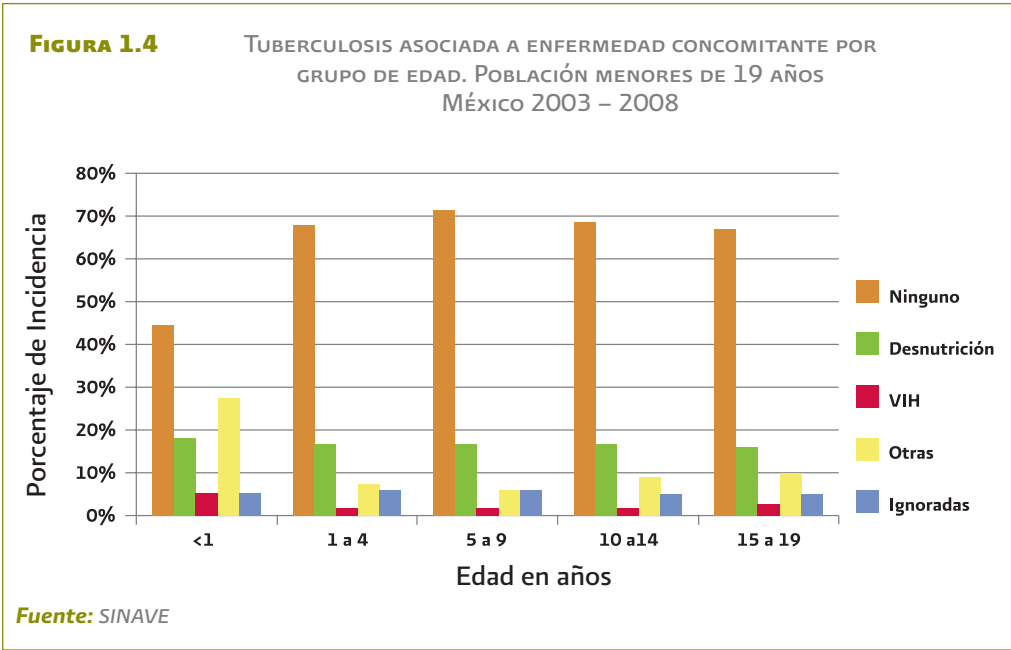
Se estima que de los nueve millones de casos nuevos de tuberculosis que se reportan cada año en el mundo, un millón trescientos mil son menores de 15 años de edad. De la misma manera, de las tres millones de muertes que se registran anualmente, 450 000 son niños. Además, una gran parte del severo impacto que el VIH está teniendo sobre los países con escasos recursos económicos, afecta a los niños, que tienen que soportar la elevada transmisión vertical que existe en esas zonas.

En México, la notificación de tuberculosis es de carácter obligatorio y existe un sistema de registro nominal computarizado (SINAVE-TB). Sin embargo, se observan variaciones de 48 a 88 casos notificados por mes y es consistente el descenso de casos notificados en el segundo semestre de los años analizados, lo que invita a fortalecer las acciones de búsqueda, diagnóstico y notificación de casos para ese periodo. Los datos que a continuación se describen son contribución de todos aquellos que notificaron cada uno de los 11 040 casos acumulados desde el año 2003 a 2008 (**FIGURA 1.3**).

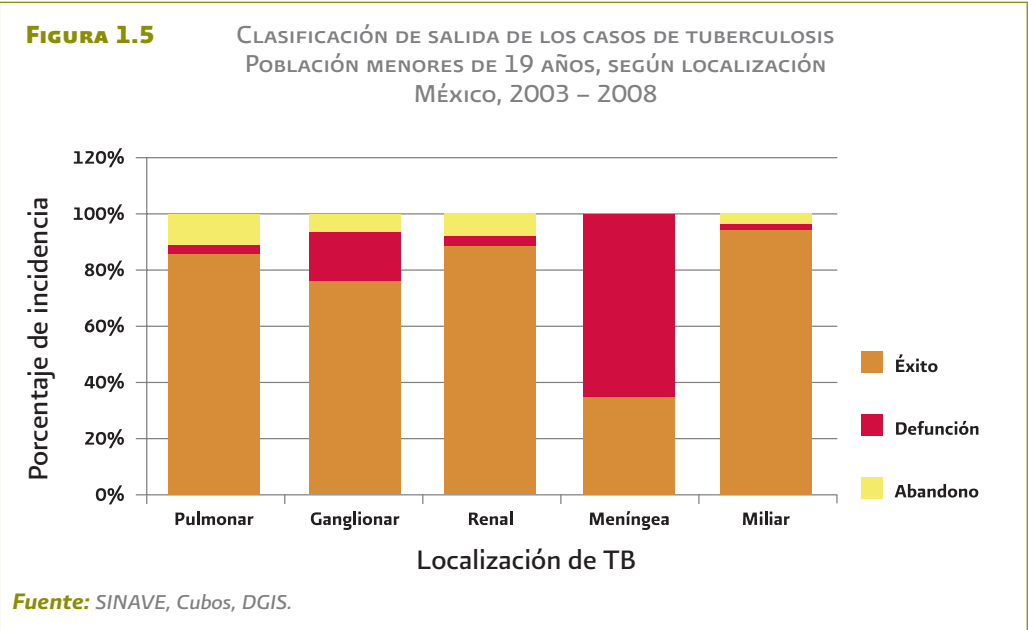


La tuberculosis infantil representa 10% del total de casos reportados, las formas clínicas más frecuentes son: pulmonar, ganglionar, renal y meníngea (**VÉASE LA FIGURA 1.2**). La tasa global es de 3.7 por 100 000 con variaciones significativas por grupo de edad (de 0.8 a 7.5) y es discretamente mayor en el género masculino (4.0:3.4). La edad media fue de 12.3±5.5 años.

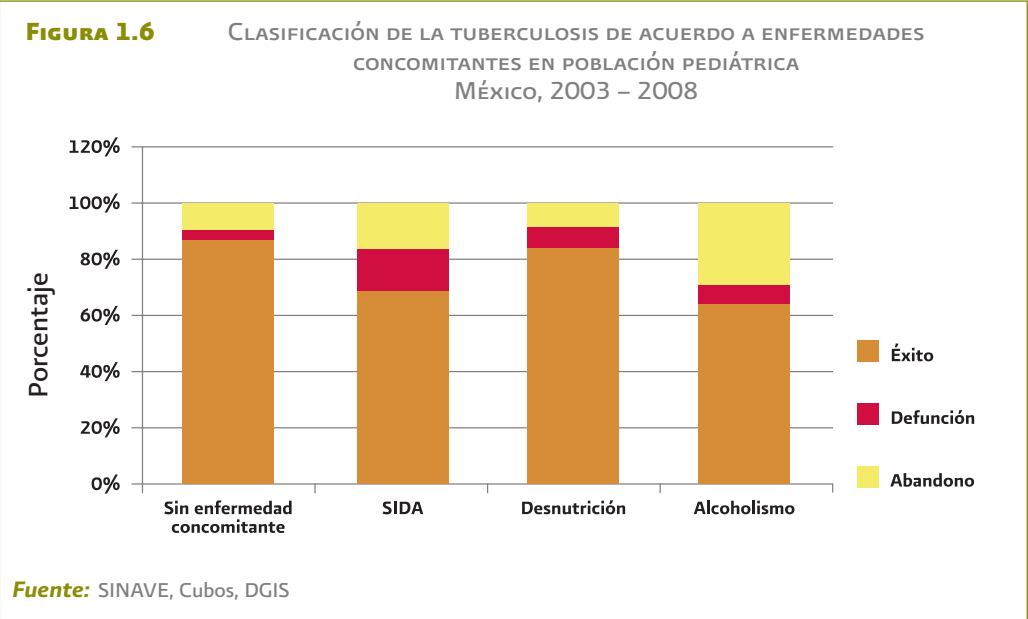
Del total de casos notificados, 17.2% se asoció a desnutrición, 2.0% a SIDA y 1.7% a diabetes mellitus; en 68.1% de los casos no se asoció con otra enfermedad concomitante. Estas proporciones varían de acuerdo al grupo de edad; sobresale en los menores de un año la desnutrición como la patología más importante asociada a tuberculosis (**FIGURA 1.4**).



Aproximadamente 85% de los pacientes que ingresan al tratamiento curan, 2.1% muere y el restante 11.5% se registra como fracasos, abandonos de tratamiento o traslados. Estas proporciones varían de acuerdo con la localización de la tuberculosis (**FIGURA 1.5**).



El éxito del tratamiento se asocia con el tipo de enfermedad concomitante, pues 83.5% de los casos que curan no tienen comorbilidad, en tanto de las 202 defunciones registradas en el periodo estudiado (2003-2008) se observa que 48% se asoció a otras enfermedades (**FIGURA 1.6**), entre las que sobresale la desnutrición (51%) y el SIDA (12%). La edad promedio de las defunciones en la población menor de 19 años es de 11±6.7 años, lo que representan poco más de 10 000 años de vida y más de 6 500 años de vida productiva perdidos.



De las 204 defunciones registradas en dicho periodo, 65% de ellas ocurre en los dos primeros meses del tratamiento, lo que se traduce en que la oportunidad del diagnóstico y el tratamiento influyen directamente en el pronóstico. La tasa ajustada por grupo de edad pone de manifiesto el incremento en algunos grupos de esta variable epidemiológica en la población pediátrica (**FIGURA 1.7**). Los diagnósticos y tratamientos tardíos son un problema que amerita acciones inmediatas de capacitación.



Los estados con las tasas más altas de tuberculosis en la población pediátrica son: Baja California (18.5); Guerrero (8.5); Nuevo León (7.7); Tamaulipas (8.5); Veracruz (5.8); Chiapas (7.5) y Chihuahua (7.7). Recordemos que la tasa nacional es de 4.62 casos por cada 100 000 menores de 19 años.

1.2 RIESGO DE INFECCIÓN

El riesgo de desarrollar la enfermedad depende principalmente de dos factores:

Exposición prolongada con gotas infectantes:
El mejor ejemplo es una madre bacilífera que amamanta al infante.

El hacinamiento en viviendas y dormitorios mal ventilados y mala iluminación es otro ejemplo de exposición prolongada.

Servidores públicos y privados enfermos bacilíferos frecuentemente suelen ser contactos de los niños, como es el caso de maestros en el salón de clases, trabajadores de la salud, médicos, enfermeras, parteras y otros, el chofer del autobús y, muy importante, las trabajadoras domésticas en contacto con los niños.

Susceptibilidad a la infección
El riesgo de presentar la enfermedad está presente a cualquier edad. Sin embargo, por el solo hecho de ser niño o niña, este grupo se transforma en el de mayor vulnerabilidad, además de que influyen factores familiares y de rezago social. Por ejemplo, es máximo en los niños menores de tres años, más bajo en las etapas ulteriores a la niñez y de nuevo alto en los adolescentes.

Los niños inmunocomprometidos a consecuencia de bajo peso, desnutrición o VIH tienen mayor susceptibilidad a la infección y mayor probabilidad de desarrollar las formas graves y fatales de la enfermedad. El periodo más peligroso para que se presente la enfermedad clínica comprende los primeros 6 a 12 meses después de la infección.

CAPÍTULO II

INMUNOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

RELACIÓN HOSPEDERO-MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

El agente.

Mycobacterium tuberculosis es una bacteria Gram positiva, aerobia, inmóvil y no esporulada. Pertenece al orden Actinomycetales y a la familia Mycobacteriaceae. Comprende un grupo de especies muy relacionadas genéticamente conocidas como el “complejo *M. tuberculosis*” que, además de *M. tuberculosis*, incluye a *M. bovis*, *M. pinnipedii*, *M. microti*, *M. canetii* y *M. africanum*. Su multiplicación es muy lenta (se divide alrededor de cada 15 a 25 horas) y ante condiciones adversas puede entrar en latencia y retrasar su multiplicación desde algunos días hasta varios años. Tiene una pared celular recubierta por una capa lipídica muy compleja y abundante que le confiere una gran resistencia al frío, la congelación, la desecación y la característica de combinarse químicamente y con calor con el colorante fucsina ácida. Cuando estas bacterias son teñidas en tales condiciones (técnica de Ziehl-Neelsen), resisten la decoloración con alcohol ácido, de allí el nombre de bacilos ácido-alcohol resistentes o BAAR. En su composición, la pared de *M. tuberculosis* es compleja y cuenta con la péptidoglicana, glicolípidos diversos como la lipoarabinomanana (LAM), múltiples ácidos micólicos, etc. Estas moléculas son inmunológicamente importantes, ya que su estructura es muy diferentes a la de sus hospederos, corresponden a patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs, por sus siglas en inglés) y son las que inducen respuestas innatas. Como antígenos inductores de respuestas adaptativas, hay dos moléculas que pueden considerarse específicas de la micobacteria: ESAT-6 y CFP-10.

Transmisión.

La tuberculosis se transmite de humano a humano a partir de pacientes que tengan activa la infección pulmonar y no por casos de tuberculosis latente o extrapulmonar. Esto ocurre por medio de aerosoles de diámetro entre 0,5 a 5 µm, expelidas por el paciente bacilífero con la tos, estornudo, durante el habla, etc. La transmisión aérea es muy eficiente por lo que la dosis infectante puede ser considerablemente baja y la inhalación de una sola bacteria ser causa de una infección. Desde luego, la probabilidad de transmisión aumenta con el número de partículas expelidas y la duración de la exposición, por lo que el contacto frecuente, prolongado o intenso incrementa el riesgo. Se estima que un paciente con tuberculosis pulmonar activa sin tratamiento puede infectar anualmente entre 10 y 15 personas. Otros factores de riesgo incluyen la inmunodeficiencia primaria o secundaria (malnutrición,

diabetes, quimioterapia, sida, etc.) o en trabajadores de la salud mediante el contacto frecuente con pacientes. *M. bovis* puede transmitirse a partir de vacas infectadas al ingerir leche no pasteurizada. Los otros miembros del complejo son poco importantes como agentes infecciones en el humano, no así otras especies del género (micobacterias no-tuberculosis) que por su resistencia constitutiva a la farmacoterapia convencional para la tuberculosis, pueden representar un serio problema de salud en pacientes inmunodeprimidos.

Infección e inmunidad.

Las micobacterias rebasan fácilmente las barreras naturales de las vías respiratorias y pronto alcanzan los alvéolos pulmonares. La presencia de *M. tuberculosis* induce localmente una respuesta innata, inespecífica y muy temprana dada por sus PAMP, seguida de una respuesta adaptativa, específica y con memoria, generada por sus antígenos. Los síntomas generales de la tuberculosis, así como las lesiones pulmonares y extrapulmonares asociadas son causados primordialmente por la respuesta inflamatoria tisular ante la presencia del bacilo, más que por la actividad de algún factor patogénico de origen micobacteriano.

La respuesta innata favorece que las micobacterias sean fácilmente fagocitadas por los macrófagos alveolares residentes que, al no ser capaces de controlar la infección, retienen a las micobacterias en su interior y permiten su multiplicación (infección intracelular). Los macrófagos infectados secretan citocinas (principalmente factor de necrosis tumoral alfa [TNF- α], interleucina [IL]-6) que provocan la aparición de signos y síntomas generalizados (fiebre, astenia, sudoración nocturna, caquexia) e inician los fenómenos inflamatorios asociados a la infección. Las quimiocinas IL-8 (CXCL-8), MCP-1 (CCL-2) y RANTES (CCL-5) reclutan células inflamatorias al sitio de la infección.

La inducción de una *respuesta adaptativa celular* (mediada por linfocitos T) permite que se pueda controlar la infección tuberculosa. Las células dendríticas de la mucosa respiratoria capturan a las moléculas antigénicas micobacterianas, las procesan y las presentan a células T en moléculas clase I y II. Las células dendríticas son las más importantes como presentadoras de antígeno, en especial en respuestas primarias y, aunque también los macrófagos pueden llevar a cabo esta función, lo hacen principalmente en las respuestas secundarias. Las células T CD4+ activadas y bajo la influencia de IL-12, producida por células dendríticas y macrófagos, generan clones de células Th1 que producen interferón gamma (IFN- γ). Esta citocina es la que activa a los macrófagos y los pone en condiciones para que puedan matar y digerir a los bacilos que los infectan. En la protección antituberculosis también se reconoce la participación de células CD8+, que son citotóxicas y matan macrófagos infectados, y de otras células de mucosa como las Th y las Th-17. Este importante papel de la respuesta celular explica que cuando se encuentra alterada, sea por causas primarias o secundarias, la infección progresa indefinidamente y da lugar a la *tuberculosis activa*, que primordialmente

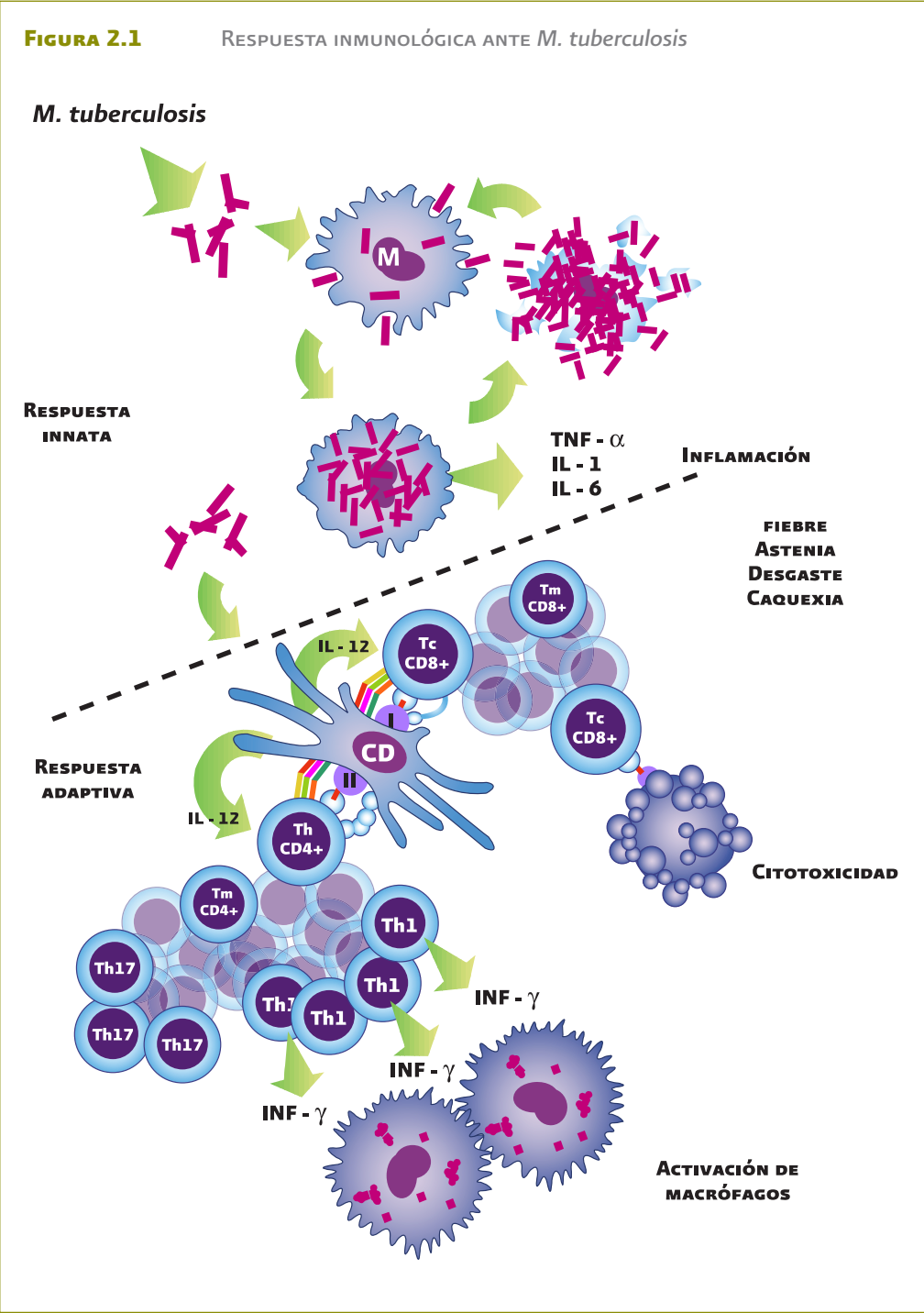
es pulmonar. *La respuesta adaptativa humoral* (mediada por anticuerpos) tiene participación muy limitada en la protección contra la tuberculosis.

Después del primer contacto con *M. tuberculosis*, en 90-95% de los casos la respuesta T conduce al control de la infección. La interacción entre citocinas (principalmente TNF- α y macrófagos activados) da lugar a que se organicen estructuras complejas histológicamente conocidas como granulomas, con los macrófagos al centro y los linfocitos T en la periferia; algunos macrófagos pueden fusionarse para formar células sinciciales gigantes (células de Langhans). Sin embargo, los bacilos en el granuloma no son totalmente eliminados y pueden permanecer durante décadas en el interior de macrófagos, en un estado de completa inactividad, sin multiplicarse; esto se conoce como *tuberculosis latente*. La respuesta cutánea al derivado proteínico purificado (PPD) que se manifiesta en forma tardía (48-72 h), es el método más frecuente para diagnosticar la tuberculosis latente, aunque para este propósito actualmente están disponibles pruebas *in vitro* en muestras de sangre de pacientes, donde se busca la producción de IFN- por estímulo de los antígenos ESAT-6 y CFP-10.

Como ya se mencionó, cuando la respuesta celular llega a estar abatida, se presenta infección progresiva y crónica que se manifiesta clínicamente a un ritmo de progresión paralelo al de la inmunodeficiencia. Esto puede ocurrir durante la primoinfección, generalmente por defectos genéticos relacionados con la IL-12 y el IFN- (eje IL-12/IFN- γ) sea en su producción o en sus receptores celulares. En los casos de tuberculosis latente, la reactivación puede presentarse en cualquier momento de la vida y las causas más usuales son la desnutrición, enfermedades inmunodepresoras, como la diabetes mellitus, infecciones con el VIH y terapias inmunosupresoras (corticoesteroides) o inmunomoduladoras (tratamiento anti-TNF). En pacientes coinfectados con el VIH, el riesgo de reactivación se incrementa un 10% por año, mientras que en inmunocompetentes, el riesgo es de 5 a 10% durante toda la vida.

Hasta en el 30% de los casos de tuberculosis pulmonar activa pueden presentarse cuadros de *tuberculosis extrapulmonar*, ya sea por infecciones por contigüidad en los espacios pleural, pericárdico o peritoneal, por diseminación hacia las mucosas pulmonar y gastrointestinal o con gran frecuencia si la inmunodeficiencia concomitante es avanzada, a casi cualquier órgano por vía linfohematógena. En esta última situación, las manifestaciones más frecuentes son ganglionares, meníngeas, génito-urinarias, cutáneas y peritoneales. En los pacientes con inmunodeficiencias graves, la tuberculosis diseminada o miliar es muy frecuente.

La respuesta inmunológica celular contra *M. tuberculosis* se puede demostrar mediante la reacción local a la aplicación intradérmica de un producto de la bacteria, el derivado proteínico purificado (PPD), desde 2 semanas después de ocurrida la infección.



PRIMOINFECCIÓN TUBERCULOSA

La primoinfección tuberculosa es la etapa en la que el individuo tiene su primer contacto con el bacilo tuberculoso. Consta de tres periodos: prealérgico, alérgico y de curación (**FIGURA 3.1**).

3.1 INDUCCIÓN DE RESPUESTA INMUNOLÓGICA (PREALÉRGICO)

El paciente presenta síntomas variables e inespecíficos como baja de peso o peso estacionario, diaforesis, fiebre de difícil explicación y larga duración que oscila entre 38-38.5 °C, puede o no haber tos de predominio matutino o nocturno, cuadros diarreicos de repetición que no ceden a la administración de medicamentos, así como síntomas generales (astenia, adinamia y anorexia). Periodo de incubación de 2 a 12 semanas. La radiografía, reacción de PPD y BAAR son negativos.

3.2 EXPRESIÓN DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA (ALÉRGICO)

Este periodo tiene una duración de 6 a 24 meses, el cuadro es más florido, la tos es más frecuente y radiológicamente está caracterizado por linfangitis, neumonitis y linfadenitis (complejo de Ranke).

Pueden observarse imágenes de infiltrado parahiliar o adenopatías mediastinales de cualquier tamaño. El PPD puede ser positivo (reactor) en 50-75% de los casos; la baciloscopia es negativa hasta en 90% debido a que las lesiones son localizadas a nivel bronquial.

3.3 CURACIÓN

Alrededor de 95% de los individuos que presentan primoinfección involucionan hacia la formación del nódulo de Ghon, el cual correspondería a la cicatrización de las lesiones y la curación. Este periodo tiene una duración de 12 a 24 meses. (Véase más adelante TB-latente.)

El antecedente de contacto puede ser detectado sólo en 50% de los casos

La *primoinfección tuberculosa* se da cuando el individuo tiene su primer contacto con el bacilo tuberculoso.

En el menor de 2 años el riesgo de desarrollar enfermedad es mayor, por lo que es fundamental que niños con cuadro clínico, PPD y Rx de tórax sugestivas de tuberculosis reciban tratamiento antituberculosis; es obligado investigar antecedente de contacto.

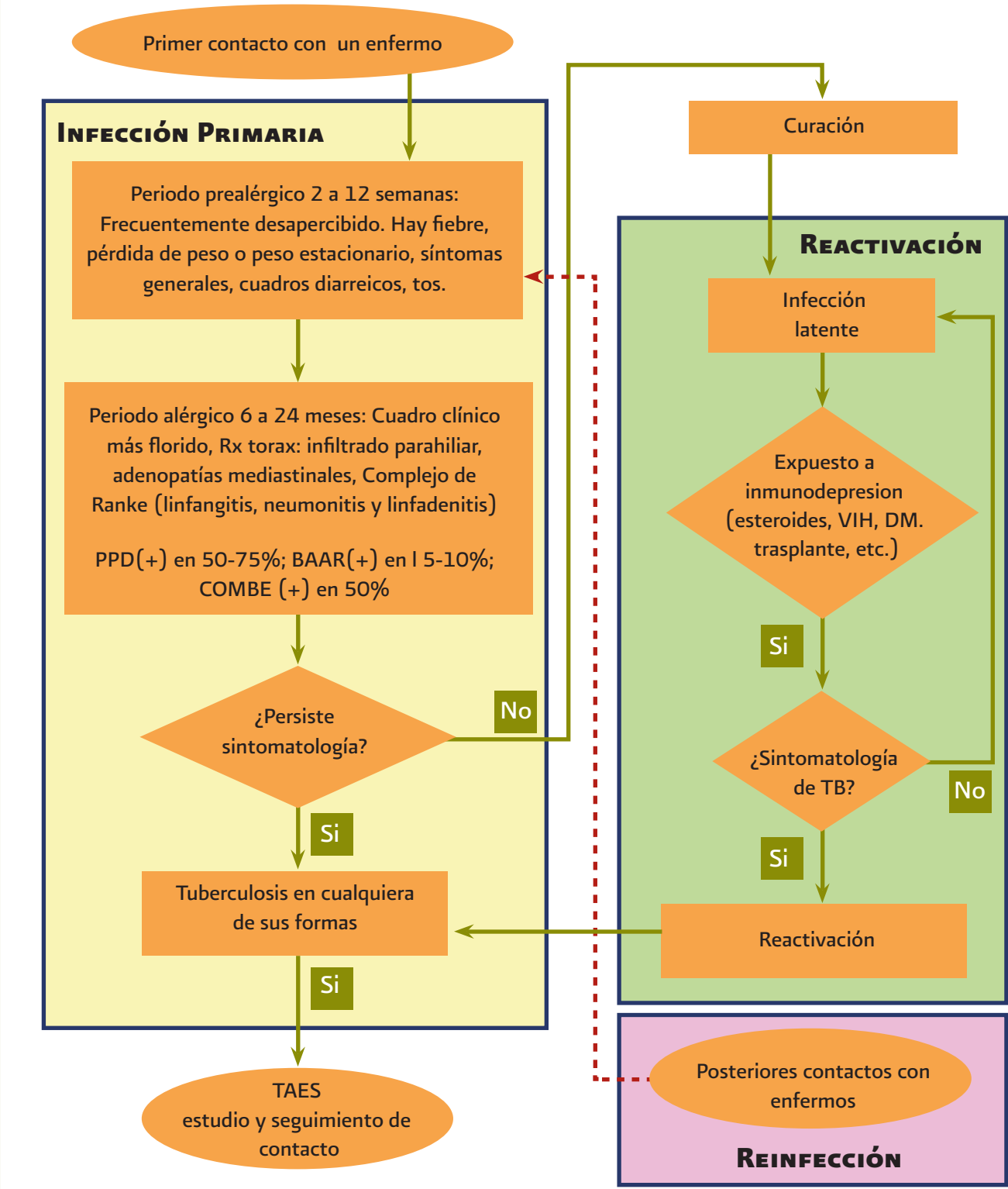
En estas etapas corroborar el diagnóstico por cultivo o BAAR sólo puede hacerse en la minoría de los casos; por lo que el cuadro clínico, el antecedente epidemiológico, la radiografía de tórax y el PPD son fundamentales para el diagnóstico.

El 5% restante puede evolucionar a enfermedad pulmonar o diseminada: tuberculosis meníngea o miliar, entre otras. (Véase más adelante formas clínicas.)

Aunque la prueba del PPD es uno de los pilares fundamentales para el diagnóstico, éste puede ser negativo (no reactor) en las siguientes condiciones:

- Mala aplicación.
- Caducidad del PPD.
- Manejo o conservación inadecuada del PPD.
- Periodo prealérgico.
- TB avanzada (miliar, meníngea, peritoneal).
- Enfermedades anergizantes (sarampión, rubéola, varicela, VIH, hepatitis y tos ferina).
- Tratamiento con inmunosupresores o esteroides.
- Enfermedades proliferativas malignas (linfoma, leucemia, etc.).
- Desnutrición de tercer grado.
- Menores de 3 meses de edad (debido a la inmadurez inmunológica).
- Primer trimestre del embarazo.

FIGURA 3.1 DIAGRAMA DE FLUJO DE PRIMOEINFECCIÓN



CAPÍTULO IV

PREVENCIÓN Y CONTROL

4.1 CONTROL DE ENFERMOS BACILÍFEROS

Cuando existe la sospecha o evidencia de un caso de tuberculosis en niños, es obligado y ético identificar la fuente de infección. La tuberculosis en el niño se considera un indicador indirecto del control de la tuberculosis en el adulto, ello refleja el nivel de la transmisión de la enfermedad, así como de las acciones preventivas y de control.

La incidencia de TB en niños es el resultado de estudios epidemiológicos incompletos, inoportunos, no realizados en adultos y/o de limitadas acciones preventivas ante la ocurrencia de casos en adultos.

Se ha demostrado que para limitar la ocurrencia de tuberculosis se requiere de dos acciones fundamentales:

- a) Detectar todos los casos con tuberculosis pulmonar (estudiar a todo sintomático respiratorio, que es la persona con tos y flemas de más de dos semanas de evolución, a quien se debe realizar estudios de laboratorio). En el Programa de Tuberculosis en México se consideran dos estrategias: detección en las unidades médicas de todo sintomático, independientemente del motivo de la consulta, y búsqueda intencionada en la comunidad, focalizada en grupos y áreas de riesgo, estudio de contactos entre casos (véase adelante), defunciones y casos fármacorresistentes.
- b) Curar a más de 85% de los casos en quienes se diagnostica la tuberculosis, con mayor exigencia en aquellos que son casos bacilíferos.

Para asegurar lo anterior es indispensable que ante todo caso de tuberculosis (principalmente casos bacilíferos) se garantice:

- a) Estudio epidemiológico para identificar fuente de infección, personas en riesgo de enfermedad por contacto con enfermos, otros casos con probable tuberculosis; además, se debe aplicar la vacunación en niños.
- b) Administrar tratamiento personalizado y estrictamente supervisado (TAES).
- c) Apego al tratamiento.

La tuberculosis en el niño se considera un *indicador indirecto del control* de la tuberculosis en el adulto.

La mejor prevención de tuberculosis en niños es la que garantiza la detección oportuna y la curación de los adultos enfermos de tuberculosis, entre los contactos (convivientes y casuales).

- d) Sensibilizar al enfermo y a la familia mediante el acercamiento del médico para asegurar el apego.
- e) Seguimiento mensual con evaluación clínica, epidemiológica y de laboratorio (tomar una muestra de la flema o saliva cada mes para evaluar el momento en que se convierte en negativo a *M. tuberculosis*), así como indagar presencia de signos o síntomas de tuberculosis entre sus contactos.
- f) Evaluar la curación al término de tratamiento; se recomienda validar mediante cultivo.

4.2 VACUNACIÓN CON BCG

La vacunación con BCG es una primoinfección dirigida y controlada.

En la tercera década del siglo XX, los investigadores Albert Calmette y Camille Guérin lograron obtener una vacuna contra la tuberculosis a partir de *Mycobacterium bovis*, aislada de una vaca con mastitis tuberculosa. Después de 13 años de haber realizado 227 siembras en papa glicerínada, lograron una cepa atenuada que se denominó Bacilo de Calmette y Guérin (BCG).

Se ha demostrado que la vacuna BCG es efectiva en la prevención de 65 a 85% para las formas graves de tuberculosis (meníngea y miliar) y de 50% para la forma pulmonar.

Existen varias cepas de BCG que son empleadas en los diferentes países donde se aplica el biológico. Las cepas de BCG más empleadas en el mundo son cuatro: Pasteur 1173 P2 (francesa), Danesa RT-1331 (Copenhague), Glaxo 1077, derivada de la cepa danesa y la japonesa 172 (Tokio). Todas ellas son abastecidas por la OMS y cumplen con los estándares, por tanto una dosis (0.1 ml) de la vacuna reconstituida contiene 0.1 mg de peso húmedo de BCG y entre 50 000 a un millón de unidades viables. Cabe mencionar que en México se dispone de sólo tres cepas (**CUADRO 4.1**).



Diversas presentaciones de vacuna BCG, según fabricante.

CUADRO 4.1 VACUNAS BCG DISPONIBLES EN MÉXICO

CEPA VACUNAL ATENUADA DE MYCOBACTERIUM BOVIS CEPA BCG	PRESENTACIÓN	COMPOSICIÓN DE LA DOSIS (0.1 ML)
Cepa Danesa RT-1331 (Statens Serum Institute, Copenhague, Dinamarca; Serum Institute of India, Delhi, India)	Ampolleta con liofilizado para 10 dosis, que se reconstituye con 1 ml de solución salina isotónica inyectable	De 200,000 a 300,000 UFC. La ampolleta con liofilizado contiene: cultivo desecado de bacilos vivos de Calmette-Guérin.
Cepa Glaxo 1077 (GlaxoSmithKline, Bélgica)	Ampolleta con liofilizado para 10 o 20 dosis, que se reconstituye con 1 o 2 ml de solución salina isotónica inyectable	Ampolleta con liofilizado: gérmenes reviscentes (bacilos vivos atenuados, cultivo Meriuex) derivado de la cepa 1077, entre 800,000 y 3,200,000 UFC. Excipientes de liofilización: dextran, glucosa, tritan WR 1339, albúmina humana. Composición para 0.1 ml de vacuna reconstituida.
Cepa Tokio 172* (Japan Institute)	Ampolleta con liofilizado para 10 dosis, que se reconstituye con 1 ml de solución salina isotónica inyectable	De 200,000 a 3,000,000 UFC
Cepa Francesa 1173-P2		De 200,000 a 500,000 UFC
Cepa Montreal		De 200,000 y 3,200,000 UFC
Cepa Moscu**		De 200,000 y 1,000,000 UFC

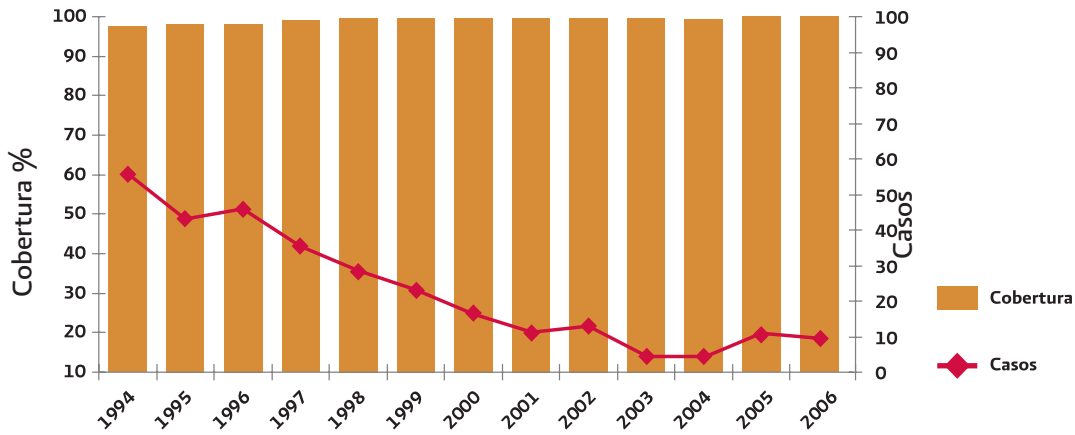
Fuente: Manual de Procedimientos Técnicos de Vacunación, SSA, 2002-2003; Cuadro Básico de Medicamentos, Consejo de Salubridad General, 2006; Vacunas Autorizadas en México, COFEPRIS, SSA, Septiembre 2007.

* Vacuna utilizada por el sector salud.

** Cepa utilizada en 2004 – 2005.

Mundialmente, la vacunación masiva se inició en 1930 y, desde 1988, la OMS incluyó la vacuna BCG en el programa *SALUD PARA TODOS*. En México, se aplica rutinariamente desde 1951, incorporándose al Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) en 1993, con coberturas de vacunación en menores de cinco años de 95% (**FIGURA 4.1**).

FIGURA 4.1 COBERTURA CON BCG DE TUBERCULOSIS MENÍNGEA EN NIÑOS MENORES DE CINCO AÑOS México, 1994-2006



Fuente: Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica. DGAE, SSA; Consejos Estatales de Vacunación. Datos validados por el Consejo Nacional de Vacunación (CONAVA) y PROVAC.

Para el manejo y conservación del biológico se recomienda consultar el Manual de Procedimientos Técnicos en Vacunación, disponible en: www.conava.gob.mx

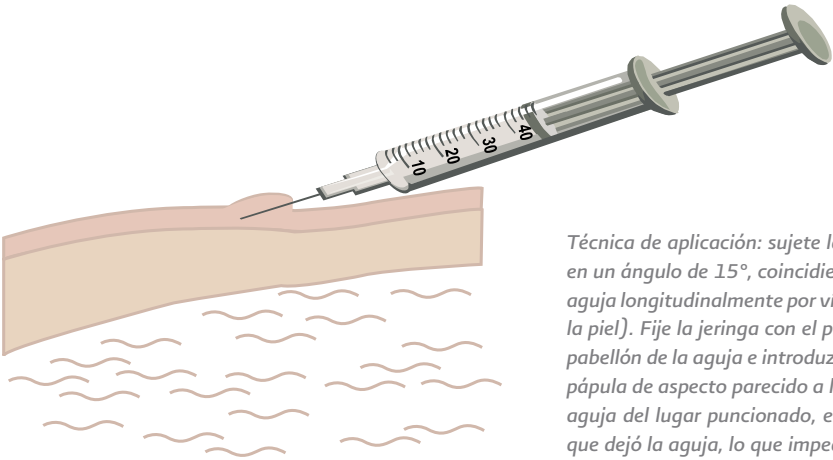
No es indicación de revacunación la ausencia de cicatrización pues ocurre de 10 a 20% de los niños vacunados.

La vacuna BCG se aplica en casi todos los países del mundo, excepto en Noruega y la mayor parte de los Estados Unidos. En México, es obligatorio aplicarla a todo recién nacido para favorecer la protección contra las formas graves de la tuberculosis, de acuerdo a las Normas Oficiales Mexicanas: NOM-031-SSA-2-1999 y NOM-036-SSA-2-2002.

Aplicación y evolución de la vacunación

Se aplica 0.1 ml por vía intradérmica, en la región deltoidea derecha, 2 a 3 cm por debajo de la articulación acromioclavicular (**FIGURA 4.2**). En el sitio de la aplicación, aparece una pápula edematosa de 5 a 10 mm que desaparece después de media hora de la aplicación. Después, de dos a tres semanas, aparece una mácula (mancha roja) que se endurece al cabo de la tercera y cuarta semanas; entre la cuarta y sexta semana aparece un nódulo. El nódulo en ocasiones se abre (úlcer) y deja escapar serosidad, que debe ser lavada al momento del baño diario con agua y jabón, no requiere la aplicación de soluciones antisépticas ni de manipulación. Entre las semanas 6 y 12 aparece la costra que, al secarse, cae y generalmente deja una cicatriz de aspecto y tamaño variable, de acuerdo a la piel de cada niño, la cual perdura toda la vida. La ausencia de cicatriz ocurre de 10 a 20% de los niños vacunados, sin que ello sea indicativo de revacunación.

FIGURA 4.2 TÉCNICA DE FIGURA APLICACIÓN CON BCG



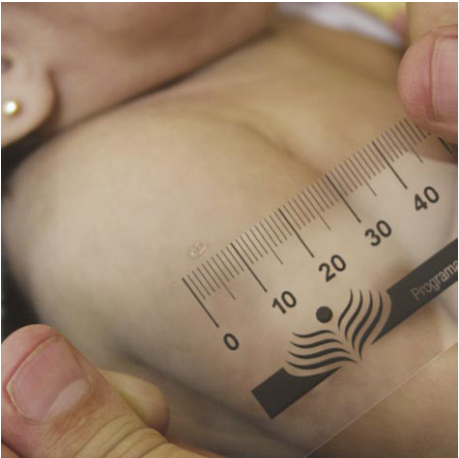
Técnica de aplicación: sujete la jeringa con el bisel de la aguja hacia arriba en un ángulo de 15°, coincidiendo con la escala de la jeringa. Introduzca la aguja longitudinalmente por vía intradérmica (el bisel debe verse a través de la piel). Fije la jeringa con el pulgar de la mano contraria colocándolo en el pabellón de la aguja e introduzca la vacuna lentamente. Debe formarse una pápula de aspecto parecido a la cáscara de la naranja. Retire firmemente la aguja del lugar punccionado, estirando la piel para perder la luz del orificio que dejó la aguja, lo que impedirá que se salga la vacuna. No dé masaje en el sitio de la aplicación.



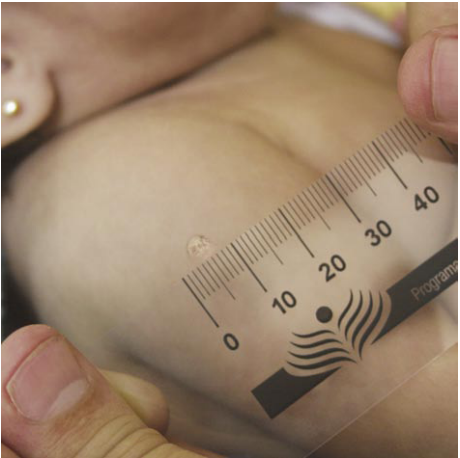
La aplicación intradérmica correcta deja una pápula



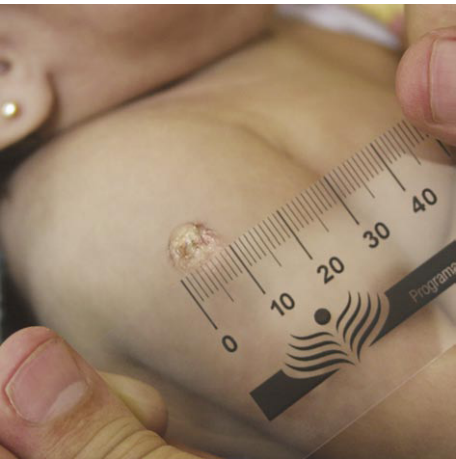
Desaparición progresiva de la pápula



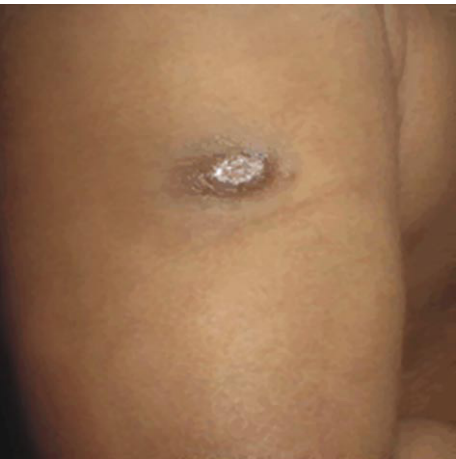
A las tres semanas



A las seis semanas



A las diez semanas



A las catorce semanas

Eventos temporalmente asociados a la vacunación (ETAV) con BCG

Los ETAV causados por la vacuna BCG han sido motivo de reporte desde hace mucho tiempo en la mayoría de los países donde se aplica. Un estudio publicado por Lotte y cols. en 1984, reunió más de 1 000 publicaciones; desde entonces, la única contraindicación está relacionada con la infección por el VIH.

Además de las reacciones locales referidas anteriormente, puede presentarse linfadenitis entre 1 a 6% de los vacunados, usualmente en el curso de las siguientes semanas o seis meses posteriores a la vacunación; *sucede con más frecuencia en quienes reciben la vacuna por vía subcutánea en vez de intradérmica*. Tanto la linfadenitis supurada como la no supurada se autolimitan y no requieren de tratamiento antituberculosis ni procedimiento quirúrgico.

En la linfadenitis regional, si las adenopatías miden 3 cm o más y han persistido por más de 6 meses sin involución, deben ser valoradas por el especialista, quien decidirá el tratamiento médico o quirúrgico más adecuado.



A las diez semanas

Complicaciones más frecuentes de la vacunación

No graves:

- Linfadenitis regional (habitualmente conocido como “BCGitis”). Trátese con isoniazida.
- Abscesos cutáneos (se deben drenar completamente).
- Osteítis (trátese como tuberculosis ósea).
- Adenitis múltiples (sólo requiere de vigilancia).

Graves:

- TB diseminada (BCGosis), un caso por cada millón de dosis aplicadas. *Estos casos deben ser referidos al especialista* para abordaje de inmunodeficiencia y tratamiento de la enfermedad sistémica.
- Osteitis/osteomielitis.
- Meningitis tuberculosa (**VÉANSE CUADROS 4.2 Y 4.3**).

CUADRO 4.2 RIESGO ESTIMADO DE ETAV POR GRUPOS DE EDAD

INCIDENCIA POR UN MILLÓN DE DOSIS APLICADAS		
Tipo	Menor de un año	1 a 20 años
Absceso local o adenopatía regional	387	25
Lesiones músculo esqueléticas	0.39-0.89	0.06
Adenopatías múltiples	0.31-0.39	0.36
Lesiones diseminadas fatales	0.19-1.56	0.06-0.72

Fuente: Manual de procedimientos técnicos de los eventos temporalmente asociados a la vacunación, SSA, 2003.

CUADRO 4.3 ETAV ESPERADOS POR BCG

Evento	Intervalo-presentación	Frecuencia en dosis
Mácula	48 h	1 a 10%
Induración	Un mes	1 a 10%
Costra	6 a 12 semanas	80%
Abscesos	48 h	5/100,000
Linfadenitis supurativa	2 a 6 meses	100/1,000/1,000,000
BCGosis	1 a 12 meses	2/1,000,000

Fuente: Manual de procedimientos técnicos de los eventos temporalmente asociados a la vacunación, SSA, 2003.

Indicaciones

- Niños desde recién nacidos de más de 2 kg de peso y hasta los 14 años de edad.
- Es preferible aplicarla antes de los dos meses de edad.

Contraindicaciones

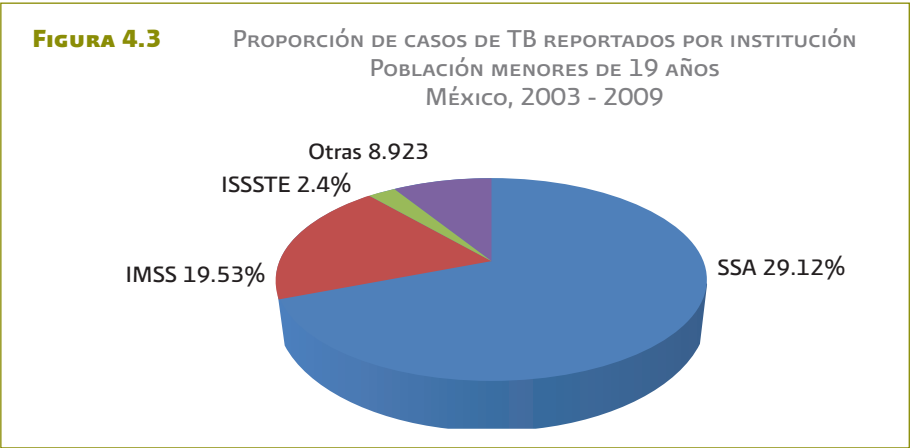
- Recién nacidos menores de 2 kg; una vez que alcancen dicho peso se deben vacunar.
- Infectados con el VIH con cuadro clínico de SIDA y otros estados de inmunodepresión primaria y secundaria. Antes de vacunar a los recién nacidos, cuyas madres estén infectadas por el VIH, deben ser evaluados a la brevedad posible por el médico especialista.
- Enfermedades virales exantemáticas (varicela, sarampión y rubéola) o tos ferina, durante su fase aguda y la de convalecencia; debe vacunarse 3 meses posterior al evento.
- En padecimientos febriles agudos con temperatura mayor de 38.5 °C.
- Mujeres embarazadas.
- Lesiones cutáneas y quemaduras en el sitio de aplicación; si éste es el caso, se aplica en otro sitio sano.
- Dermatitis atópica grave.
- Personas que hayan recibido transfusiones o inmunoglobulina intravenosa, postergar cuando menos tres meses para ser vacunadas.

Antes de vacunar a los recién nacidos, cuyas madres están infectadas por VIH, deben ser evaluados a la brevedad posible por el médico especialista.

4.3 VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

Notificación

La notificación de los casos de tuberculosis meníngea es obligatoria e inmediata por cualquier medio (teléfono, fax, etc.) y cuando se trate de otra localización debe realizarse semanalmente (SUIVE-1-2004). La notificación debe incluir estudio epidemiológico de caso (SUAVE-2-2004); registrar el caso en la Plataforma Única, módulo tuberculosis. Del total de casos notificados, 70% corresponde a la Secretaría de Salud, le sigue el IMSS con 20%, seguido del ISSSTE y otras instituciones con 5%, respectivamente (**FIGURA 4.3**). Se esperaría que la cantidad de casos notificados fuera proporcional a la población cubierta por cada una de las instituciones; sin embargo, eso no se observa, lo que invita a pensar que existe un subregistro tanto de acciones preventivas como de notificación.



Estudio de contactos

El estudio de contactos es el método más práctico de detección de nuevos casos, especialmente en niños. La mayoría de las veces la primo infección en la infancia se diagnóstica al encontrar imágenes radiológicas en el examen de contactos de enfermos con tuberculosis activa. Esto obliga a que siempre que se diagnostique tuberculosis pulmonar en un adulto, será necesario revisar a todos los niños que hayan estado en contacto directo con caso índice.

El objetivo de los estudios de contacto se puede expresar en tres puntos: 1) prevenir la infección y enfermedad en los contactos para evitar nuevos casos de tuberculosis; 2) reconstruir la cadena de transmisión para identificar el caso índice, y 3) detectar nuevos casos de enfermedad.

El primer contacto del paciente con tuberculosis se presenta en más del 90% en la consulta médica de primer nivel, la cual tiene un papel fundamental en la detección precoz de los casos y, por ende, es el detonante de la interrupción oportuna de la cadena de transmisión para evitar casos nuevos. Siempre que se diagnostique tuberculosis en un niño, es imprescindible investigar en el medio intrafamiliar o de cualquier contacto íntimo (prácticamente son aquellos que duermen o comen bajo el mismo techo o que pasan más de seis horas al día en contacto con el enfermo) la existencia de un caso bacilífero adulto todavía no diagnosticado. Se puede inferir desde aquel contacto cercano con tos productiva de más de dos semanas de duración, astenia o febrícula nocturna, y la sospecha debe apoyarse además en la exploración clínica. Aunque no exista una fuente de contagio clara, se deben agotar todos los recursos posibles para identificarla.

El estudio de contactos debe realizarse en cuanto se diagnostica el caso, debiéndose registrar el nombre, la edad y el estado clínico de cada uno. Posteriormente, se lleva a cabo una lista de cotejo de todo el proceso, desde el plan de la visita, la entrevista, examen clínico, radiológico, bacteriológico y PPD y, según resultados, actuar y dar seguimiento de las recomendaciones.

Se debe aplicar PPD a los contactos menores de 18 años, radiografía de tórax PA y lateral en todas las edades y, si hay síntomas respiratorios, al menos dos baciloscopias.

Para establecer la estrategia del estudio de contactos hay que tener presente que no todos los contactos están expuestos al mismo riesgo de infectarse. El riesgo de infección depende de características del foco, grado de exposición y susceptibilidad de las personas expuestas.

Características del foco (o caso índice)

El enfermo con baciloscopia de esputo positiva es el principal trasmisor de la enfermedad. El enfermo con baciloscopia negativa pero con cultivo positivo de esputo, de aspirado bronquial o de jugo gástrico, puede expulsar micobacterias

El estudio de contacto es más que sólo interrogar al paciente o sus familiares, incluye exploración física y cuando esté indicado PPD, RX de torax y baciloscopia.

Todo caso de tuberculosis pediátrica deberá considerarse asociado epidemiológicamente a un enfermo bacilífero.

En el estudio de caso deberá participar, además del médico responsable del paciente, el epidemiólogo jurisdiccional y, el directivo de la unidad de salud, deberá estar enterado.

por vía aérea, por lo que se les considera potencialmente contagioso, aunque se le atribuye una menor capacidad de infectar a las personas de su entorno.

En las tuberculosis respiratorias que no presenten baciloscopia ni cultivo de esputo positivo, se debe valorar la posibilidad de que en algún momento hayan podido expulsar el bacilo tuberculoso por vía aérea, si bien su capacidad contagiante es pequeña.

Grado de exposición

Cuanto más tiempo haya estado una persona expuesta al foco, mayor será el riesgo de infección, sobre todo en convivencias estrechas (ambientes cerrados y poco ventilados). De forma operativa y ajustándonos a la estructura del país, tendremos igualmente tres niveles o círculos de exposición.

Primer nivel: convivientes habituales del paciente tuberculoso (contacto íntimo durante más de seis horas al día). Suele tratarse de familiares, pero conviene tener en cuenta otros ámbitos (laboral, social, etc.); es importante diferenciarlos (por su mayor exposición) de los contactos llamándolos “convivientes”.

Segundo nivel: contacto frecuente, esto es, personas que mantienen un trato de varias horas al día (menos de seis horas al día) en ambientes cerrados (se trata generalmente de relaciones sociales, escolares y laborales).

Tercer nivel: contacto ocasional con un enfermo bacilífero. Este grado de contacto no es motivo suficiente para incluir a alguien en la primera fase de un estudio de contactos.

Susceptibilidad de las personas expuestas

Presentan mayor susceptibilidad de ser infectados los siguientes grupos de personas: niños en los primeros años de vida, ancianos, mujeres embarazadas y aquellas personas que presentan malnutrición, alcoholismo, diabetes, EPOC, disminución de la inmunidad celular (infección por el VIH), insuficiencia renal crónica, infecciones víricas, neoplasias, etcétera.

La TB latente es la forma más frecuente de infección tuberculosa, representa 90% de los casos y se considera el origen de la mayoría de los casos activos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar del adulto; por tanto, las intervenciones de prevención que un sistema de salud pretenda establecer para controlar la tuberculosis, deben estar dirigidas a la detección oportuna de sujetos con factores de riesgo y un tratamiento adecuado. Los grupos de riesgo a quienes debe hacerse la prueba de PPD son: 1) los contactos de pacientes bacilíferos; 2) pacientes con inmunodeficiencia primaria o secundaria (desnutrición, diabetes, VIH/SIDA, hematológicos y oncológicos, personas con terapia inmunosupresora); 3) personas con fármacodependencia, y 4) personas en hacinamiento (Guía práctica para la atención de la tuberculosis en niños niñas y adolescentes, 2007).

En México, como en todo el mundo, la notificación de casos de tuberculosis es obligatoria. Debe hacerse semanalmente por vía telefónica, fax, correo, etc. La tuberculosis meníngea en menores de 5 años es un indicador de la eficiencia de los programas para el control de la tuberculosis, por ello es de notificación inmediata. Se ha demostrado que atrás de cada caso de tb infantil hay al menos un adulto bacilífero. El estudio de contactos es obligatorio y cada caso de adulto o pediátrico deberá acompañarse del estudio epidemiológico correspondiente, para llevar a cabo las intervenciones dirigidas a la prevención de nuevos casos (SUIVE, 2004; Plataforma Única de Información, módulo Tuberculosis).

El producto esperado de la investigación del entorno clínico-epidemiológico de un caso de tuberculosis en niños, además de la localización de la fuente de contagio, sería el establecimiento de otras acciones profilácticas, como la detección de niños sin BCG, quimioprofilaxis en quien lo requiera e inicio de tratamiento oportuno en los casos diagnosticados (**FIGURA 4.4**). En caso de que en el primer escrutinio no se identifique la fuente de contagio, el estudio epidemiológico deberá repetirse a los 3 y 6 meses.

TUBERCULOSIS LATENTE

Después del primer encuentro con *M. tuberculosis*, los niños inmunocompetentes logran detener el proceso infeccioso en 90 a 95% de los casos; sin embargo, algunos bacilos pueden permanecer en estado de latencia en el interior de los macrófagos en ganglios linfáticos; así, el niño permanece infectado pero no enfermo de tuberculosis, pero como ha desarrollado una respuesta inmunológica específica, es capaz de reaccionar positivamente al PPD. Esta situación se conoce como tuberculosis latente (TBL), y puede reactivarse en cualquier momento de la vida si las condiciones de uno o más de los elementos de la tríada ecológica (agente, hospedero y ambiente) son favorables para la enfermedad.

Sólo en 5-10% de los niños la infección progresa a enfermedad; se estima que por cada enfermo de tuberculosis existen de 10 a 15 personas con tuberculosis latente.

5.1 DEFINICIÓN

La TBL es una condición en la que la persona infectada con *M. tuberculosis*, demostrada por su reactividad al PPD, no presenta signos y síntomas ni datos radiológicos compatibles con enfermedad activa.

5.2 TRASCENDENCIA

La TBL es la forma más frecuente de la infección con *M. tuberculosis*, representa 90% de los infectados y es el origen de la mayoría de los casos activos de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar del adulto. Por lo anterior, la detección oportuna de la TBL en sujetos con factores de riesgo y su manejo adecuado son prioridades para cualquier sistema de salud que pretenda controlar la enfermedad.

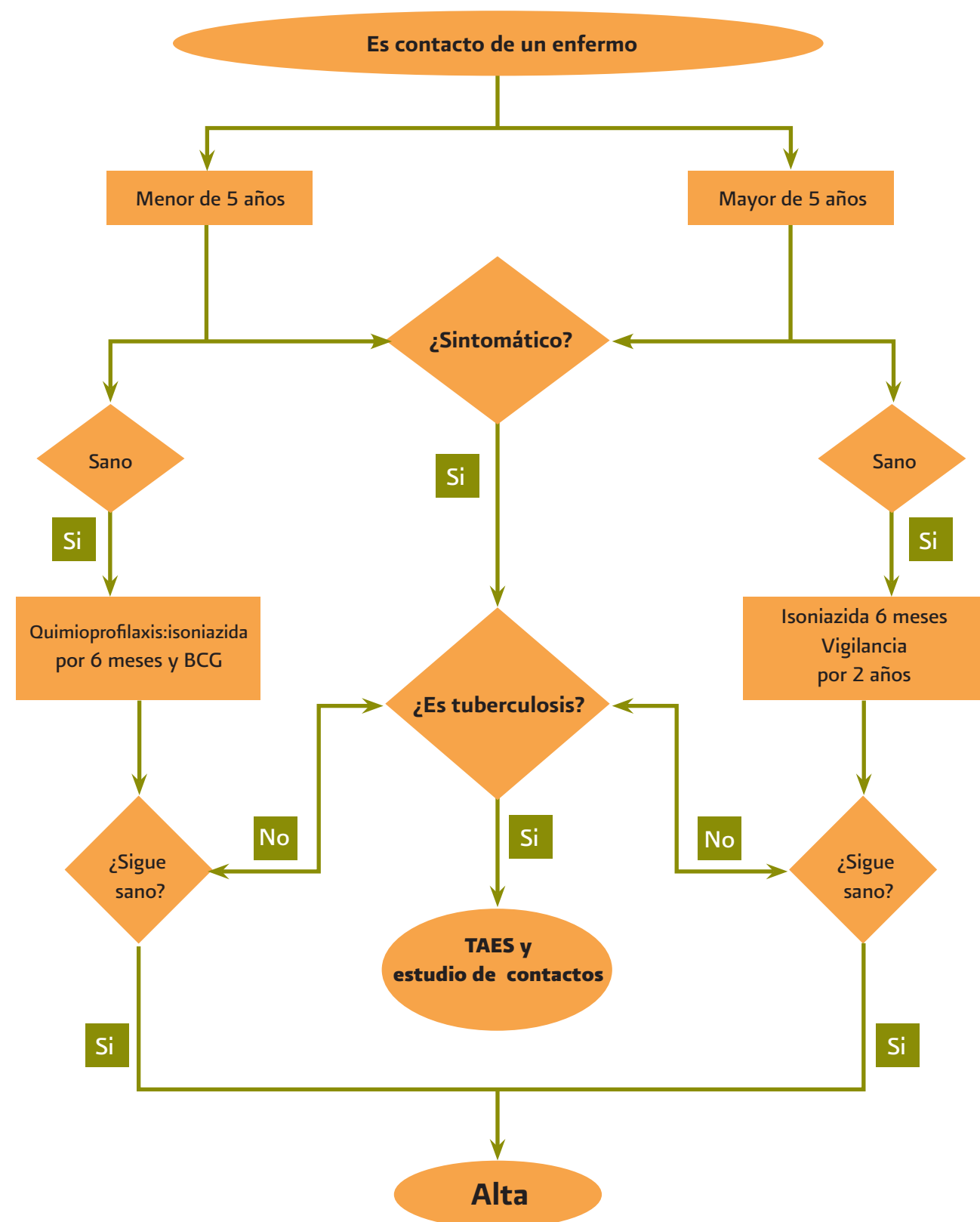
5.3 DIAGNÓSTICO

Aunque la TBL es frecuente en México, los grupos especialmente vulnerables y candidatos a escrutinio con PPD son: 1) los contactos de pacientes bacilíferos; 2) pacientes con inmunodeficiencia primaria o secundaria (desnutrición, insuficiencia renal crónica,

La tuberculosis latente es la condición de la persona ya infectada con *M. tuberculosis*, demostrada por su reactividad al PPD sin presentar signos y síntomas ni datos radiológicos compatibles con enfermedad activa.

FIGURA 4.4

DIAGRAMA DE FLUJO DE PRIMOINFECCIÓN Y QUIMIOPROFILAXIS EN MENORES



transplantes, diabetes, virus de inmunodeficiencia adquirida VIH/SIDA, padecimientos hemato-oncológicos, uso prolongado de esteroides o terapia inmunosupresora); 3) drogodependencia; 4) hacinamiento; 5) reclusos en prisiones; 6) niños en albergues, y 7) niños en condición de calle.

En todos ellos debe realizar revisión clínica y radiografía de tórax posteroanterior y lateral; si el resultado es compatible con tuberculosis activa, se deberán realizar estudios baciloscópicos en diferentes muestras (véase el capítulo 8) e iniciar tratamiento (capítulo 9) y notificar (capítulo 4). El tratamiento de TBL en estos grupos se instaura a partir de una induración de PPD de 5 mm o más.

5.4 RECOMENDACIONES PREVIAS AL MANEJO DE TUBERCULOSIS LATENTE

- Descartar enfermedad activa por *M. tuberculosis*.
- Identificar el caso índice.
- Informar a la familia de la importancia de iniciar el esquema y las consecuencias negativas en caso de incumplir las indicaciones.

5.5 MEDIDAS TERAPÉUTICAS

- Ante un niño con TBL y sin factores de riesgo sólo se requiere vigilancia y control cada 3 meses.
- Para prevenir enfermedad activa en niños con TBL y factores de riesgo, se administra isoniazida 10 mg/Kg/día, con una dosis máxima de 300 mg al día, durante 6 meses y en condiciones estrictamente supervisadas.
- Los niños con TBL y contacto de pacientes sospechosos de ser multifárma-corresistentes (MFR) se deben referir al especialista (CUADRO 5.1).

5.6 RECOMENDACIONES DURANTE EL MANEJO DE TUBERCULOSIS LATENTE

- Llevar a cabo el tratamiento estrictamente supervisado.
- Reiniciar la administración de isoniazida si se suspendió antes de 6 meses.
- En caso de haber omitido la dosis de un día, no debe ser compensada en la dosis del día siguiente.
- Deberá de vigilarse alimentación adecuada y suplementar con vitamina B6 para evitar neuritis periférica en malnutridos, embarazadas y alcohólicos.
- Realizar determinación de enzimas hepáticas el primer y tercer mes de tratamiento en aquellos pacientes que tengan factores de riesgo de hepatotoxicidad.

CUADRO 5.1 ESQUEMAS RECOMENDADOS PARA TRATAMIENTO DE TB LATENTE

EVENTO	RÉGIMEN	Dosis	DURACIÓN	
			*VIH (+)	*VIH (-)
Recomendado isoniazida: Ingesta estrictamente supervisada y puede usarse simultáneamente con antirretrovirales	Diariamente	5 a 10 mg/Kg/día Dosis máxima: 300 mg/día	Por 6 meses	
Régimen alterno rifampicina, particularmente en contactos de pacientes con tuberculosis resistente a isoniazida	Diariamente	10-20 mg/Kg/día	Por 6 meses	

Modificado de American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association.
*Prescripción exclusiva por el especialista.

CAPÍTULO VI

FORMAS CLÍNICAS

6.1 TUBERCULOSIS PULMONAR

La tuberculosis en niños tiene menor incidencia que en el adulto, es insidiosa, con datos clínicos inespecíficos y baja probabilidad de recuperar el bacilo, por lo cual el diagnóstico resulta difícil, porque simula diferentes enfermedades.

La tuberculosis primaria es más frecuente que la reinfección, es una enfermedad sistémica cuya principal expresión clínica es la pulmonar.

En general, durante los primeros cinco años de vida, el niño con tuberculosis es paucibacilar, por lo que no es trasmisor de la enfermedad; conforme aumenta la edad puede ser bacilífero e integrarse a la cadena de transmisión.

Cualquier esquema de quimioprofilaxis *No* está indicado en niños con evidencia clínica, radiográfica o ambas de tuberculosis activa.

Patogenia.

La historia natural de la tuberculosis pulmonar se inicia con la primoinfección tuberculosa, que puede conducir a un cuadro agudo con o sin expresión extrapulmonar o bien a un estado de tuberculosis latente. El progreso de la infección es limitado por la inducción de inmunidad adaptativa mediada por respuesta celular (dependiente de linfocitos T), y requiere de algún factor endógeno o exógeno que altere los mecanismos de defensa que favorezca la multiplicación bacilar y la aparición de la enfermedad. Por lo anterior, la infección en la mayoría de los niños es latente, misma que puede evolucionar a enfermedad en cualquier momento de su vida, si las condiciones ambientales y del hospedero lo permiten (véase el capítulo de primoinfección).

Manifestaciones clínicas.

Las manifestaciones más frecuentes son fiebre o febrícula, habitualmente vespertina y por más de dos semanas, escalofríos, tos crónica (que es más común en el preescolar y escolar), pobre o ninguna ganancia ponderal o pérdida de peso, anorexia o hiporexia y, con menos frecuencia, apatía, cuadros diarreicos de repetición, astenia y adinamia.

En los lactantes se puede manifestar como dificultad respiratoria, tos, sibilancias recurrentes y en ocasiones síndrome coqueluchoide.

En mayores de 10 años el cuadro clínico es similar al adulto, con fiebre vespertina, tos, expectoración hemoptoica y, en ocasiones, hemoptisis.

Los hallazgos en la exploración física son variables de acuerdo a la edad y tiempo de evolución de la enfermedad. Al inicio, los signos pulmonares pueden pasar inadvertidos, luego se pueden encontrar estertores, sibilancias localizadas o ambos, secundarios a compresión intrínseca o extrínseca del bronquio, o bien disminución del murmullo vesicular.

Tuberculosis endobronquial.

El crecimiento ganglionar mediastinal o hilar origina compresión extrínseca de la pared bronquial que la puede erosionar y es causa de edema, hiperemia y ulceración de la mucosa con formación de tejido de granulación. Al obstruirse parcial o totalmente la luz bronquial se produce atelectasia del segmento pulmonar afectado, neumonía o un trayecto fistuloso, el cual explica la presencia de caseum endobronquial y la diseminación broncógena. También puede haber disfonía y estridor.

Neumonía tuberculosa.

Se manifiesta al final del periodo de incubación y se acompaña habitualmente de pocos síntomas. Es indistinguible de otras neumonías de evolución tórpida o lenta resolución y es más común que se manifieste como inflamación persistente de los lóbulos afectados.

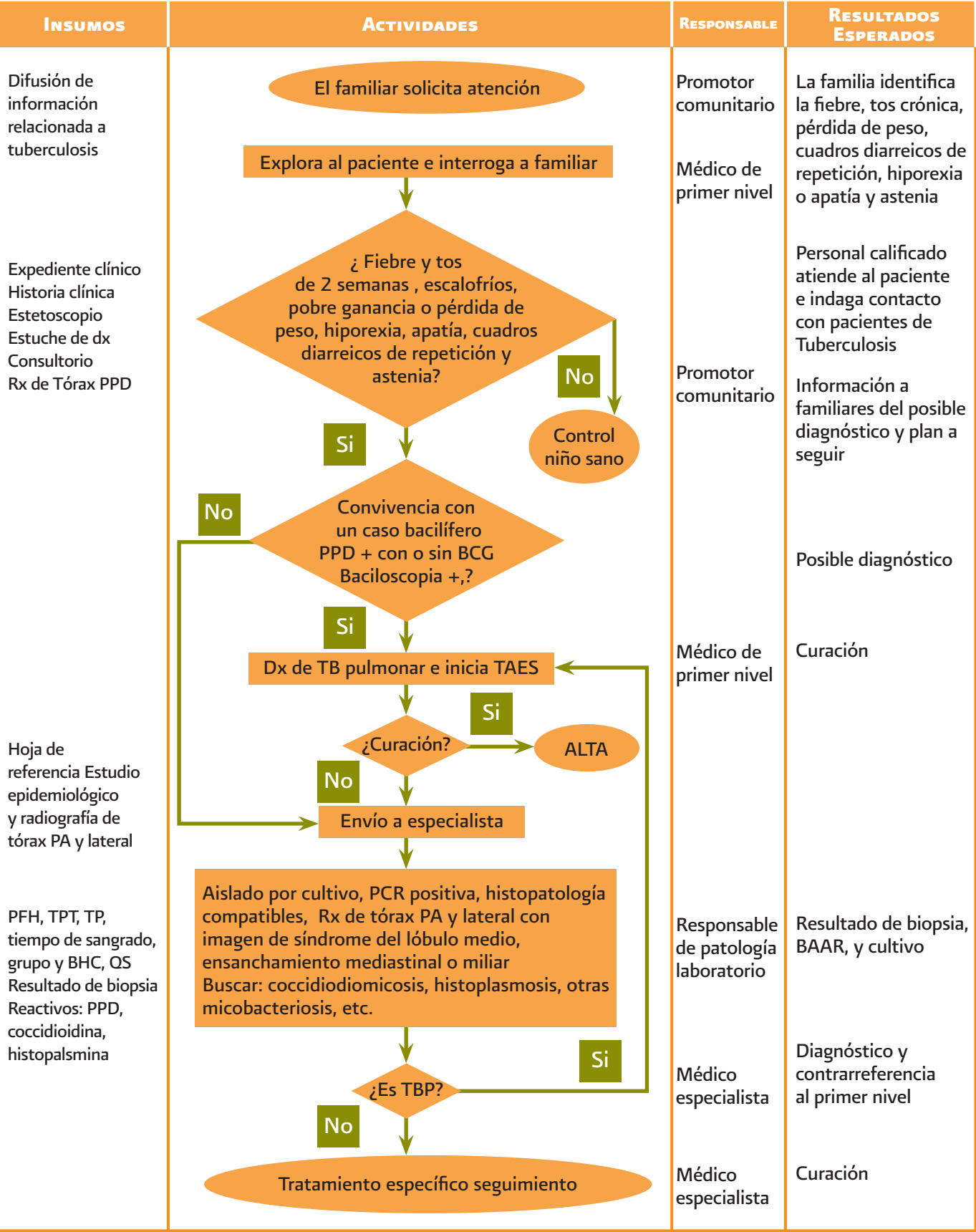
Hallazgos radiológicos de la tuberculosis pulmonar.

En general, los cambios no son patognomónicos y es poco frecuente observar cavernas o fibrosis. Las calcificaciones pueden observarse en parénquima, ganglios linfáticos, pleura y su presencia es altamente sugestiva de tuberculosis activa **(CUADRO 6.1 Y FIGURA 6.1)**.

CUADRO 6.1 IMÁGENES RADIOLÓGICAS POR LOCALIZACIÓN

LOCALIZACIONES ANATÓMICAS	IMÁGENES RADIOLÓGICAS ESPERADAS
Ganglios linfáticos	Ensanchamiento mediastinal o hilio reforzado
Parénquima	Neumonía, atelectasia (mas frecuente en lóbulo medio) caverna, fibrosis
Vías aéreas	Sobredistensión generalizada o localizada, bronquiectasias, neumotórax
Pleura	Derrame, paquipleuritis
Vasos sanguíneos	Infiltrado miliar (granos de mijo)

FIGURA 6.1 CARTA DE ANÁLISIS DEL PROCESO DE ATENCIÓN DE TB PULMONAR EN NIÑOS



6.2 TUBERCULOSIS MILIAR

Patogenia.

Es una enfermedad generalizada con diseminación linfohematógena (infiltrado micro y macronodular) con formación de granulomas múltiples. Se trata de una expresión de la tuberculosis primaria y habitualmente se desarrolla en los primeros seis meses de iniciada la infección.

Manifestaciones clínicas.

El inicio de la TB miliar habitualmente es subagudo, puede haber fiebre elevada en general de tipo recurrente. La ocupación alveolo capilar puede desarrollar necrosis. La imagen radiológica observada es infiltración heterogénea bilateral diseminada macro y micronodular (típicamente granos de mijo), derrame pleural, afectación del lóbulo medio y apical; con relativa frecuencia los síntomas respiratorios pueden o no estar presentes. En algunos casos hay adenomegalias (cervicales e inguinales), esplenomegalia, hepatomegalia o afección del Sistema Nervioso Central (SNC). En los casos no tratados la mortalidad es casi de 100% y puede presentarse al cabo de 4 a 12 semanas, generalmente a causa de meningitis tuberculosa. En los casos con tratamiento oportuno, la temperatura suele normalizarse entre 10 a 14 días. Las lesiones observadas radiológicamente mejoran entre 5 a 10 semanas y desaparecen entre 3 y 6 meses después (véanse imágenes radiológicas).



Imagen radiográfica de la cuarta semana de tratamiento antituberculosis con franca mejoría

El paciente tiene poco riesgo de transmitir la enfermedad por vía aérea; sin embargo, debe buscarse el microorganismo en las muestras de jugo gástrico y aspirado bronquial y otros especímenes de acuerdo al caso.

6.3 TUBERCULOSIS GANGLIONAR (TBG)

También llamada linfadenopatía tuberculosa, la tuberculosis ganglionar es la más frecuente y representa aproximadamente 50% de las formas extrapulmonares. Rara vez se presentan síntomas de enfermedad sistémica, la prueba de PPD es mayor de 10 mm de induración en 30 a 70% de los casos.

La linfadenitis por micobacterias no tuberculosis generalmente afecta un solo ganglio, rara vez tienen compromiso pulmonar y la prueba de PPD por lo general es no reactor (**FIGURA 6.2**).

Patogenia.

Véase capítulo de mecanismos inmunológicos y patogénesis de la tuberculosis.

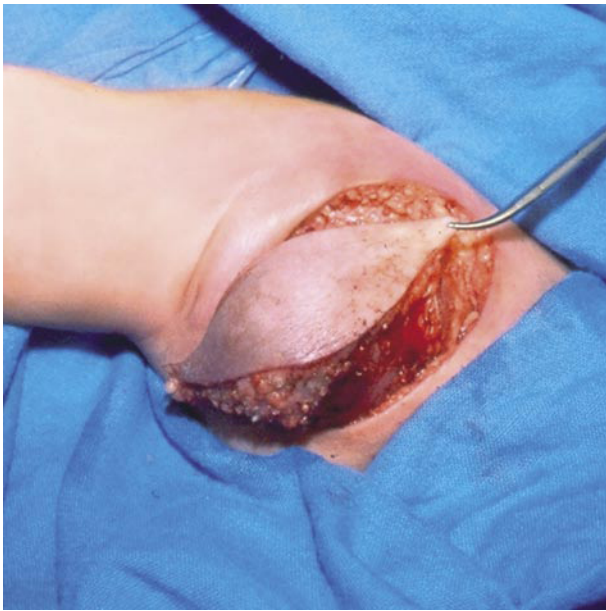
Manifestaciones clínicas.

El aumento de tamaño en los ganglios linfáticos es habitualmente paulatino e indoloro, de evolución generalmente crónica de semanas o meses. Las cadenas ganglionares cervicales son por lo común las más afectadas (más del 90%), seguidas de las axilares, inguinales y supraclaviculares. El compromiso puede ser uni o bilateral, afectando a grupos cercanos o distantes.

Los casos se clasifican en tres etapas, dependiendo del estadio de evolución:

- Etapas 1.** Corresponde al momento que los ganglios han aumentado de tamaño. Existe un gran ganglio linfático y varios pequeños en la proximidad. La piel no está comprometida y el ganglio se palpa firme y no adherido a planos profundos.
- Etapas 2.** Los ganglios están adheridos entre sí y la piel se ha fijado a ellos, con cambios en la coloración a eritematosa-violácea, éstos se ablandan formando abscesos que se caracterizan por ser fríos, fluctuantes, poco dolorosos a la palpación y pueden fistulizar a piel (escrófulas).
- Etapas 3.** Los ganglios linfáticos pueden permanecer aumentados de tamaño, firmes e involucionar espontáneamente o evolucionar hacia absceso. En el paciente con alguna inmunodeficiencia puede eventualmente evolucionar a formas sistémicas graves.

La tuberculosis en niños es un fiel indicador de la convivencia intra o extradomiciliaria con un adulto con enfermedad activa.



Tuberculosis ganglionar en menor de cinco años

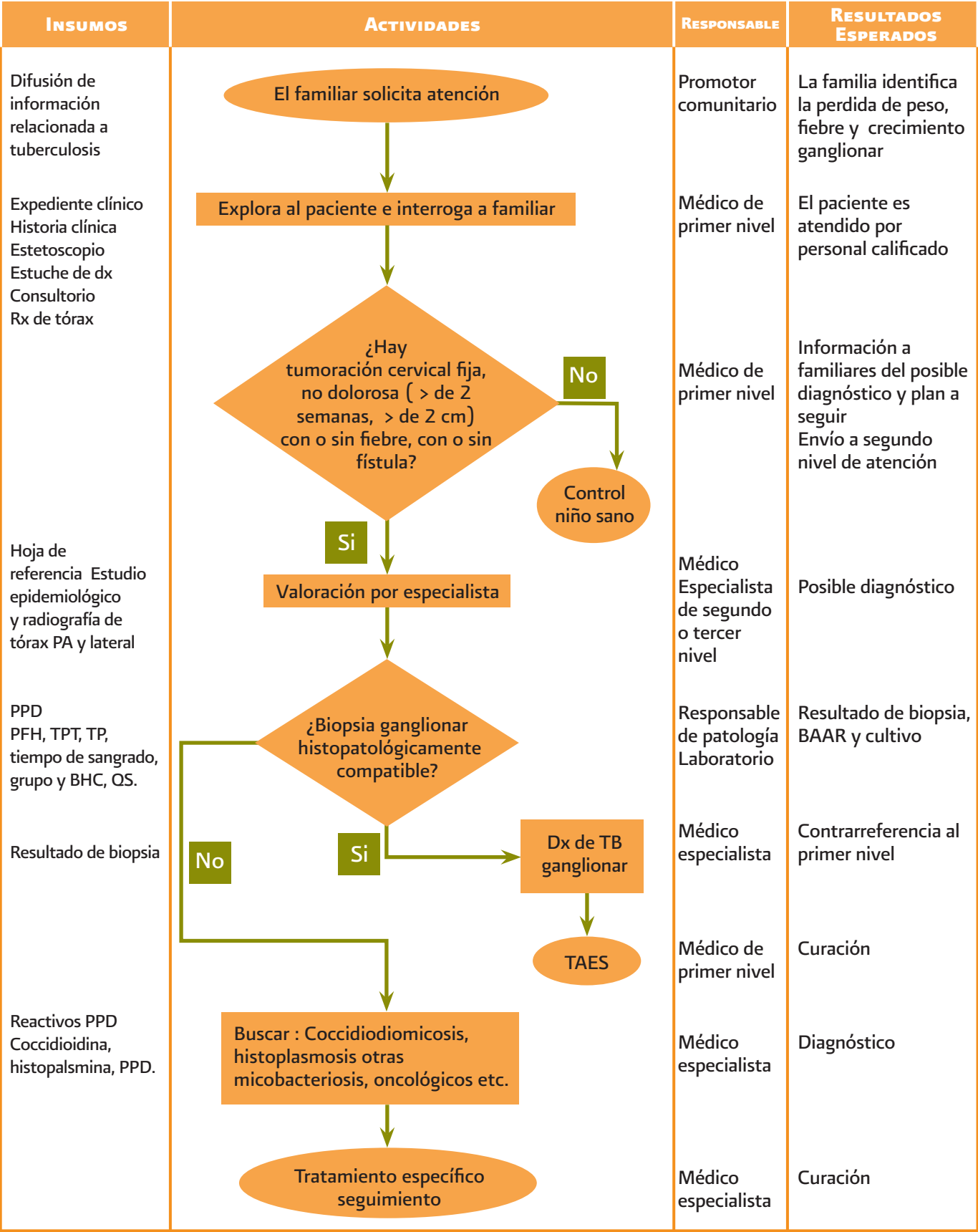


Tuberculosis ganglionar en mayor de cinco años

Diagnóstico.

Es por histopatología y la biopsia del ganglio debe ser excisional. Las biopsias de ganglio pueden ser positivas a la tinción de Ziehl Neelsen en 25 a 30%, y los cultivos para M. tuberculosis se reportan positivos en 50%. En los menores de 5 años de edad son más comunes las micobacterias ambientales, mientras que en los mayores predomina el complejo tuberculosis. El cultivo de las biopsias es obligatorio.

FIGURA 6.2 CARTA DE ANÁLISIS DEL PROCESO DE ATENCIÓN DE TB GANGLIONAR EN NIÑOS



6.4 TUBERCULOSIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (MENINGITIS)

La meningitis tuberculosa es la invasión del SNC, generalmente por diseminación linfohematógena. Puede presentarse a cualquier edad; sin embargo, es más frecuente en preescolares. Representa una de las formas más graves debido a su elevada mortalidad y secuelas neurológicas.

Patogenia.

M. tuberculosis se disemina al cerebro mediante tubérculos que se localizan en la región subependimaria y en la superficie de la corteza cerebral. Cuando los tubérculos se rompen, hay liberación de M. tuberculosis y antígenos que originan meningitis, hay producción de exudado y fibrosis que resulta en hidrocefalia por bloqueo de las cisternas interpeduncular y agujeros de Luschka y Magendie.

La extensión del exudado al piso del 3er ventrículo, región subtalámica, quiasma óptico y médula espinal, ocasiona paresia de los pares craneales, con afectación principalmente de los nervios III, IV, VI y VII. Se presenta vasculitis de pequeñas y grandes arterias que origina lesiones isquémicas o trombóticas en tallo cerebral y cerebro, evolucionando a infarto o necrosis. Los mecanismos de inmunidad desempeñan un papel importante en la fisiopatología de la infección del SNC, sobre todo en niños menores de 5 años que no recibieron BCG, puesto que tienen un número importante de células CD-4, linfocitos T y macrófagos no activados “vírgenes”, lo que facilita que el M. tuberculosis se instale y se desarrolle la infección.

Además existen evidencias de que los mediadores, como las citocinas liberadas por el macrófago TNF-alfa, INF-gamma, IL-10 e IL-12, que son parte de la respuesta inflamatoria, tienen una actividad prolongada y amplificada durante el proceso infeccioso, lo que incrementa el daño al SNC.

Manifestaciones clínicas.

En el **CUADRO 6.2** se describen tres estadios:

CUADRO 6.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS SEGÚN ESTADIO

PRIMER ESTADIO	Es inespecífico, puede haber irritabilidad, anorexia, vómito, astenia y fiebre de más de una semana de duración. Ausencia de signos neurológicos, consciente. Puede haber síntomas meníngeos.
SEGUNDO ESTADIO	Hay datos encefálicos como somnolencia alternando con irritabilidad, confusión, cefalea, vómitos, signos meníngeos, rigidez de nuca, Kerning, Brudzinsky y reflejos osteotendinosos aumentados, puede haber afección de pares craneales (principalmente los oculomotores III, IV, VI y VII facial), crisis convulsivas focales o generalizadas y fiebre elevada. Datos de hipertensión intracraneana.
TERCERO ESTADIO	Se caracteriza por alteraciones graves del estado de alerta pudiendo llegar el paciente en coma, espasticidad generalizada, datos de hipertensión endocraneana grave como pulso y respiraciones irregulares, hipertensión arterial, ocasionalmente se observa papiledema.

Los principales signos y síntomas descritos son: fiebre (97%), letargo (73%), vómito (51-73%), apatía (50%), anorexia (27%), rigidez de nuca (27%), irritabilidad (25%), tos (23%), pérdida de peso (23%), cefalea (20%), convulsiones (9-47%). La hidrocefalia usualmente es de tipo comunicante, se presenta en 38 a 100% y se asocia a una mala evolución.

Diagnóstico.

En pacientes con antecedente de contacto con un enfermo de tuberculosis, es obligado investigar TBM cuando exista fiebre de más de siete días, vómitos, irritabilidad, cefalea, alteraciones del estado de alerta, como somnolencia, afección de pares craneales (anisocoria, diplopia, estrabismo).

Diagnóstico diferencial.

Encefalopatías, tumores, abscesos y meningitis modificada por antimicrobianos.

La radiografía de tórax es útil para apoyar el diagnóstico de TBM, ya que es anormal hasta en 70% de los casos.

En todos los casos debe realizarse punción lumbar para citoquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR), excepto cuando existan datos de hipertensión intracraneal. El LCR es habitualmente de aspecto turbio o xantocrómico; y rara vez agua de roca. Las proteínas se encuentran elevadas al igual que las células (50 a 500/mm3 con predominio de mononucleares, sin embargo puede haber polimorfonucleares, y la glucosa generalmente es menor de 40mg/dl (simultáneamente deberá solicitarse glucosa sérica).

Todas las muestras de LCR deben enviarse para cultivo de bacterias habituales y hongos, además de tinción de Ziehl Neelsen y aislamiento de micobacterias.

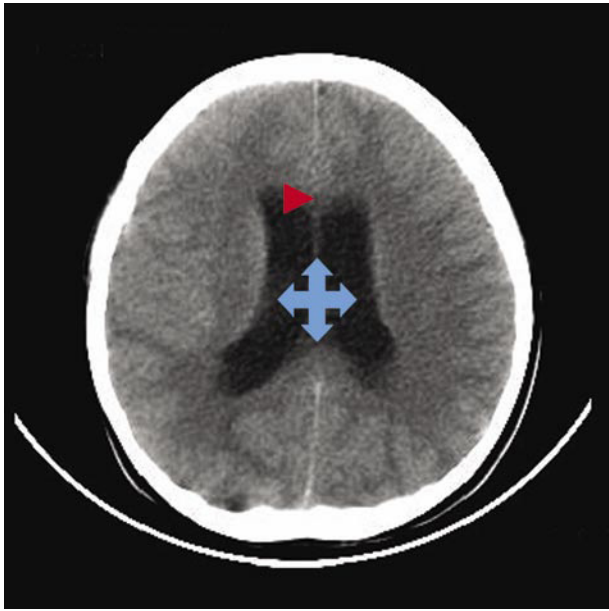
Se debe también realizar BAAR y cultivo del líquido obtenido por lavado gástrico, expectoración o ambos, en serie de 3, además de biometría hemática y electrolitos séricos.

Al ingreso en todos lo pacientes se debe realizar tomografía axial computarizada contrastada de cráneo (TACC) con la finalidad de detectar hidrocefalia con o sin aracnoiditis basal (véanse imágenes de tomografía). La radiografía de cráneo es inespecífica.

El estudio epidemiológico está obligado para determinar la fuente de infección e interrumpir la transmisión.

La radiografía de tórax es útil para apoyar el diagnóstico de tuberculosis meníngea, ya que es anormal hasta en 70% de los casos.

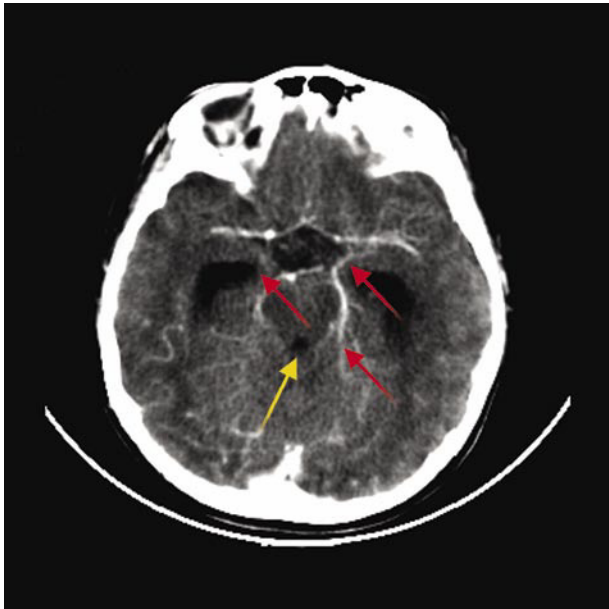
La observación del bacilo mediante la tinción de Ziehl-Neelsen o cultivo del líquido cefalorraquídeo, lavado gástrico o expectoración sólo es posible en 30% de los casos, por lo que el diagnóstico se establece considerando el antecedente de contacto, datos clínicos, PPD y estudios paraclínicos.



Tomografía computarizada del cráneo en fase simple en un paciente de 11 años de edad con diagnóstico de tuberculosis meníngea, donde se observa hidrocefalia tetraventricular.

La cruz señala la dilatación de ambos ventrículos.

Existe edema transependimario (punta de la flecha de color rojo)



Tomografía axial computarizada de cráneo con medio de contraste del mismo paciente de 11 años.

Se observa aracnoiditis basal caracterizada por reforzamiento vascular con medio de contraste (las flechas rojas señalan el reforzamiento).

La flecha amarilla señala dilatación importante del acueducto cerebral

Otras pruebas con sensibilidad y especificidad variable en población pediátrica (65 a 85%) son: la prueba de adenosin desaminasa, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y técnicas de ELISA (ensayo inmunoenzimático) en el LCR, lavado gástrico o expectoración. La atención debe hacerse en una unidad que cuente con TACC y neurocirujano.

Tratamiento.

La hidrocefalia requiere en forma urgente la derivación del ventrículo-peritoneal para mejorar la visión y disminuir o evitar el déficit neurológico.

Uso de Corticoesteroides por 6 semanas. Dexametasona a dosis de 0.25 mg/kg/dosis cada 8 horas durante la fase aguda (2 semanas); continuar con prednisona de 0.5 a 1 mg/kg/día por 2 semanas. Y, por último, iniciar el descenso de la prednisona paulatinamente hasta el retiro del medicamento. El esquema propuesto puede variar según el caso, por lo que se recomienda la interconsulta en el tercer nivel de atención **(FIGURA 6.3)**.

Ante la sospecha clínica de tuberculosis meníngea el tratamiento específico debe iniciarse de inmediato con rifampicina, isoniazida, etambutol y pirazinamida durante la fase intensiva (90 dosis), seguida de rifampicina e isoniazida en forma intermitente hasta completar 12 meses de tratamiento. (Véase capítulo de tratamiento.)

6.5 TUBERCULOSIS RENAL

Es poco frecuente en menores de 5 años y más común que se presente durante la adolescencia.

Patogenia.

La afectación glomerular durante la diseminación hematógena ocasiona lesiones diminutas caseosas, llegando a los túbulos renales en la zona entre la pirámide renal y la corteza, provocando una masa caseosa y encapsulada que posteriormente se puede calcificar in situ o llegar a la pelvis del riñón, formando una cavidad análoga a la cavidad pulmonar.

La infección puede ser unilateral o bilateral y puede extenderse a la vejiga; no obstante, en muy pocos casos los bacilos tuberculosos se pueden recuperar en la orina.

Manifestaciones clínicas.

Disuria, hematuria, piuria estéril (urocultivo sin desarrollo de bacterias habituales), proteinuria, en algunos casos fiebre; en la mayoría de los pacientes se presenta hematuria microscópica acompañada de pérdida de peso. No se recomienda búsqueda de BAAR en orina en mayores de 7 años por falsos positivos debido a la presencia de *M. smegmatis* (saprófito), por ello debe solicitarse cultivo para micobacterias **(FIGURA 6.4)**.

La tuberculosis meníngea es una emergencia, por lo que ante la sospecha clínica el tratamiento debe iniciarse de inmediato. *No Esperar Resultados Microbiológicos*. La colocación de una válvula ventrículo peritoneal en los pacientes con hidrocefalia, es una urgencia médico-quirúrgica, ya que disminuye las secuelas neurológicas.

En todo evento de *Hematuria* en niños y adolescentes deberá estudiarse tuberculosis. El diagnóstico se establece por cultivo; sin embargo, en menores de 5 años la baciloscopia puede ser de utilidad

FIGURA 6.3 CARTA DE ANÁLISIS DEL PROCESO DE ATENCIÓN DE TB MENÍNGEA (TBM) EN NIÑOS

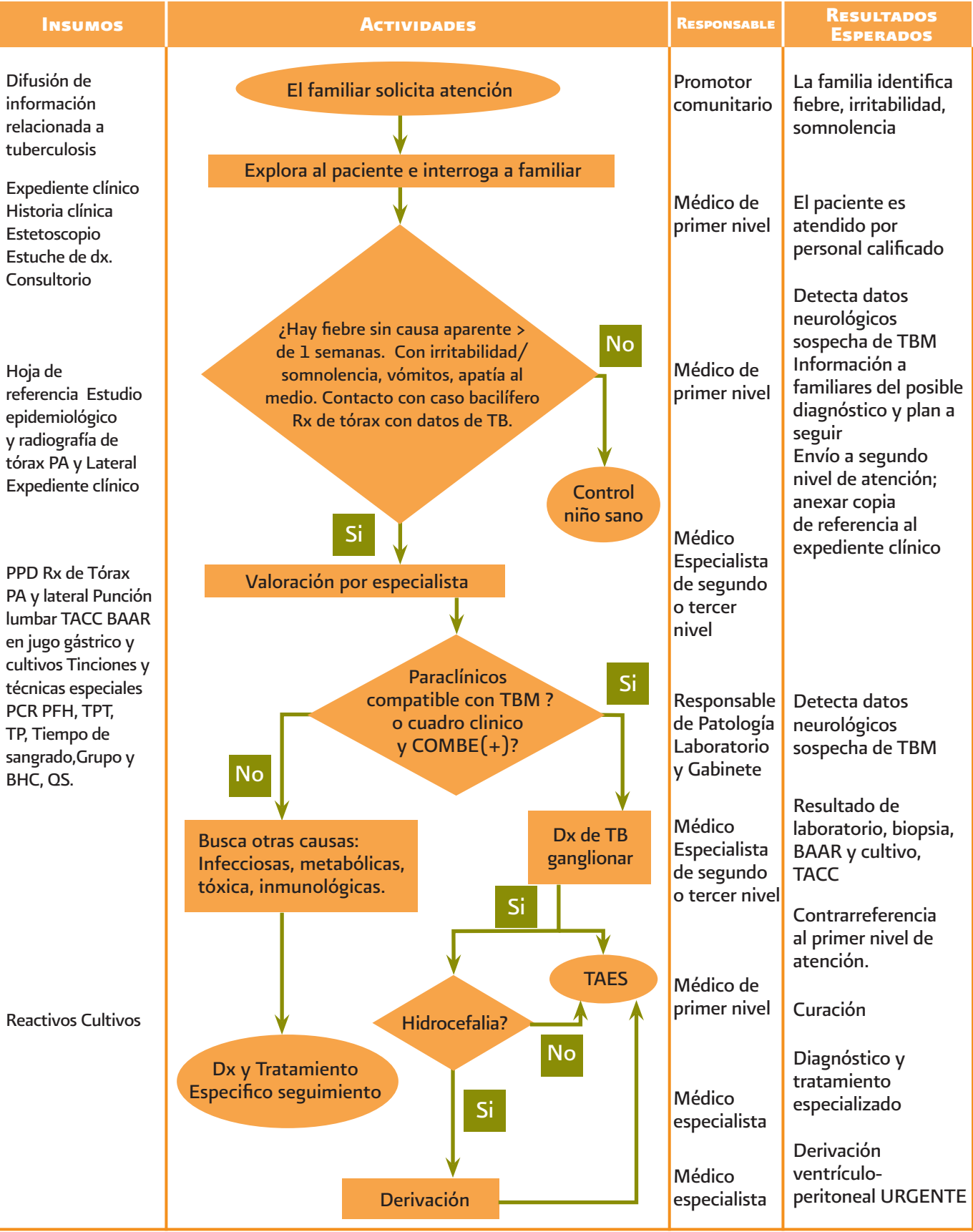
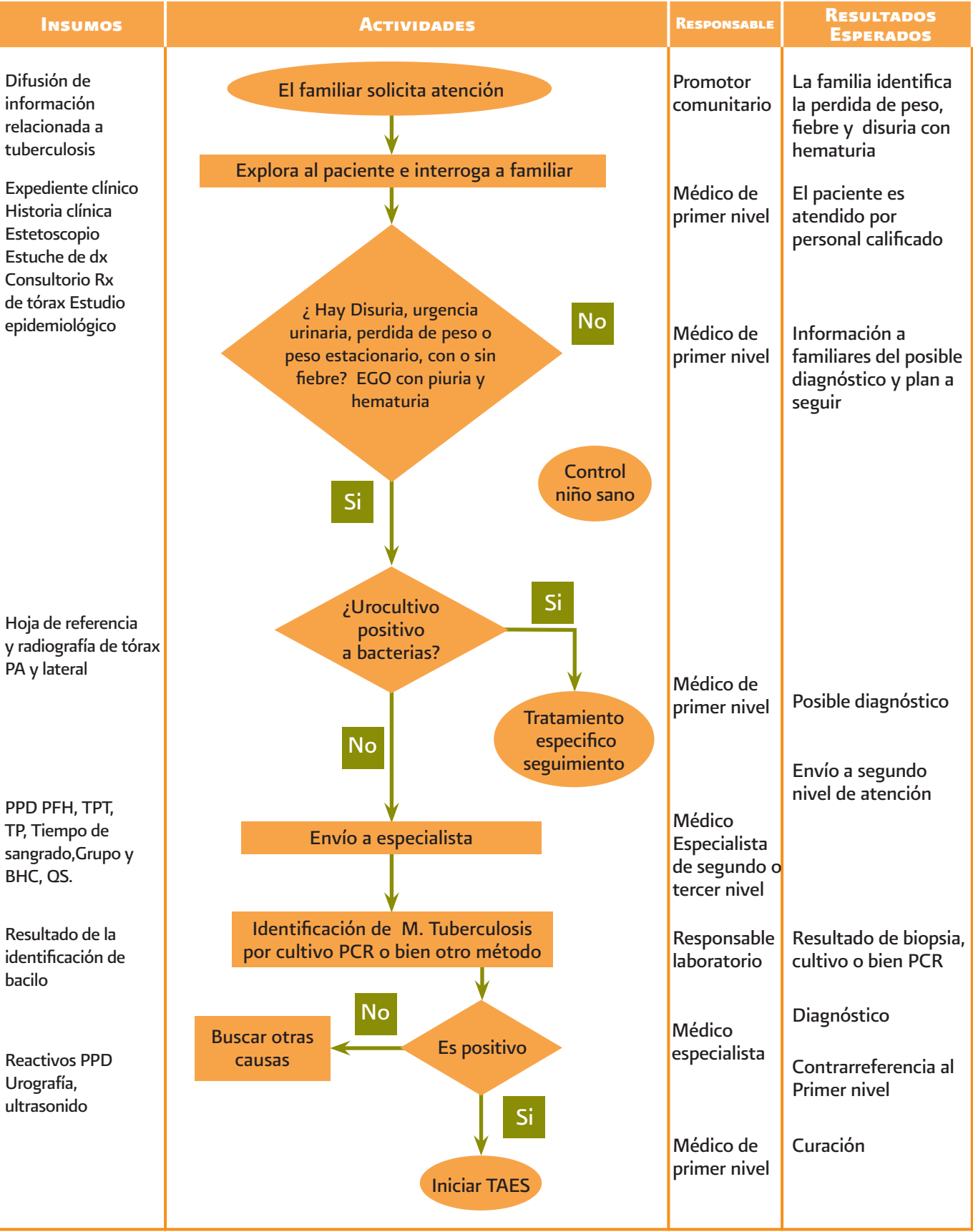


FIGURA 6.4 CARTA DE ANÁLISIS DEL PROCESO DE ATENCIÓN DE TB RENAL EN NIÑOS



6.6 TUBERCULOSIS GENITAL

Enfermedad poco común antes de la pubertad.

Patogenia.

Se presenta durante la diseminación linfohematógena; ocasionalmente por extensión directa o una lesión adyacente de hueso, intestino o vías urinarias. La tuberculosis genital es un factor de riesgo para infertilidad.

Manifestaciones clínicas.

Dolor abdominal bajo, amenorrea, masa abdominal, ascitis, en el sexo masculino se presenta un nódulo en región inguinal que puede drenar material caseoso, dolor escrotal, dolor suprapúbico, masa testicular, linfadenopatía regional.

Puede o no presentarse astenia, adinamia, pérdida de peso y fiebre.

La tuberculosis genital masculina más frecuente es la epididimitis, y causa infertilidad en 5% de los que la padecen.

Complicaciones.

La infertilidad por tuberculosis genitourinaria se presenta por afectación de las trompas de Falopio y endometrio en la mayoría de los casos; la epididimitis, epididimorquitis, torsión testicular y orquitis, también pueden ser causas de infertilidad.

6.7 PERITONITIS TUBERCULOSA (TUBERCULOSIS PERITONEAL)

Es una enfermedad de evolución generalmente subaguda, fibroadhesiva, caracterizada por fiebre de más de dos semanas de evolución, distensión y dolor abdominal, ascitis, masa abdominal y suboclusión intestinal.

Patogenia.

Se debe a la diseminación linfohematógena a partir de un foco primario, por contigüidad con un ganglio linfático infectado mesentérico o por ingestión de productos lácteos no pasteurizados.

La formación de líquido de ascitis se puede deber a varios mecanismos, según el origen de los bacilos. Cuando se degluten alimentos contaminados o secreciones infectadas procedentes de las vías respiratorias, la pared del intestino se infecta, hay ulceraciones locales que se pueden transformar en fístulas con formación de ascitis por extensión al peritoneo. En los casos donde la enfermedad se origina por vía hematógena hacia los ganglios linfáticos mesentéricos, éstos aumentan de tamaño y se adhieren entre sí, y en caso de ruptura se facilita la diseminación hacia la cavidad peritoneal y la producción de ascitis. La adhesión de los ganglios al

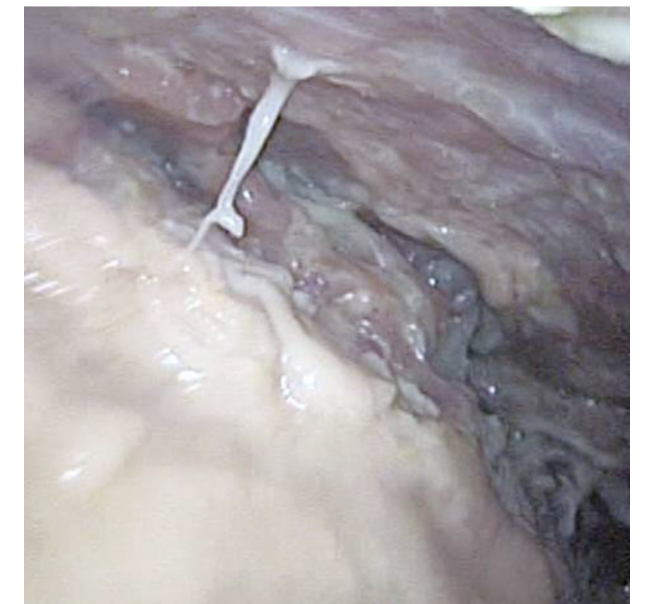
intestino provoca una obstrucción y, por consecuencia, fístulas entre el intestino y la vejiga o la pared abdominal.

Manifestaciones clínicas.

Los pacientes muestran signos y síntomas insidiosos con fiebre de larga duración, dolor abdominal y síndrome suboclusivo, cuadros alternados de constipación y diarrea que pueden acompañarse de síndrome de mala absorción, masa palpable, ascitis y son poco frecuentes hepatomegalia, esplenomegalia y el signo de tablero de ajedrez. Las manifestaciones clínicas dependen del nivel afectado del intestino y se acompaña de pérdida de peso y ataque al estado general. Puede o no acompañarse de manifestaciones pulmonares (**FIGURA 6.5**).

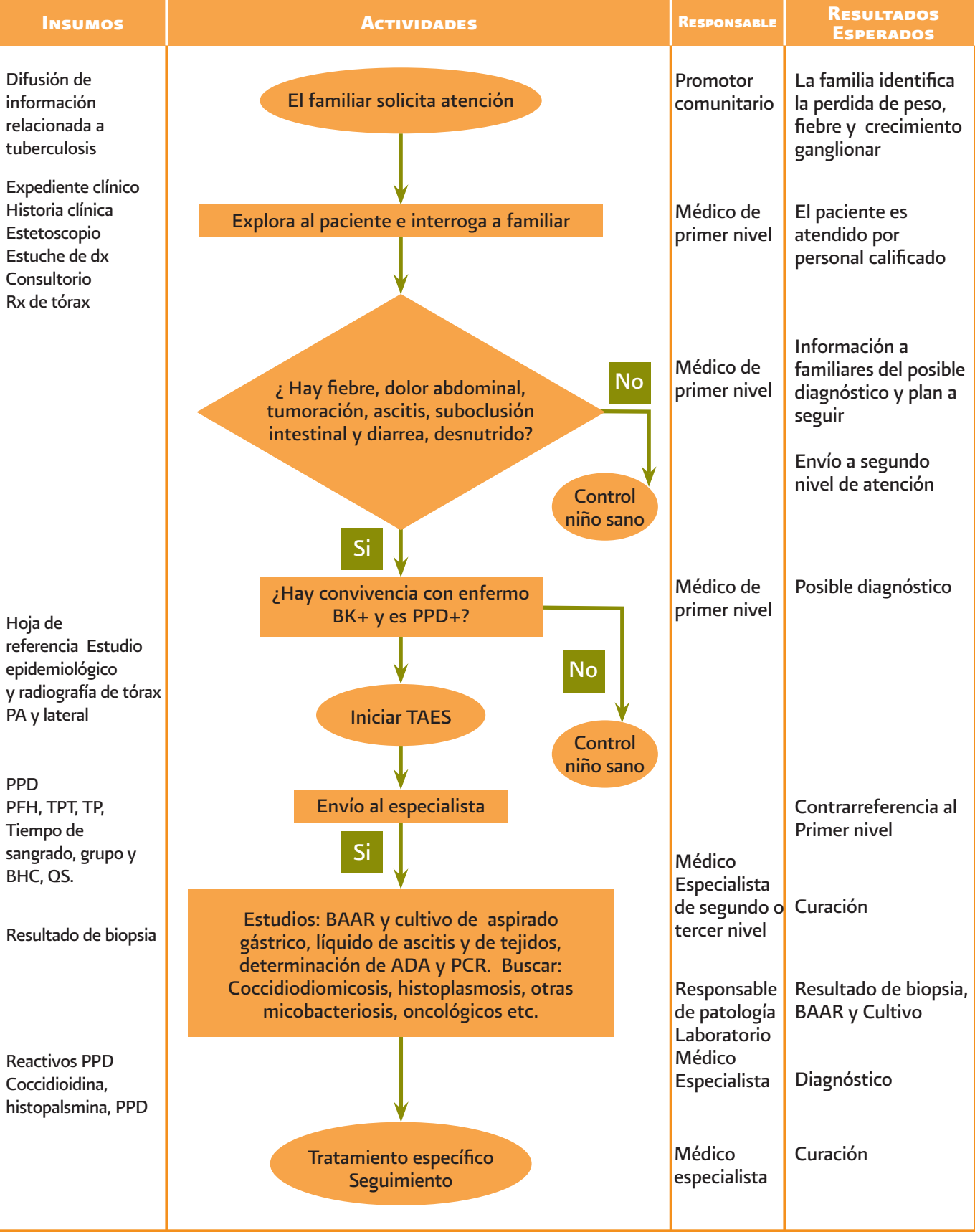


Abdomen distendido a expensas de ascitis y hepatomegalia



Tuberculosis peritoneal sero-adhesiva

FIGURA 6.5 CARTA DE ANÁLISIS DEL PROCESO DE ATENCIÓN DE TB PERITONEAL EN NIÑOS



6.8 TUBERCULOSIS OSTEOARTICULAR

M. tuberculosis puede afectar cualquier hueso o articulación por diseminación linfohematógena a partir de un foco pulmonar primario o por contigüidad con un ganglio linfático paravertebral.

El mayor riesgo de afección se presenta en los primeros tres años después de la infección primaria. Es más frecuente la afección en las epífisis o metáfisis de los huesos que soportan el peso o que tengan mayor flujo sanguíneo y médula ósea con abundancia de células linfoides y escasez relativa de macrófagos. Así, la columna vertebral es la más afectada, seguida de cadera, rodillas y huesos del pie; es rara en los huesos de los brazos o manos. La tumefacción de las articulaciones se presenta lentamente, sin datos locales de inflamación (absceso frío), a diferencia de una infección séptica (absceso caliente). El hallazgo de abscesos fríos con comienzo insidioso es motivo de fuerte sospecha de tuberculosis.

Vertebral

Es la forma más común de TB-osteoarticular; es más frecuente en la columna dorsal y la dorsolumbar, con destrucción de los cuerpos vertebrales (Mal de Pott) o de los arcos posteriores (enfermedad de Lannelongue).

Manifestaciones clínicas.

Dolor local, limitación de los movimientos de la columna, alteraciones de la marcha, síndrome de compresión radicular o medular y fiebre poco frecuente.

La destrucción del cuerpo vertebral y compresión del espacio es causa de xifosis, escoliosis y abscesos intervertebrales. Las lesiones nerviosas se acentúan por el colapso de los cuerpos vertebrales que comprometen los agujeros de conjunción.

Patogenia.

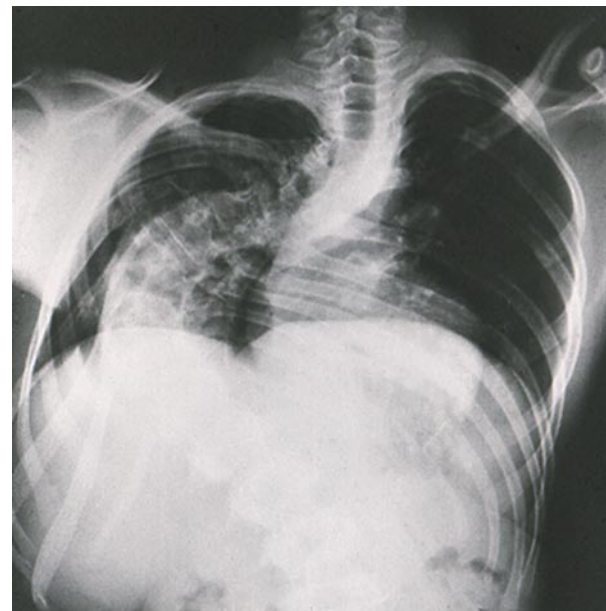
Existen dos lesiones vertebrales fundamentales: la difusa superficial y la cavernosa localizada. La forma *difusa superficial* abarca varios cuerpos vertebrales debajo del periostio despegado por abundante secreción purulenta y caseosa, hasta el tejido óseo erosionado, con pequeñas cavernas, pero sin destrucción en profundidad ni aislamiento del material secuestrado. La forma *cavernosa* es localizada, comienza a nivel del cuerpo e invade rápidamente al disco intervertebral. El cuerpo vertebral afectado se sustituye por tejido necrótico, por lo que la vértebra se colapsa y condiciona la xifosis y la compresión radicular.

Diagnóstico.

Antecedente epidemiológico, cuadro clínico y radiografía de tórax en PA y lateral, prueba cutánea de PPD, tomografía de columna, biopsia de tejido óseo. Se recomienda la PCR para *M. tuberculosis* en suero como prueba rápida.

Pronóstico.

Está en relación con la oportunidad del diagnóstico y del tratamiento y puede dejar secuelas tales como acortamiento y deformación de la caja torácica con patrón restrictivo. Puede ser catastrófica como parálisis por lesión medular (véase imagen radiológica).



Deformidad vertebral secundaria a destrucción ósea

Cadera

Es la llamada coxitis o coxalgia, es más frecuente en niños de 3 a 6 años. El foco de inicio puede ser a nivel del cuello de la cabeza femoral o cotiloideo con invasión a la articulación. La osteítis ocasionalmente afecta el trocánter e isquion; cuando el foco es sinovial, la articulación es dañada desde el inicio de la enfermedad.

Manifestaciones clínicas.

Se inicia con dolor localizado en la cadera, que puede reflejarse a la rodilla y se incrementa cuando el paciente se encuentra de pie y al efectuar movimientos. Para evitar el dolor, el paciente limita su deambulación, presenta marcha claudicante debido a la reducción de la fase de sostén de la extremidad afectada y la extremidad se encuentra en flexión, abducción y rotación externa (espasmos protectores). La fiebre y manifestaciones sistémicas no son frecuentes.

A la exploración física son puntos dolorosos el triángulo de Scarpa, trocánter, glúteos y la región isquiotrocantérea. Puede presentarse adenopatía inguinal, atrofia muscular y aplanamiento de la región glútea.

Cuando el daño es mayor, la extremidad se encuentra en flexión, aducción y rotación interna como consecuencia de la destrucción osteoarticular y a las contracturas. Puede haber abscesos que drenan ocasionalmente.

Diagnóstico diferencial con necrosis avascular del fémur, brucelosis, salmonelosis y micosis.

Diagnóstico.

Antecedente epidemiológico, cuadro clínico y radiografía de tórax en PA y lateral, de cadera en PA y lateral más prueba cutánea de PPD, tomografía de cadera, biopsia de tejido óseo articular, citoquímico y cultivo de líquido sinovial. En tuberculosis ósea, se recomienda la PCR en suero como prueba rápida para *M. tuberculosis*.

Pronóstico.

Está en relación con la oportunidad del diagnóstico y del tratamiento y puede dejar secuelas como acortamiento, alteración de ejes, subluxación, luxación, fístulas residuales, retracciones cicatrízales y anquilosis.

Criterios de curación por imagen.

Desaparece la atrofia ósea difusa, hay remodelación de los contornos articulares y aparecen bandas de tejido óseo intraarticular.

Rodilla

También llamado tumor blando. Es de comportamiento bimodal, con picos en la edad escolar y después de los 15 años. Para su mejor comprensión fisiopatogénica se separa en una fase sinovial y otra ósea.

La *fase sinovial* se inicia como una sinovitis que evoluciona a un absceso frío intraarticular (periodo de estado), con líquido sinovial espeso que distiende los fondos de saco articulares, hasta llegar a las partes periarticulares y la piel.

La *fase ósea* da lugar a lesiones epifisiarias subcondrales, que contienen material infectante y que puede destruir la articulación. Durante este periodo se pueden afectar por contigüidad el fémur y la tibia con destrucción de los ligamentos y desplazamientos (luxaciones y subluxaciones) de la articulación afectada.

Manifestaciones clínicas.

El periodo de inicio se caracteriza por la limitación de los movimientos a causa del dolor, marcha claudicante, sinovitis y puede haber atrofia muscular y adenopatía inguinal.

En el periodo de *estado*, la rodilla se observa tumefacta, el derrame sinovial provoca el signo de choque rotuliano, los movimientos producen dolor, hay mayor atrofia del muslo y pantorrilla y se presenta adenopatía satélite.

En el periodo de *reparación* el estado general mejora, disminuye la tumefacción articular y periarticular, la rodilla está fría e indolora.

Diagnóstico.

Antecedente epidemiológico, cuadro clínico y radiografía de tórax y rodilla en PA y lateral, prueba cutánea de PPD, tomografía de rodilla, biopsia de tejido óseo. Material para citoquímico y cultivo de *M. tuberculosis*. En tuberculosis ósea, se recomienda la PCR en suero como prueba rápida para *M. tuberculosis*.

Criterios de curación por imagen.

Reaparece la nitidez de los contornos óseos y trama ósea, a veces se presenta pinzamiento o una erosión limitada a uno de los bordes de la interlínea.

6.9 TUBERCULOSIS OCULAR

Es una infección localizada en las estructuras intraoculares, donde la zona afectada con mayor frecuencia es la coroides, especialmente en forma de tubérculos coroides, coroiditis y coriorretinitis. Aunque la tuberculosis ocular sintomática es infrecuente, pueden observarse lesiones en pacientes con tuberculosis meníngea que cursan con patrón miliar en la radiografía de tórax.

En la exploración ocular se pueden observar los tubérculos coroides caracterizados como nódulos subretinianos blanco-amarillentos, observados con mayor frecuencia en el polo ocular posterior. El número de lesiones y su tamaño es muy variable, normalmente encontramos menos de cinco lesiones y de tamaño menor a un diámetro papilar. No suelen existir signos de inflamación ocular ni afectación campimétrica o de agudeza visual. En el estudio de fondo de ojo por refringencia se muestra hipofluorescencia precoz con difusión e hiperfluorescencia tardía. Excepcionalmente puede presentarse proptosis, dolor ocular, limitación de movimientos oculares y disminución de la agudeza visual. En estos casos el diagnóstico diferencial debe hacerse con celulitis orbitaria y retinoblastoma. En caso de sospecha, todos los pacientes deben referirse a tercer nivel de atención.

Diagnóstico.

Se ha descrito la detección de fragmentos de ADN en el humor acuoso mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Consulte el capítulo de diagnóstico.

6.10 TUBERCULOSIS EN OÍDO

Es muy poco frecuente. El sitio principalmente afectado es el oído medio, con evolución subaguda o crónica caracterizada por la presencia o no de otalgia, perforación de la membrana timpánica, otorrea purulenta refractaria al tratamiento antibiótico, la

hipoacusia progresiva puede dar lugar a retraso en el lenguaje. Se puede acompañar de fiebre, astenia y pérdida de peso, así como de adenopatías auriculares y parálisis del VII par en la fase temprana de la enfermedad. Las manifestaciones vestibulares son poco frecuentes.

Patogenia.

La tuberculosis ótica puede tener como origen un foco pulmonar primario diseminado por vía hematógena, con afección de los ganglios linfáticos regionales periauriculares. Con menor frecuencia es por contigüidad con otros sitios infectados, a través de la trompa de Eustaquio o el hueso, o por contacto con líquido amniótico contaminado, como en la tuberculosis congénita.

Se identifican dos tipos de lesiones óticas: la neoformación (productiva) de tejido tuberculoso y la destrucción (exudativa), que comprende caseificación, ulceración y necrosis. Ambos procesos pueden hallarse simultáneamente en el mismo oído, aunque lo más frecuente es que domine uno de ellos. Puede ocurrir que la forma productiva persista como tal, cure o progrese a la forma exudativa ulcerosa.

La TB productiva en oído o en mastoides se constituye por tubérculos típicos, esparcidos por el tejido subepitelial de la mucosa; a menudo estas granulaciones se desarrollan en un territorio circunscrito, adoptando la forma polipoidea o de los fungus tuberculosos. Otra forma ocurre como una infiltración superficial de la mucosa (forma infiltrante). Ocasionalmente se presentan tuberculomas solitarios o múltiples, con la apariencia de un tumor, asociados a una importante destrucción del hueso.

En la forma exudativa la caja timpánica contiene material caseoso y necrótico. Los huesecillos se reducen por necrosis e incluso el tímpano se destruye en mayor o menor extensión; progresivamente hay destrucción de las paredes óseas. Con frecuencia el nervio facial se lesiona por proliferación del tejido de granulación en su trayecto del conducto, así como el laberinto, sin que exista ruptura.

La membrana timpánica puede observarse con reacción inflamatoria escasa, perforación única o múltiple; a menudo se observan formaciones polipoideas o la presencia de pequeños nódulos que se deben a tubérculos miliares. En pocos casos se distingue sobre el promontorio una formación blanquecina firmemente adherida, que encierra abundantes micobacterias, que recuerda a una membrana diftérica.

En la forma exudativa de la mastoiditis tuberculosa hay gran destrucción ósea que puede fistulizarse a la piel, con bordes irregulares característicos de la escrófula tuberculosa. Puede presentarse secuestro, desprendimiento y expulsión del hueso al exterior y por esta misma causa la carótida se puede erosionar en dirección del vértice de la pirámide. También se puede asociar con un absceso frío en la apófisis mastoidea y meningitis.

Tratamiento.

Se debe consultar al especialista otorrinolaringólogo pediatra para el manejo quirúrgico del niño.

6.11 TUBERCULOSIS CUTÁNEA

La piel, como cualquier otro órgano, puede ser afectada por el complejo tuberculosis, en particular la variedad huminis y bovis, ya sea directamente o bien a través de sus componentes antigénicos. Los cuadros dermatológicos a que da lugar M. tuberculosis dependen no únicamente de su patogenicidad sino de las reacciones entre éste y el hospedero.

Se considera, en general, que la piel es un órgano poco receptivo para el bacilo de Koch, que no resulta fácil su adaptación para invadirla, pierde algo de virulencia como parece indicar el que las manifestaciones cutáneas sean más variadas, presentándose en diferentes formas clínicas, más crónicas y, a veces, sin encontrarse bacilos, ya que la piel está reaccionando desde un foco primario en donde se encuentra la tuberculosis.

La tuberculosis cutáneo-mucosa puede desarrollarse en cualquiera de sus formas, ya sea por infección exógena directa, por contigüidad o por diseminación linfática o hematógena.

Patogenia.

Los bacilos pueden penetrar la piel a través de una herida reciente o erosión. Esto sucede más frecuentemente sobre superficies expuestas. La cara, piernas, por debajo de las rodillas o los pies. Los brazos y manos son afectados con más frecuencia.

La herida, al principio, cura, luego se presentan una o varias lesiones ulcerosas superficiales, en tanto los ganglios linfáticos regionales lentamente aumentan de tamaño y pueden ablandarse. Por lo general, el motivo de la consulta es la persistencia de la lesión ulcerosa por más de 4 semanas y el aumento de volumen de los ganglios regionales.

También puede ser expresión de tuberculosis en otros sitios como pulmón, hueso o riñón y reacciones a BCG y PPD.

Clasificación.

Primoinfección, se define como complejo tuberculoso primario y consta de un nódulo cutáneo no doloroso que puede abrirse y dejar salir un material espeso y amarillo a través de fístulas o úlceras. Los nódulos dejan cicatrices retráctiles o queloides. Además hay linfangitis y adenomegalia regional. Es la más frecuentemente observada en niños.

Reinfección.

Puede ser reactivación endógena o reinfección exógena: a) formas fijas (luposa, coalicuativa, verrugosa, ulcerosa, vegetante y miliar), y b) formas hematógenas, no habitadas, hiperérgicas al PPD, recidivantes con tuberculides (TB-nodular profunda, TB nódulo necrótica, micronodular, tuberculoide ulcerosa y tuberculide de la cara).

El diagnóstico diferencial es con actinomicosis, osteomielitis, esporotricosis, Hodgkin e hidrosadenitis supurativa.

Verrugosa

Ocurre en 8% de pacientes, es una reinfección exógena y se presenta en quienes manipulan material contaminado por bacilos, es el caso de campesinos, tableros o empleados de anfiteatros; es poco frecuente en niños menores de 10 años. Se localiza en manos y pies.

Las lesiones son placas verrugosas de diferentes tamaños, tienden a crecer hacia la periferia y a cicatrizar en la parte central. Las placas pueden tener costras seropurulentas en la superficie, que al retirarlas pueden drenar pequeñas gotas de pus. Las placas pueden ser de 1 cm o cubrir grandes extensiones del miembro afectado. Son asintomáticas y usualmente de evolución crónica.



Lesión verrugosa en placa

El diagnóstico diferencial se hace con esporotricosis de placa fija, carcinoma espinocelular y cromomicosis.

Coalicuativa

Es la forma más frecuente en México, con 51%; afecta sobre todo a niños y jóvenes desnutridos. Es frecuente el antecedente de ingesta de leche no pasteurizada, por lo que se debe investigar en todos los casos. Es una reactivación endógena, también llamada escrofulodermia. Aparece por extensión de un foco tuberculoso en ganglios linfáticos, huesos o articulaciones. Topográficamente se encuentra en sitios donde hay ganglios linfáticos o donde el hueso está cercano a la piel, en orden de frecuencia: en cuello y región preesternal, axilas, ingles, codos, rodillas y maléolos.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con cromomicosis, esporotricosis y verruga vulgar.



Escrófula con fístula

Luposa o lupus vulgar

Su frecuencia es de 11%, generalmente observada en la tercera década de la vida; sin embargo, puede presentarse en niños. Es una reactivación endógena. Topográficamente afecta la parte central de la cara, pabellones auriculares, puede aparecer también en el tronco y extremidades. Su morfología: placas eritematosas escamosas, en ocasiones verrugosas de crecimiento centrífugo; pueden dejar un centro atrófico o queloide. La lesión elemental es el lupoma o nódulo pequeño. Son lesiones asintomáticas.

El diagnóstico diferencial es con rosácea y lupus eritematoso discoide.

Tuberculides

Son manifestaciones cutáneas satélite, asociadas a tuberculosis de localización frecuentemente pulmonar, ósea o renal, en las cuales el bacilo desencadena una reacción inmunológica en piel, lo que obliga a la búsqueda del foco activo de tuberculosis en otras localizaciones. Los ejemplos son el eritema modoso de Bazin y tuberculides papulonecróticas (término que presenta aún controversia).

Entre los diagnósticos diferenciales es conveniente recordar que existen micobacterias no tuberculosas que pueden causar lesiones semejantes y se relacionan con actividades de riesgo como biólogos marinos, vendedores de peces, pescadores o cualquier otra actividad acuática. Son ejemplos el *Mycobacterium balnei* o *marinum*, *escrofulaceum*, *avium*, *fortuitum*, *kansasii*.

Diagnóstico.

Para el diagnóstico son importantes los antecedentes de traumatismo, ingesta de leche no pasteurizada, diagnóstico de TB ganglionar, desnutrición y ocupacionales como campesinos o tableros.

Se debe realizar PPD, radiografía de tórax posteroanterior y lateral, baciloscopia, cultivo de las lesiones y estudio histopatológico de la biopsia de piel. Los estudios de biología molecular como la PCR en tejido de biopsia, en fresco o bloques de parafina, tienen una sensibilidad de 70% (la sensibilidad de las baciloscopias en estos casos es de 30%, en tuberculides no se identifican bacilos y la PCR baja la sensibilidad a 60%. Baciloscopias en jugo gástrico (3) o expectoración. Sospeche inmunodeficiencia primaria en caso de mala respuesta al tratamiento y realice exámenes básicos de inmunidad a través de biometría hemática e inmunoglobulinas, incluida IgE. (Véase el capítulo Diagnóstico.)

Tratamiento.

Posterior de haber completado doce meses de tratamiento, deben desaparecer por completo las lesiones. (Para mayores detalles, véase el capítulo respectivo.)

6.12 TUBERCULOSIS PERINATAL

La tuberculosis perinatal se clasifica en congénita y neonatal. La primera es adquirida en útero y la segunda es por contagio a partir de la madre, nodriza u otro enfermo de tuberculosis.

Congénita

Es la infección fetal causada por *M. tuberculosis*. Existen tres mecanismos de transmisión a partir de una bacteremia materna: de la placenta infectada al cordón umbilical, por

bronco aspiración o por ingestión de líquido amniótico infectado. Es poco frecuente, pero de alta mortalidad en ausencia de diagnóstico y tratamiento oportunos.

La diseminación hematógena da lugar a la infección de la placenta y el endometrio, y la transmisión al feto es por vía sanguínea o por la ruptura de una lesión caseosa dentro del amnión. La tuberculosis congénita se asocia con mayor frecuencia a tuberculosis miliar que a la endometritis tuberculosa.

Adquirida a través del cordón umbilical.

La transmisión de la enfermedad de la madre al producto ocurre con más frecuencia en el último trimestre del embarazo; sin embargo, puede adquirirse desde el cuarto mes de gestación.

Adquirida a través del líquido amniótico.

Es secundaria a la ruptura de las lesiones caseosas de la placenta, que liberan su contenido al líquido amniótico de donde el feto ingiere o aspira los bacilos tuberculosos. La diseminación hematógena o aspiración del bacilo favorecen la presencia de focos primarios múltiples (pulmón, intestino, oído medio, laringe y piel), además de crecimiento de ganglios peribronquiales y mesentéricos. Las otitis tuberculosas son explicadas por la anatomía del oído del recién nacido, lo cual permite el acceso de secreciones faríngeas y de vómitos, provocando perforaciones timpánicas, linfadenopatías cervicales y parálisis facial.

Patogenia en el feto.

Por cualesquiera de las vías que el bacilo tuberculoso haya llegado, éste alcanza al hígado por vía sanguínea, causando inflamación y los clásicos granulomas tuberculosos, además del crecimiento de los nódulos linfáticos periportales. Posteriormente pasa a través de la circulación del foramen oval, al ventrículo izquierdo, alternativamente al ventrículo derecho y, finalmente, a los pulmones, en donde se multiplica lentamente hasta mejorar la tensión de oxígeno, al nacimiento. Se establece en pulmón con participación del sistema linfático bronquial y mediastinal, hay diseminación a diversos puntos del organismo, incluido el Sistema Nervioso Central. Para fines prácticos, la infección in utero se demuestra después del nacimiento por biopsia hepática con lesiones características llamadas complejo primario hepático o nódulo de Rich.

Manifestaciones clínicas.

La enfermedad se expresa en las primeras ocho semanas de vida. Los datos más comunes son: bajo peso al nacer, prematuridad, dificultad respiratoria, hepatomegalia, esplenomegalia, fiebre o distermias, ictericia, peso estacionario, letargia, irritabilidad, convulsiones, meningismo, ascitis, diarrea, exantema, nódulos subcutáneos, úlceras peri-umbilicales y peri-vacunales.

En la biometría hemática puede haber anemia y trombocitopenia. La radiografía de tórax puede mostrar imagen miliar y ensanchamiento del hilio o mediastino.

USG de hígado y bazo, pueden mostrar granulomas y hepatoesplenomegalia. La mortalidad es de 20 y hasta 40 por ciento.

Diagnóstico de TB congénita.

Se establece en caso de que la madre presente tuberculosis activa durante el embarazo, TB urogenital o cuando la placenta presente macroscópicamente calcificaciones, necrosis, vasculitis y granulomas. Se debe investigar el contagio postnatal a través del estudio epidemiológico de los contactos, incluidos quienes atendieron al recién nacido. De ser posible se deberán buscar lesiones hepáticas por biopsia abierta o punción percutánea.

Se debe sospechar en todo caso de retardo de crecimiento intrauterino, antecedentes de abortos previos o infertilidad, muertes fetales, corioamnionitis, prematuridad, y debe hacerse diagnóstico diferencial con síndrome de Torch.

Pronóstico.

El diagnóstico oportuno durante las primeras seis semanas y el tratamiento adecuado garantizan la curación y el restablecimiento completo en nueve meses.

Neonatal

Se adquiere durante el parto por deglución o cuando la piel o las mucosas lesionadas del niño se ponen en contacto con secreciones transvaginales contaminadas. Después de nacer, por ingestión de leche contaminada o inhalación de gotas infectantes. Cerca de la mitad de estos niños se infectan después del parto por vía respiratoria.

Manifestaciones clínicas.

Es frecuente que los síntomas se presenten en la décima semana con rangos entre el primero y quinto mes de vida. Se caracteriza por fiebre, dificultad respiratoria, pérdida de peso, anemia, ictericia, hepato y esplenomegalia.

En caso de sospecha, los antecedentes epidemiológicos del caso deben estudiarse exhaustivamente. El tratamiento antituberculosis debe iniciarse sin demora, hasta descartar el diagnóstico. Toda muestra obtenida debe analizarse por cultivo e histopatología, aunque es posible que no se hallen microorganismos.

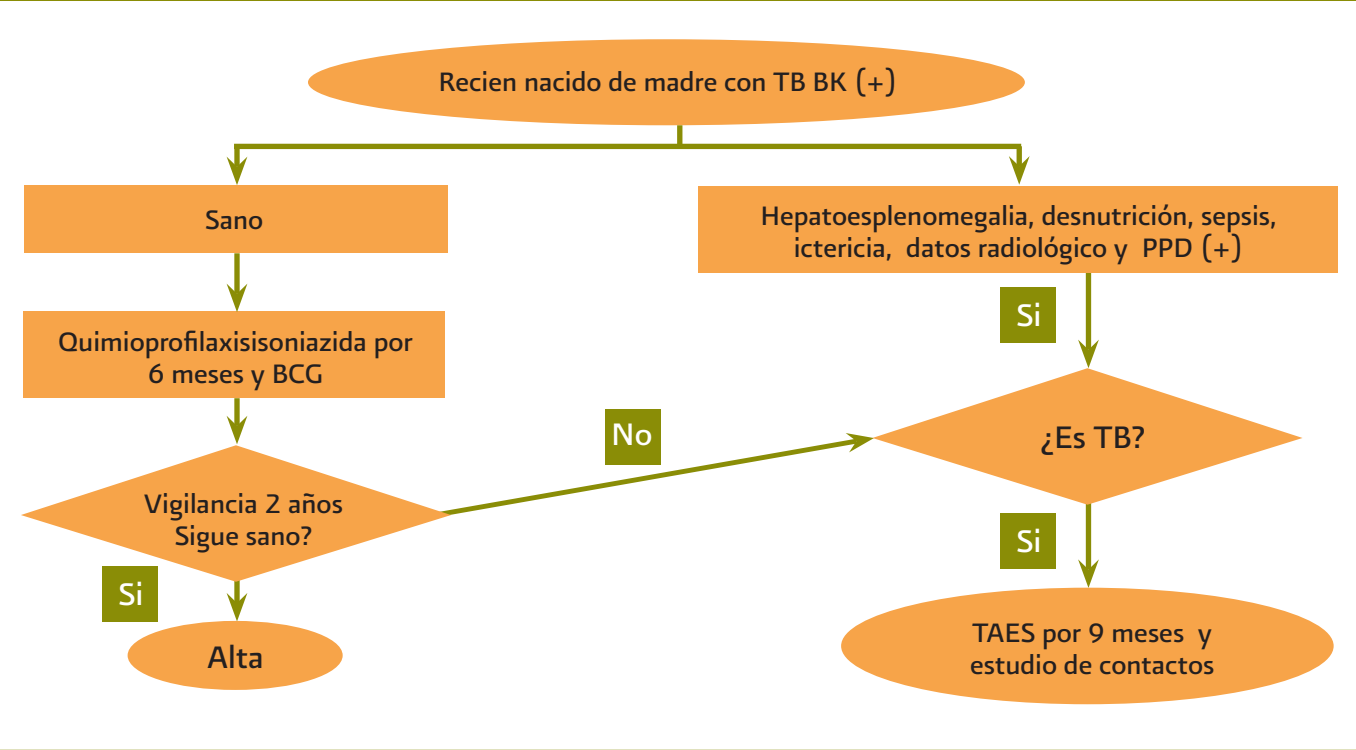
Diagnóstico diferencial.

Infecciones virales (CMV, VEB, VHS, VIH, hepatitis y rubéola congénita) y bacterianas (enterobacterias y Gram positivos, sífilis y leptospira, entre otras).

Tratamiento.

El tratamiento empírico para tuberculosis deberá iniciarse de inmediato si existe antecedente epidemiológico y madre enferma con baciloscopia positiva o con sospecha de tuberculosis y datos clínicos (**CUADRO 6.3 y FIGURA 6.6**). (Véase además capítulo de Tratamiento.)

FIGURA 6.5 DIAGRAMA DE FLUJO EN RECIÉN NACIDO DE MADRE BK (+)



CUADRO 6.3 ESTRATEGIAS EN UN RECIÉN NACIDO HIJO DE MADRE CON TUBERCULOSIS

CONDUCTA A SEGUIR EN EL RN	MADRE CON TUBERCULOSIS ACTIVA, SIN TRATAMIENTO	MADRE EN TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSIS	MADRE QUE COMPLETÓ EL TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSIS PREVIO AL EMBARAZO
Prevención	Isoniazida 10 mg/Kg/día durante 6 meses**** Al término aplicar BCG	Aplicar BCG. Isoniazida 10 mg/Kg/día durante 6 meses	Aplicar BCG. No amerita quimioprofilaxis
Separación del RN de la madre	Llevar a cabo hasta que la madre tenga un mes de tratamiento o la baciloscopia resulte negativa. Si es posible evitar el amamantamiento*	No separar al RN de la madre si ha completado la fase intensiva.	No amerita
Abordaje	Se inicia el tratamiento si hay datos de enfermedad. Administrar piridoxina mientras recibe isoniazida	Se inicia el tratamiento si hay datos de enfermedad. Administrar piridoxina mientras recibe isoniazida	No amerita intervención
Estudio de contactos	Obligatorio	Obligatorio	Obligatorio
Prueba de PPD a las 12 semanas y a los 6 meses de edad	Si se hace reactor, continuar con isoniazida durante 3 meses adicionales	Si se hace reactor, continuar con isoniazida durante 3 meses adicionales	No amerita
Seguimiento después de las 6 semanas, continuado trimestralmente	Evaluación clínica, de gabinete** y baciloscopia***	Evaluación clínica, de gabinete** y baciloscopia***	Control de niño sano

*Puede extraerse artificialmente la leche materna para alimentar al recién nacido.
** Radiografía de tórax, ultrasonido hepático.
*** Baciloscopia en las secreciones respiratorias, jugo gástrico y LCR.
**** Vigilar al RN cada 15 días para identificar datos de enfermedad.

CAPÍTULO VII

COINFECCIÓN M. TUBERCULOSIS-VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

Tuberculosis y VIH son dos de las principales causas de mortalidad asociadas a enfermedades infecciosas en el mundo. La tuberculosis infantil contribuye al incremento de casos en 15 a 20%, en particular en países africanos, donde la TB se ha identificado como la principal causa de muerte por enfermedad respiratoria en niños. Se estima entre 12 y 14 millones de personas coinfectadas con M. tuberculosis y VIH; entre 1990 y 2005 la incidencia de TB se incrementó a una tasa promedio de 7% en países en donde la prevalencia de infección por VIH entre adultos es mayor o igual a 5%, aunque este incremento sólo fue de 1.3% en países con prevalencia menor a 5 por ciento.

El 10% de las personas con tuberculosis latente que son VIH-negativas, desarrollan tuberculosis en alguna etapa de su vida, en tanto que en los co-infectados por el VIH y M. tuberculosis la probabilidad es más alta y varía de 2.5 a 15% por año, con un riesgo 25 a 50 veces mayor que en personas sin infección por el VIH.

Es probable que la mayor parte de los casos de tuberculosis en niños infectados por VIH sean infecciones primarias. Estudios iniciales en adultos indicaron que 90% de los casos de tuberculosis ocurrían por reactivación de la forma latente, aunque estudios recientes han mostrado que hasta la mitad de los casos son de transmisión reciente, tanto en VIH-positivos como en negativos.

Un estudio en Suráfrica demostró disminución en la incidencia de TB en niños con tratamiento antirretroviral altamente efectivo (TARAA) en comparación a los pacientes sin TARAA. La identificación del caso inicial de TB ocurrió en menos de 80% de los casos.

En países con recursos limitados, la tasa de mortalidad en niños infectados con VIH diagnosticados con TB varía de 20 a 35%, y en pacientes con TARAA aún no está adecuadamente documentado.

Manifestaciones clínicas.

Las manifestaciones clínicas en niños coinfectados, con niveles de células T CD4+ mayores de 15% son similares a las observadas en las personas no infectadas por VIH. En contraste, en los que presentan niveles menores de 15% (inmunodeficiencia grave) las manifestaciones clínicas pueden ser poco evidentes, debido a la pobre respuesta inflamatoria. Algunas evidencias sugieren

aumento en el riesgo de una progresión rápida de la enfermedad, infección por cepas multiresistentes, tuberculosis diseminada, formas extrapulmonares y mayor frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos antituberculosis, recaídas y mayor mortalidad; aunque cabe observar que hasta el momento la cuenta de CD4+ como parámetro único no es indicador suficiente de aumento de riesgo de enfermedad por TB en niños con VIH.

La presentación de la enfermedad clínica es similar a los niños no infectados con VIH. Sin embargo, es difícil diferenciar síntomas causados por TB de manifestaciones asociadas a VIH.

La sintomatología que presentan los enfermos de tuberculosis coinfectados por VIH no necesariamente refleja la gravedad de la enfermedad, ya que la magnitud de la respuesta inflamatoria está relacionada con el grado de inmunodepresión. Los niños con cifras de células T CD4+ mayores de 15% presentan manifestaciones clínicas por tuberculosis semejantes a las observadas en los no coinfectados: fiebre, tos, dificultad respiratoria, pérdida de peso, sudoración nocturna y escalofríos. La tuberculosis pulmonar es la forma más frecuente, se observa en 70 a 90% de los casos, y le sigue en frecuencia la forma ganglionar.

La TB extrapulmonar se presenta en 30 a 80% de los pacientes coinfectados y está en relación directa con la gravedad de la inmunosupresión. Las formas extrapulmonares se acompañan de manifestaciones pulmonares en 32 a 51% en pacientes seropositivos para VIH, mientras que en niños VIH negativos sólo se reporta 24 a 28%. Las manifestaciones extrapulmonares en pacientes con SIDA son comunes, siendo la infección diseminada y la linfadenitis los sitios de afección más comunes. La afección al Sistema Nervioso se observa en 14 a 15% en niños con VIH.

Diagnóstico.

El diagnóstico se realiza con los mismos criterios que en los niños no coinfectados. Para establecerlo, se deben recabar los antecedentes epidemiológicos (estudio de contactos), datos clínicos, radiológicos y la prueba de PPD (intradermorreacción). En todos los casos se debe realizar el cultivo del microorganismo, aun cuando el aislamiento es poco frecuente.

La prueba de PPD se debe aplicar en cuanto se diagnostique la infección por VIH, y en aquellos pacientes que inicialmente fueron negativos a la prueba; ésta, se debe repetir en 2 a 4 semanas (tiempo esperado de la reconstitución inmune) después del inicio del tratamiento. La prueba de PPD tienen una sensibilidad baja, por lo que es común que las personas infectadas por VIH presenten resultados falsos negativos a la prueba, a pesar de que almacenan bacilos tuberculosos. Esto se debe a que la infección por VIH es causa de anergia a antígenos cutáneos. El PPD es positivo en 58% en niños con TB/VIH negativo, mientras que es de 26% en niños VIH positivos. La positividad de la prueba varía con la edad,

grado de inmunosupresión y desnutrición. La sensibilidad del PPD disminuye con enfermedades virales graves; en caso de administrar una vacuna con virus vivos, aplíquese el PPD el mismo día de la vacunación o diferirlo 6 semanas.

El ELISPOT ha demostrado una mejor sensibilidad (52%) en niños infectados con VIH tratados por probable tuberculosis sin que se afecte con el nivel de CD4+ en comparación con el PPD. Sin embargo, al igual que el PPD, la prueba no permite diferenciar la infección por M. tuberculosis de enfermedad activa.

Las manifestaciones radiográficas son variables y no existe un patrón radiológico patognomónico de tuberculosis; los principales hallazgos incluyen: linfadenopatías hiliar y mediastinal, con afectación del lóbulo medio, pueden observarse atelectasias, infiltrados (nodulares, alvéolo intersticial, confluentes o diseminados), derrame pleural y, ocasionalmente, lesiones cavitadas.

Es importante mencionar que en los pacientes con cuentas bajas de células CD4+, los hallazgos pueden ser escasos o nulos debido a la pobre respuesta inflamatoria que presentan; mientras que en los pacientes con células CD4+ mayores de 200/mm³ los hallazgos radiográficos son habitualmente similares a las encontradas en pacientes sin infección por VIH. La adenopatía mediastinal es una manifestación frecuente en niños (VIH positivos y negativos).

Son factores que contribuyen a la dificultad diagnóstica de TB en niños infectados con VIH:

- Los niños infectados con VIH que viven con un adulto infectado (VIH +) están más expuestos a un caso índice adulto con TB en casa. Sin embargo, los adultos infectados con VIH frecuentemente tienen baciloscopia negativa y el riesgo de infección por esta exposición generalmente no es detectado.
- El PPD es menos sensible en el niño infectado con VIH que en el negativo.
- Los síntomas pulmonares crónicos pueden ser secundarios a otra patología relacionada a VIH, como reflujo gastroesofágico y bronquiectasia e infecciones por otros microorganismos, principalmente hongos, lo que dificulta el abordaje diagnóstico.
- La pérdida de peso y detención del crecimiento se presentan en ambos: VIH y TB.
- La progresión rápida de la enfermedad tuberculosa es más frecuente en niños con VIH.
- La interpretación de la RX de tórax es complicada por la comorbilidad relacionada a VIH, como sería neumonía bacteriana, neumonía linfocítica intersticial, bronquiectasias, Sarcoma de Kaposi pulmonar y presentaciones atípicas en el paciente con inmunocompromiso.

Profilaxia.

La profilaxia está indicada en todos los niños con una prueba de PPD positiva (igual o mayor de 5 mm) o contacto con un caso de TB, después de que la enfermedad

activa ha sido excluida, además en pacientes anérgicos con PPD no reactor y cuentas bajas de CD4+. El PPD se debe realizar al momento del diagnóstico del VIH; posteriormente, cada año.

El esquema de tratamiento profiláctico es de seis meses con isoniazida, 10mg/kg/día (máximo 300 mg por dosis) o si se administra tres veces por semana, la dosis es 20-30mg/kg. No se debe exceder de 900 mg por dosis. Antes de iniciar la profilaxia se recomienda realizar pruebas de funcionamiento hepático, con seguimiento cada tres meses en caso de ser anormales o si el paciente cursa con enfermedad hepática crónica o en caso de utilizar concomitantemente fármacos potencialmente hepatotóxicos, como antirretrovirales o acetaminofén, entre otros.

Los niños que nuevamente tienen contacto con algún enfermo contagioso y hayan recibido profilaxia por seis meses, sólo requieren evaluación clínico-radiológica inicial y evaluación clínica mensual; no se recomienda otro esquema de tratamiento con isoniazida.

7.1 SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNE (SIRI)

Se presenta en pacientes con inmunosupresión grave, una a 4 semanas después del inicio de ARV, es secundario al efecto de una reconstitución inmune, aunado a una reacción de “hipersensibilidad” a antígenos liberados por bacilos tuberculosos muertos. No indica falla de tratamiento, y en algunos casos es tan grave que puede requerir uso de corticoesteroides.

Los factores de riesgo son: CD4+ bajos, elevada carga viral- VIH, corto tiempo entre el inicio de antituberculosis y ARV y tuberculosis diseminada.

El SIRI ocurre en 2 escenarios: i) paciente en el cual la TB está enmascarada e inicia TARAA con recuperación inmunológica, y a los 4-6 meses presenta cuadro clínico de TB; en estos casos, se identifica generalmente el bacilo, y ii) exacerbación paradójica de TB después de iniciar TARAA en un paciente que recibía tratamiento antituberculosis; es una recaída clínica después de una mejoría inicial. Debe descartarse resistencia al tratamiento, falta de apego, entre otras causas. Se manifiesta como empeoramiento transitorio de los infiltrados pulmonares, derrame pleural, linfadenopatía, tuberculoma intracerebral potencialmente fatal, así como empeoramiento de algunos síntomas como fiebre.

Los pacientes con SIRI leve a moderado a leve se han tratado sintomáticamente con antiinflamatorios no esteroideos sin suspender tratamiento ARV ni tratamiento de TB. Algunos autores recomiendan esteroides sistémicos por una a dos semanas.

CAPÍTULO VIII

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de tuberculosis en pediatría generalmente se basa en un antecedente epidemiológico, consideraciones clínicas y la respuesta a la prueba cutánea de PPD; se apoya en las pruebas de laboratorio y gabinete y frecuentemente se recurre a procedimientos invasivos. Debido a que la enfermedad es paucibacilar es probable que los exámenes bacteriológicos resulten negativos, lo que contrasta con la tuberculosis del adulto, la cual comúnmente se manifiesta como una enfermedad pulmonar sintomática clara y se asocia con baciloscopias y cultivos positivos.

8.1 CLÍNICO

Se diagnostica como caso de TB a toda persona con cuadro clínico compatible de TB que, además, cumpla con cualesquiera de los siguientes criterios:

- 1) Aislamiento de Mycobacterium tuberculosis por cultivo.
- 2) Resultado positivo en la baciloscopia.
- 3) Lesiones histopatológicas (biopsia, autopsia) compatibles con tuberculosis.
- 4) Detección de genes de micobacterias por métodos de biología molecular (reacción en cadena de la polimerasa [PCR] o amplificación de ARN).
- 5) Cuantificación de adenosín desaminasa (ADA): los niveles de ADA para TB peritoneal y pleural están por arriba de 40 U/ml; para infección del SNC, de 7 U/ml.
- 6) Antecedente epidemiológico de convivencia con un caso bacilífero (BK +).
- 7) Reactor al PPD con o sin antecedente de vacunación con BCG.
- 8) Respuesta favorable al tratamiento antituberculosis, y alguno de los siguientes estudios de gabinete:
 - a. *Tuberculosis pulmonar*: las radiografías de tórax posteroanterior y lateral pueden mostrar imagen de síndrome del lóbulo medio, derrame pleural, ensanchamiento mediastinal o patrón miliar.
 - b. *Tuberculosis ganglionar*: ultrasonido con imágenes de material calcificado y líquido.

- c. *Tuberculosis del Sistema Nervioso Central*: la tomografía computarizada (TAC) de cráneo puede mostrar datos de aracnoiditis e hidrocefalia; la radiografía de cráneo, datos e hipertensión endocraneana.
- d. *Tuberculosis ósea o enfermedad de Pott*: las radiografías de columna vertebral anteroposterior y lateral muestran destrucción de las vértebras dorsolumbares y rotoxifoescoliosis. La Rx de huesos largos muestran fracturas patológicas.
- e. *Tuberculosis genitourinaria*: la urografía excretora muestra imágenes tortuosas debido a la rigidez de los uréteres.
- f. *Tuberculosis abdominal*: el ultrasonido o tomografía axial computarizada muestra ascitis e imágenes compatibles con tabicaciones. La laparoscopia muestra lesiones granulomatosas, ascitis y fibrina.

8.2 EPIDEMIOLÓGICO

Se establece cuando se corrobora asociación con otros casos (convivencia con enfermos bacilíferos) y residencia en zona de alta incidencia de tuberculosis.

8.3 RADIOLÓGICO

Es indispensable realizar radiografía de tórax PA y lateral a todos los niños con sospecha de TB, independientemente de su localización.

En el caso de TB pulmonar se debe buscar la presencia de ensanchamiento mediastinal, infiltrado parenquimatoso, linfangitis, linfadenopatías hiliares o paratraqueales y la persistencia de atelectasias de lóbulo medio; sin embargo, la ausencia de estas manifestaciones no descarta el diagnóstico.

En la TB extrapulmonar la radiografía de tórax se emplea para buscar el complejo primario (principalmente infiltrado parahiliar) y enfermedad pulmonar, puesto que la vía de entrada del bacilo es respiratoria. Sirve para apoyar el diagnóstico de TB, aunque la ausencia de éste no descarta el diagnóstico de TB.

8.4 PRUEBA CUTÁNEA DE PPD

Consiste en la aplicación intradérmica de 0.1 ml del derivado proteínico purificado (PPD) 5 UT, en la región anteroexterna del antebrazo. Al cabo de 72 horas, se realiza la lectura y se observa y palpa la induración cutánea, la que se mide en su diámetro mayor (véase imagen fotográfica).



Otra expresión de tuberculosis cutánea

Indicaciones: Estudio de contactos, apoyo al diagnóstico de tuberculosis y estudio epidemiológico en personal de salud.

Interpretación: Si el resultado es positivo (reactor), es apoyo al diagnóstico, si es negativo no se descarta el diagnóstico de TB (**CUADRO 8.1**).

CUADRO 8.1 INTERPRETACIÓN DEL PPD

INTRADERMOREACCIÓN POSITIVA (REACTOR POSITIVO)	
Induración > 5mm	
Niño o adolescente con contacto de un caso de tuberculosis bacilífero.	
Niño o adolescente con sospecha de tuberculosis enfermedad.	
• Evidencia clínica.	
• Rx con hallazgos sugestivos de tuberculosis.	
Niño o adolescente con antecedente de terapia inmunosupresora (VIH, diabetes, desnutrición y otras como linfoma, insuficiencia renal crónica, trasplantados, etcétera).	
Induración > 10mm	
Niños y adolescentes con riesgo alto de enfermedad sistémica (diseminada).	
Menores de 5 años.	
Niños y adolescentes en contacto con casos de tuberculosis bacilíferos.	

Condiciones de falsos negativos:

- 1) Caducidad de PPD.
- 2) Mala aplicación.
- 3) Conservación inadecuada del biológico.
- 4) Periodo prealérgico.
- 5) Tuberculosis diseminada (meníngea o miliar).
- 6) Enfermedades anergizantes (rubéola, sarampión).
- 7) Tratamiento con inmunosupresores o esteroides.
- 8) Desnutrición de tercer grado.
- 9) Menores de tres meses.
- 10) Primer trimestre de embarazo.

8.5 DIAGNÓSTICO POR BACTERIOLOGÍA

La ausencia de bacilos a través de baciloscopia o cultivo, no descarta el diagnóstico de tuberculosis en los niños.

Es indispensable intentar demostrar la presencia de bacilos mediante tinción y cultivo. La identificación del bacilo por baciloscopia y cultivo de esputo u otros tejidos o líquidos corporales apoya el diagnóstico. La baciloscopia en la orina no es de utilidad para el diagnóstico de TB renal, en cuyo caso debe realizarse cultivo.

Para obtener una muestra de esputo en niños con destreza para expectorar, se debe realizar lo siguiente:

- a) El paciente en ayuno.
- b) Se deberá asear la cavidad oral con agua simple.
- c) Indicar con toda claridad al paciente y familiar que produzca esputo: el paciente debe inspirar profundamente en varias ocasiones, reteniendo el aire hasta lograr que expulse las secreciones tosiendo. Las secreciones se recolectan en frasco estéril.
- d) Indicarle repetir el procedimiento hasta obtener de 3 a 5 ml aproximadamente de secreciones, mismas que se recogen en el frasco para una muestra, cuidando que no se derrame en sus manos o en las paredes del recipiente.
- e) Una vez obtenida la expectoración, asegúrese de que sea mucopurulenta. Si la muestra es principalmente saliva o secreción nasal, no se deseche y procésese, aunque es recomendable solicitar una muestra adicional de mejor calidad.
- f) Se deben obtener tres muestras en días consecutivos.
- g) La entrega de las muestras debe ser tan pronto como sea posible.
- h) Deberá enviarse para extensión (frotis) y cultivo.



Prueba cutánea de PPD con induración

Espujo inducido

En niños desde los 6 meses de edad, con sospecha de TBP, el empleo de la técnica de inducción del esputo es la recomendada como técnica estándar para el diagnóstico microbiológico. Una muestra puede ser suficiente, ya que el rendimiento de una muestra de esputo inducido es similar al de tres lavados gástricos. Todos los procedimientos de inducción de esputo son bien tolerados y los efectos colaterales menores pueden ser el incremento de tos, epistaxis, vómito o jadeo.

Procedimiento.

Con el paciente en ayuno (mínimo de 3 horas), se aplican nebulizaciones con un micronebulizador, utilizando una preparación de 5 ml de solución salina hiperosmolar al 5%, adicionada con salbutamol (0.3 ml para niños menores de 2 años y 0.5 ml en niños mayores) para contrarrestar el espasmo que eventualmente puede presentarse con la solución hiperosmolar, más oxígeno, a razón de 3 litros por minuto, durante 15 minutos. Posteriormente, se hace palmo percusión en la pared anterior y posterior del tórax, durante tres a cinco minutos. El moco se obtiene mediante una sonda estéril con calibre 6 o 7 por aspiración nasofaríngea; se debe tomar una muestra diaria durante tres días. Esta técnica puede realizarse en forma ambulatoria y, a diferencia del lavado gástrico, es menos invasiva. El nebulizador se esteriliza con gas después de su uso en cada paciente.

Aspirado gástrico

Debido a que el moco del tracto respiratorio continuamente es impelido hacia arriba de los pulmones por la actividad ciliar bronquial y es deglutido cuando se deposita en

la hipofaringe, se puede acumular un volumen considerable de secreciones del tracto respiratorio inferior en el estómago durante la noche.

Procedimiento:

- Informe al familiar o al paciente del procedimiento.
- Debe programarse para que la muestra sea entregada en el laboratorio en un máximo de 30 minutos posteriores a la toma; en caso de no ser factible, mantenga la muestra en refrigeración de 4 a 8 grados centígrados.
- Mantenga al niño en decúbito dorsal y coloque la sonda con dos horas de anticipación, previas a la toma de la muestra. Confirme la ubicación en el estómago (aspecto y Ph del contenido) para obtener al menos 20 ml de líquido. Si es menor cantidad, inyecte 10-30 ml de solución salina y después de 2 a 3 minutos aspirar nuevamente. Coloque la muestra en el frasco estéril.
- La muestra se debe tomar cada 24 horas durante tres días; en menores de seis meses se recomienda tomar dos o tres muestras el mismo día.

Broncoscopia

Es un procedimiento útil para el diagnóstico en el caso de síndrome de lóbulo medio; el hallazgo de disminución del calibre del bronquio se interpreta como compresión extrínseca por crecimiento ganglionar, y a través de lavado bronquioalveolar con cepillado se obtiene muestra para estudio histopatológico y cultivo o como terapéutica para resolución de atelectasia.

Este método es útil, pero requiere de personal capacitado, equipo adecuado a la edad del paciente y de anestesia general. En caso de realizar el procedimiento se debe evitar el uso de anestésicos tópicos, debido a su acción letal para las micobacterias. La muestra se envía de inmediato en frasco estéril para llevar a cabo citología, examen citoquímico, búsqueda de BAAR y cultivos (hongos, micobacterias y otras bacterias), estudio histopatológico y PCR.

Toma y manejo de la muestra.

El envase para la muestra debe reunir las siguientes características:

- a) Boca ancha de aproximadamente 6 cm de diámetro, que facilite la recolección y permita al laboratorista elegir la porción mucopurulenta de la muestra.
- b) Tapa de rosca para disminuir el riesgo de derramar la muestra durante el transporte y de producir aerosoles al abrirla en el laboratorio.
- c) Etiquetado correctamente para que permita la identificación del paciente (fecha de toma, nombre del paciente, edad, tipo de muestra, domicilio completo y teléfono).
- d) Capacidad de 50 a 60 ml aproximadamente, para recolectar un volumen suficiente de muestra.

- e) De pared lisa y semitransparente, para poder juzgar la calidad de la muestra sin abrir el envase.
- f) Desechable, para facilitar su eliminación.

Todas las muestras deben ser procesadas también para cultivo.



Recolección de esputo bronquial de las profundidades del árbol respiratorio que se deposita en el frasco

Los resultados deben ser recabados, integrados en el expediente e interpretados en la nota médica.

Características de la muestra.

Para que el laboratorio pueda obtener un resultado confiable y útil, las muestras deben tener las siguientes características:

- a) Provenir del sitio de la lesión a investigar.
- b) Ser en cantidad suficiente (3-5 ml).
- c) Estar colocada en envase adecuado y limpio.
- d) Estar bien identificadas las muestras.
- e) Haber sido conservada y transportada correctamente.

Debido a que la eliminación de bacilos no es continua, es imprescindible analizar tres muestras obtenidas de acuerdo a las indicaciones antes mencionadas para expectoración y jugo gástrico (véanse cuadros 8.2, 8.3 y 8.4).
<<Entran cuadros 8.2, 8.3 y 8.4>>

Cuadro 8.2 ESPECIFICACIONES PARA LA CALIDAD DE LAS MUESTRAS

TIPO DE MUESTRA	CANTIDAD Y MANEJO DE MUESTRA	CONSERVACIÓN
Esputo	3 muestras de 3-5 ml cada una.	Enviar al laboratorio de inmediato. Si el envío es dentro de las 24 horas siguientes, mantener en refrigeración a 4 °C y proteger de la luz.
Secreción bronquial por lavado broncoalveolar	20-50 ml de muestra.	≤ 12 horas mantener a 4 °C.
Jugo gástrico	20 ml de muestra. Enviar de inmediato al laboratorio.	≤ 4 horas, mantener a 4 °C. > 4 horas. Neutralizar la acidez del contenido gástrico con 3 ml de bicarbonato de sodio (consultar a técnico de laboratorio).
LCR	Enviar 5-10 ml para BAAR. 2-5 ml para cultivo.	≤ 12 horas, mantener a 4 °C.
Muestras de tejidos o biopsias, incluidos ganglios	Colocar en un frasco con agua destilada estéril.	Enviar al laboratorio de inmediato. Si el envío es dentro de las 24 horas siguientes, mantener en refrigeración a 4 °C y proteger de la luz.
Líquido pleural	10 ml	
Líquido ascítico	10 ml	
Líquido sinovial	2-5 ml	

Cuadro 8.3 SENSIBILIDAD DE LA BACILOSCOPIA

NÚMERO DE BACILOS OBSERVADOS	CÁLCULO DE LA CONCENTRACIÓN DE BACILOS POR ML DE MUESTRA	PROBABILIDAD DE UN RESULTADO POSITIVO
0 en 100 o más campos	menos de 1,000	menos de 10%
1-2 en 300 campos	5,000-10,000	50%
1-9 en 100 campos	unos 30,000	80%
1-9 en 10 campos	unos 50,000	90%
1-9 por campo	unos 100,000	96.2%
10 o más por campo	unos 500,000	99.95%

Cuadro 8.4 CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE RESULTADO

CRITERIOS	
Negativo (-)	No se observan bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) en 100 campos microscópicos.
De 1 a 9 BAAR	Informar el número de BAAR en 100 campos observados.
Positivo (+)	Menos de un BAAR por campo en promedio (de 10 a 99 bacilos), en 100 campos observados.
Positivo (++)	De uno a diez BAAR por campo en promedio en 50 campos observados.
Positivo (+++)	Más de 10 BAAR por campo en 20 campos observados.

Conservación y transporte de la muestra:

Tiempo de entrega: Mientras más rápido llegue la muestra al laboratorio, mayor será la posibilidad de encontrar micobacterias. Es conveniente que la muestra se procese para baciloscopia o para cultivo el mismo día de la recolección. Si esto no es posible, conserve las muestras siempre en refrigeración (4 °C, no se congele) o en un lugar fresco, protegido de la luz y no más de cinco días. La exposición de la muestra a la temperatura ambiente favorece la multiplicación de otros gérmenes habituales de la boca que degradan mucopolisacáridos y proteínas, que licuan la muestra y favorecen la muerte y degradación del bacilo. Estos eventos reducen la probabilidad de contar con una porción útil de muestra que permita la identificación del bacilo.

Transporte: Es conveniente disponer de cajas de madera o metálicas con divisiones interiores para el envío de las muestras. Además, asegurar la tapa de cada frasco con tela adhesiva, colocarlo dentro de una bolsa de plástico y cerrarla con una liga. Enviar las muestras en cajas de cartón grueso o de poliestireno expandido (unicef) y si es posible con refrigerante. Durante el transporte es indispensable evitar:

- a) La exposición al calor excesivo.
- b) La exposición a la luz solar directa.
- c) El derrame del contenido del envase.

Cada muestra debe ir acompañada de los formatos correspondientes: “Solicitud e informe del resultado del examen bacteriológico” o “Formato para el envío de muestras”, debidamente cumplimentados si la muestra se envía al laboratorio correspondiente.

Durante el transporte, estos documentos deben ir separados de los envases que contienen las muestras. Debe elegirse el medio de transporte que garantice mayor rapidez y confianza de entrega.



Tipo de envase recomendado

8.6 MÉTODOS SEROLÓGICOS (ELISA, WESTERN BLOT)

Estos métodos están limitados por la baja sensibilidad y especificidad para distinguir la enfermedad activa de la infección latente, o bien infección causada por el complejo M. tuberculosis o micobacterias no tuberculosas y por la vacuna de BCG.

8.7 MÉTODOS DE BIOLOGÍA MOLECULAR

Estas pruebas se realizan en laboratorios de referencia y algunas unidades de investigación; las principales son:

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

La prueba PCR identifica de manera directa el ADN de M. tuberculosis en muestras clínicas. De los metodos de biologia molecular es, hasta el momento, el más específico y rápido para el apoyo al diagnóstico clínico de tuberculosis extrapulmonar en adultos. Cabe observar que su utilidad en el diagnóstico de la tuberculosis pediátrica es prometedora y aún está sujeta a discusión.

Para tuberculosis pulmonar, debido a que el esputo es difícil de obtener en niños, la mayor parte de los estudios han utilizado aspirado gástrico, con una sensibilidad de alrededor de 45% y la especificidad que va de 80 a 100%.

Para las formas extrapulmonares, la sensibilidad oscila entre 20 y 50%, y la especificidad entre 80 y 95%, a excepción de material de biopsias y secreciones de ganglios, en los cuales la sensibilidad es mayor (80 a 95%). La prueba se realiza en cualquier muestra biológica, excepto en plasma y suero, donde sólo es útil para tuberculosis osteoarticular. Una vez tomada la muestra no debe permanecer más de 48 horas en refrigeración antes de su procesamiento.

Las modificaciones de la PCR que mejoran la sensibilidad y especificidad son la PCR-anidada, en la cual se realiza una segunda reacción de amplificación con iniciadores que se alinean dentro del producto de la primera amplificación. La PCR en tiempo real, en la cual la formación de productos es evaluada de manera continua, se puede analizar la fase lineal y obtener un resultado cuantitativo.

En conclusión, la PCR es una herramienta auxiliar más para el diagnóstico de la tuberculosis en niño. Una PCR negativa nunca elimina la probabilidad de tuberculosis y una PCR positiva no siempre es confirmatorio (figura 8.1).

Las indicaciones para PCR son:

- a) Confirmación de M. tuberculosis en muestras de BAAR positivas.

La interpretación de la PCR está determinada por la evidencia clínica y los resultados de otros auxiliares del diagnóstico.

- b) Diagnóstico rápido en muestras respiratorias de BAAR negativas y fuerte sospecha clínica.
- c) Diagnóstico rápido de casos difíciles (tuberculosis meníngea, tuberculosis diseminada en pacientes con SIDA).
- d) Resultados histopatológicos no concluyentes.

Las limitaciones de PCR:

- a) Detecta el ADN de bacilos vivos y muertos, por lo cual no es útil para el seguimiento.
- b) Requiere de infraestructura, personal capacitado y es costosa.
- c) Fácil contaminación durante el procedimiento.

Polimorfismo en la longitud de fragmentos de restricción (RFLP)

La prueba de RFLP o hibridación reversa (espoligotipificación) determina la huella genética (del inglés fingerprinting) en aislados para confirmar brotes y detectar transmisión reciente. Es una técnica de laboratorio que puede emplearse para diferenciar cepas del complejo tuberculosis en estudio de brotes y en la identificación de cultivos falsos positivos debido a la contaminación de muestras de laboratorio.

Básicamente, usan endonucleasas de restricción para romper el ADN cromosomal micobacteriano en fragmentos de longitudes variables. Estas endonucleasas cortan solamente ciertos puntos en el ADN, los cuales varían ampliamente entre cepas del complejo tuberculosis. Las principales aplicaciones de esta técnica son:

- a) **Epidemiología molecular.** Esta tecnología tiene un gran potencial como herramienta de estudio de los patrones de transmisión y sirve para diferenciar entre la TB primaria y de reinfección.
- b) **Control de calidad en los laboratorios de referencia.** Los laboratorios modernos procesan grandes números de muestras diarias para cultivo, con riesgo de contaminación cruzada de las mismas. Se han documentado informes de cultivos falsos positivos en 3 a 4%, el estándar marca no rebasar 5%. Estos falsos positivos se identifican por RFLP.

PCR-RFLP

La prueba PCR-RFLP o PCR-secuenciación para identificación de especie en micobacterias no tuberculosis, consiste en la amplificación mediante PCR de un fragmento de interés

y su posterior digestión con una o varias endonucleasas de restricción, generando un patrón. Su principal aplicación en tuberculosis es para la identificación de las diferentes especies de micobacterias aisladas de muestras clínicas. Se realiza en laboratorios de referencia e investigación. Es la técnica de referencia estandarizada en México para la identificación de micobacterias.

PCR-Secuenciación

La secuenciación, polimorfismo conformacional y PCR en tiempo real para detectar mutaciones que confieren resistencia a los medicamentos de primera línea, consiste en obtener la secuencia nucleotídica de los fragmentos amplificados mediante PCR. Se aplica para detectar mutaciones que confieren resistencia y en la identificación de especies raras, que no puedan ser identificadas mediante PCR-RFLP.

ELISPOT

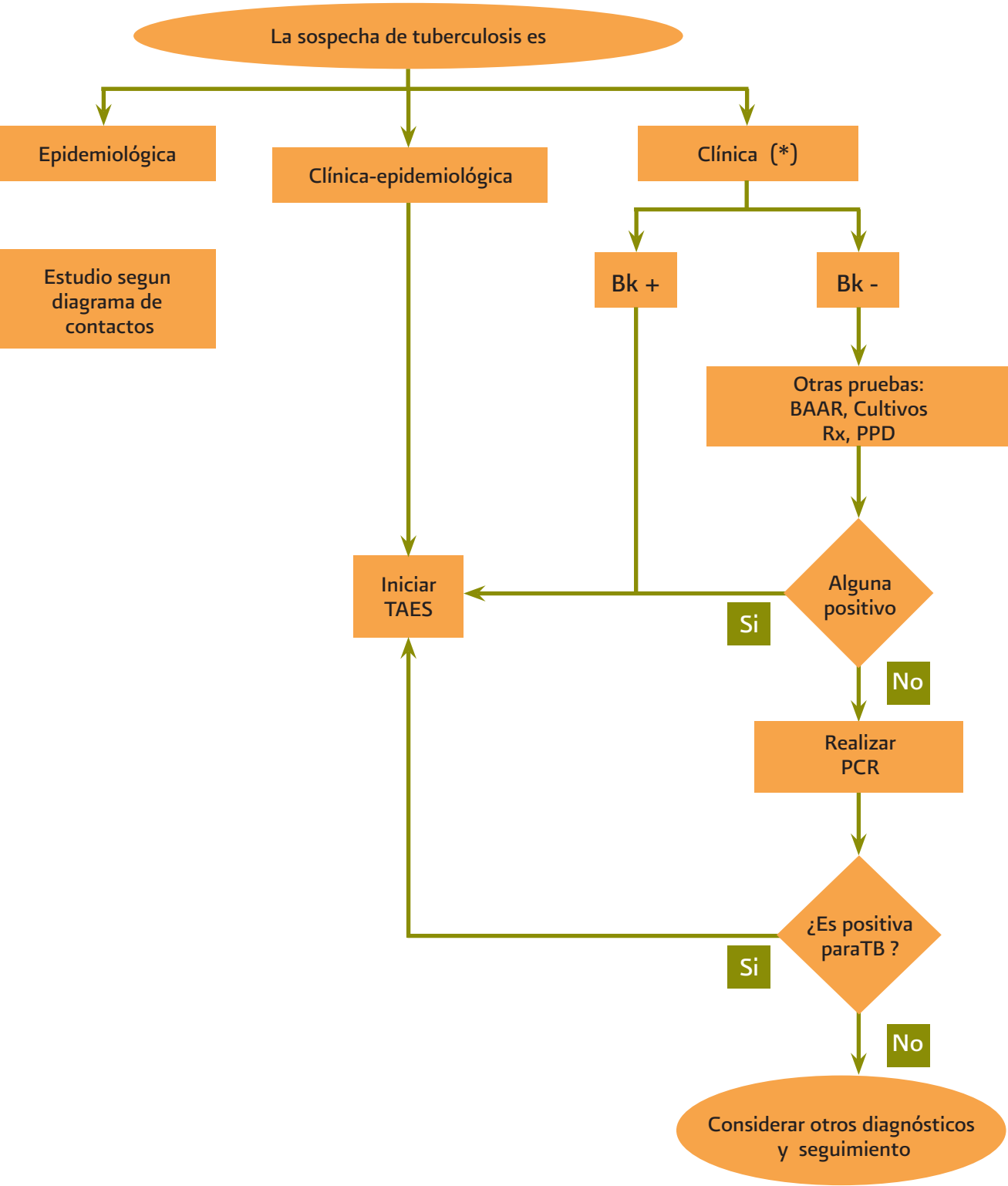
Actualmente existen en el mercado los reactivos para medir la cantidad de IFN (Quantiferón) o el número de células (“spots”) que al ser activadas lo liberan (ELISPOT) después de la estimulación con ESAT-6, PPD o un cóctel de antígenos (ESAT-6 + CFP10). Los estudios realizados en adultos muestran que en el diagnóstico de TBL la sensibilidad de estas pruebas diagnósticas está alrededor de 95 a 96% y la especificidad es del 98 a 100%. Para el diagnóstico de la enfermedad, la sensibilidad es algo más baja debido a un cierto grado de depresión inmunitaria asociado a la enfermedad. En niños, las publicaciones son escasas, es un campo prometedor y podría ayudarnos a diferenciar los reactores PPD+ por infección de TB de los vacunados. En un futuro es probable que pueda complementar al PPD, ya que el IFN antígeno-específico se considera un buen indicador de la infección por tuberculosis.

8.8 ADENOSINA DESAMINASA (ADA)

La adenosina desaminasa es una enzima que participa en el metabolismo de las purinas y transforma a la adenosina en inosina y amoníaco. Normalmente en los linfocitos T se encuentra elevada en unas 30 veces con respecto a otras células, por lo cual su nivel en una muestra clínica es indicativo de la actividad de la respuesta inmunológica celular mediada por linfocitos CD4. En líquido pleural y peritoneal tiene valor diagnóstico cuando se reporta por arriba de 70 unidades, y en LCR mayor de 7 unidades.

<<Entra figura 8.1 UTILIDAD DE LA PCR>>

FIGURA 6.5 ALGORITMO DE LA UTILIDAD DE LA PCR PARA EL DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS



CAPÍTULO IX

TRATAMIENTO

El tratamiento de tuberculosis tiene los siguientes objetivos:

- Interrumpir la cadena de transmisión de M. tuberculosis.
- Prevenir las complicaciones y secuelas.
- Curación.
- Evitar la muerte por tuberculosis.

El tratamiento combinado evita la selección de las cepas resistentes.

Desde luego, deben tomarse en consideración los siguientes aspectos:

- Es obligatorio notificar todo caso a la autoridad de salud correspondiente.
- Asegure contar con el abasto necesario y suficiente de medicamentos para el tratamiento completo.
- El tratamiento primario se inicia necesariamente con cuatro fármacos, y su duración dependerá de la forma clínica observada.
- La ingesta de los medicamentos debe ser *estrictamente* supervisada por personal de salud o, si esto no es posible, por personas debidamente capacitadas.
- En la fase intensiva, los medicamentos se administran diariamente; en la de sostén, tres veces a la semana.
- Los niños toleran dosis mayores de los fármacos antituberculosis por kilogramo de peso con menor riesgo de efectos secundarios.
- Hay que considerar las presentaciones disponibles de los medicamentos y la habilidad del paciente para ingerirlos.
- Cuando el paciente haya suspendido el tratamiento por menos de un mes, deberá continuar el mismo tratamiento hasta completarlo.
- Cuando el paciente haya suspendido el tratamiento por más de un mes (abandono), deberá reiniciar el esquema primario hasta completarlo.
- Son poco frecuentes el fracaso al tratamiento, las recaídas y el desarrollo de fármacorresistencia.
- Cuando el caso índice es un adulto, los resultados del cultivo y de las pruebas de sensibilidad representan una guía en la modificación del tratamiento del niño con mala evolución. (Véase apartado de fracaso.)
- En los menores de cinco años de edad bajo tratamiento con etambutol, se recomienda la valoración oftalmológica inicial y cada dos meses hasta completarlo.

9.1 ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

Los esquemas de tratamiento incluyen fármacos bactericidas y bacteriostáticos que, combinados, proporcionan una rápida cura microbiológica y menor duración del mismo. La cooperación de la familia y apego al tratamiento es de vital importancia para la curación.

En menores de ocho años los fármacos deben administrarse en presentación separada y el horario se debe ajustar a las necesidades del paciente para favorecer el apego al tratamiento.

Para seleccionar el esquema, se debe identificar si la presentación es pulmonar o extrapulmonar y si se trata de un caso nuevo, de reingreso, fracaso, recaída o multitratado.

La fase intensiva consta de cuatro fármacos: HRZE o HRZS **(CUADRO 9.1)**

La fase de sostén emplea dos fármacos: HR.

Se debe administrar la dosis completa (no fraccionada), preferentemente en ayunas **(CUADRO 9.2)**.

CUADRO 9.1 CARACTERÍSTICAS Y ESPECIFICACIONES DE FÁRMACOS DE PRIMERA LÍNEA

FÁRMACO ACCIÓN	DOSIS DIARIA VÍA	DOSIS 3/SEMANA	PENETRACIÓN AL SNC	CONTROL	INTERACCIONES Y EFECTOS ADVERSOS
Isoniazida: bactericida extra e intracelular.	15 mg/Kg hasta 300 mg Oral	20 mg/Kg hasta 600 mg	Buena	AST ALT	Fenitoína. Neuritis. Hepatitis. Hipersensibilidad. Sx lupoide.
Rifampicina: bactericida todas poblaciones. Esterilizante.	15 mg/kg hasta 600 mg Oral	20 mg/kg hasta 600 a 900 mg	Buena	AST ALT	Inhibe anticonceptivos orales. Quinidina. Hepatitis. Reacción febril. Púrpura. Hipersensibilidad. Intolerancia oral.
Pirazinamida: bactericida intracelular. Esterilizante.	25-40 mg/kg hasta 2 g	Hasta 50 mg/kg En >51 Kg hasta 2.5 g	Buena	Ácido úrico AST ALT	Hiperuricemia. Hepatitis. Vómitos. Artralgias. Hipersensibilidad cutánea.

FÁRMACO ACCIÓN	DOSIS DIARIA VÍA	DOSIS 3/SEMANA	PENETRACIÓN AL SNC	CONTROL	INTERACCIONES Y EFECTOS ADVERSOS
Etambutol: bacterioestático extra e intracelular.	15-30* mg/kg hasta 1.2 g como dosis tope	40 mg/kg hasta 1.2 g como dosis tope	Buena	Agudeza visual	Neuritis óptica (raro). Discriminación rojo-verde.
Estreptomicina: bactericida extracelular.	15-30 mg/kg hasta 1 g.	25-30 mg/kg hasta 1 g	Pobre	Función vestibular Audiometría Creatinina	Bloqueo neuromuscular. Lesión VIII par. Hipersensibilidad. Nefrotoxicidad.

AST= aspartato amino transferasa ; ALT= alanino amino transferasa.
*Iniciar a 25 mg/kg durante los primeros dos meses de tratamiento; si se decide continuar con etambutol, deberá ajustarse a 15 mg/kg.

CUADRO 9.2 TRATAMIENTO EN NIÑOS CON TUBERCULOSIS PULMONAR Y EXTRA PULMONAR

LOCALIZACIÓN	FASE INICIAL FÁRMACOS (MESES)	FASE DE SOSTÉN FÁRMACOS (MESES)	DURACIÓN
Pulmonar	HRZE (2)	HR (4)	6 meses
Pulmonar + VIH	HRZE (2)	HR (7)	9 meses
Extrapulmonar:			
Ganglionar	HRZE (2)	HR (7)	9 meses
Genitourinaria	HRZE (2)	HR (10)	9 - 12 meses
Meníngea	HRZE (2)	HR (10)	9 - 12 meses
Miliar o sistémica	HRZE (2)	HR (10)	12 meses
Ósea y articular	HRZE (2)	HR (10)	9 - 12 meses
Pleural	HRZE (3*)	HR (9)	9 - 12 meses
Pericárdica	HRZE (3*)	HR (9)	9 - 12 meses
Peritoneal	HRZE (3*)	HR (9)	9 - 12 meses
Congénita	HRZS o E (2)	HR (7)	9 meses
Cutánea, ótica y ocular	HRZE (2)	HR (10)	9 - 12 meses

(*) Por letalidad.

Vigilancia postratamiento.

Al término del tratamiento deberá citarse al paciente para valoración por el especialista cada seis meses durante dos años.

Fracaso al tratamiento

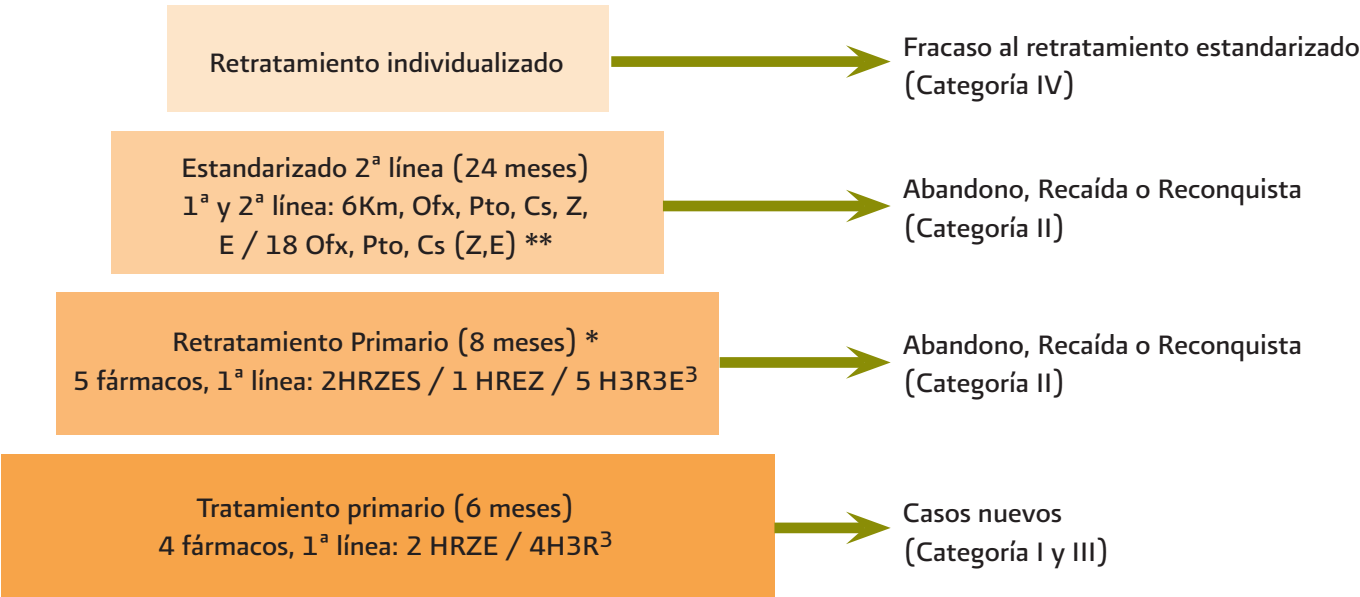
El fracaso al esquema primario de tratamiento se sospecha cuando al término de la fase intensiva hay persistencia de síntomas y signos, progresión de las lesiones radiográficas o persistencia de baciloscopias positivas. La causa principal es por la falta de apego al mismo y cuando hay seguridad de que éste fue adecuado; se debe inferir la adquisición de bacilos fármacorresistentes (infección exógena).

Todo paciente con fracaso al tratamiento deberá ser referido al especialista para descartar otras patologías o confirmar fracaso, manejo interdisciplinario y ofrecer la mejor opción terapéutica.

Retratamiento.

Los niños con fracaso o abandono al tratamiento primario o recaída son candidatos al retratamiento de primera línea estandarizado (HRZES, diario durante 2 meses, seguido de HRZE, diario por un mes y HRE, 3 veces por semana durante 5 meses). El retratamiento deberá ser prescrito por el Comité Estatal de Fármacorresistencia (COEFAR) y administrado en un esquema estrictamente supervisado por personal de salud (**FIGURA 9.1**).

FIGURA 9.1 PIRÁMIDE DE ÉXITO DE TRATAMIENTO



1ª línea: isoniazida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), etambutol (E), estreptomycin (S).
2ª línea: kanamicina (Km), amikacina (Am), capreomicina (Cm), etionamida (Eto), protionamida (Pto). ofloxacina (Ofx), levofloxacino (Lfx) y cicloserina (Cs).
* Utilizar sólo en caso de recaída o reconquista; si el paciente cumple criterios de fracaso, presente el caso al COEFAR.
** Si no se tiene Cs se puede dar (Z+E)
Nota: los números que preceden a la inicial del fármaco indican el tiempo en meses por el cual hay que administrarlo; las diagonales, el cambio de fase; los superíndices, el número de dosis del medicamento por semana. De no haber ningún número en forma de superíndice, el medicamento se administra diariamente.

9.2 FÁRMACORRESISTENCIA

La tuberculosis multifármacorresistente (MFR, del inglés multidrug-resistant) se define como la resistencia simultánea a isoniazida y rifampicina. Es un problema de salud pública. La OMS estima que existen 800 000 enfermos MFR en el mundo; en niños esta cifra se desconoce. En más de 100 países se han reportado casos de MFR, convirtiéndose en epidemia en ciertos países como Letonia, India, Estonia, China, República Dominicana, Argentina, Rusia y Costa de Marfil.

En México se documentó en 1997 que 12.4% de las cepas presentan resistencia primaria a isoniazida y 22.4% secundaria en adultos (cifras de acuerdo a la encuesta de fármacorresistencia). Se estima que cada año los casos nuevos con cepas resistentes representan 2.5% del total. Esto se explica porque en pacientes conocidos con cepas resistentes los esquemas de tratamiento empleados con fármacos de segunda línea antes de 1997, fueron incompletos, sin control adecuado, escasa supervisión y seguimiento, con riesgo de amplificación de resistencias y de transformar un problema individual en otro familiar y, posteriormente, en problema social.

Por lo anterior, tratar de curar a un paciente portador de una cepa resistente es un reto técnico, médico y social, considerando que los métodos diagnósticos y los fármacos necesarios son más costosos y con menor eficacia, por mayor tiempo y de difícil acceso; además, el paciente requiere de atención médica especializada y los efectos adversos son más frecuentes y graves, por lo que el apego al tratamiento es difícil. La dirección del PNT, entre sus objetivos incluye formular soluciones factibles para atender la fármacorresistencia, puesto que reconoce a la MFR como un problema de salud pública.

Para la atención del problema de fármacorresistencia, el PNT puso en práctica las siguientes acciones:

- En 1998 se incorporó el cuarto fármaco en el tratamiento primario acortado de TB para disminuir el riesgo de desarrollo de cepas resistentes a rifampicina.
- Se integró un Subcomité Clínico de Fármacorresistencia Nacional, formado por un grupo colegiado y con sus respectivos Subcomité Clínico de Fármacorresistencia Estatal; asimismo se incorporó un apartado para TB-MFR en la NOM 006-SSA2-1993.
- Elaboración de la Guía para la atención de pacientes con tuberculosis multifármacorresistente.

9.3 DIAGNÓSTICO DE RESISTENCIA A FÁRMACOS

Deberá sospecharse de fármacorresistencia en un niño cuando se presenta recaída, fracaso al esquema primario y/o ser contacto de paciente multifármacorresistente (confirmado) bacilífero. Cuando sea posible deberá realizar cultivo y sensibilidad a fármacos.

Todo menor con sospecha de tuberculosis fármacorresistente será revisado y dictaminado por el Subcomité Nacional, de acuerdo con la normatividad vigente

Deberán comprometerse en su seguimiento los involucrados (paciente, familia y personal de salud).

Todo paciente pediátrico con sospecha de tuberculosis fármacorresistente será revisado y dictaminado por el Subcomité Clínico Nacional de acuerdo con la normatividad vigente, para tener la posibilidad de ingresar a tratamiento con fármacos de segunda línea (**CUADRO 9.3**).

CUADRO 9.3 FÁRMACOS DE SEGUNDA LÍNEA PARA FASE INTENSIVA EN CASOS DE RESISTENCIA

FÁRMACOS (ABREVIATURA)	MODO DE ACCIÓN	VÍA (PRESENTACIÓN)	Dosis/Kg/dÍA	DOSIS DIARIA MÁXIMA	EFFECTOS ADVERSOS FRECUENTES
Cicloserina (Cs)	Bacteriostática	V.O. (Tabletas)	15-20 mg/kg	1 g	Psicosis Convulsiones Depresión Cefalea
Etionamida (Eto)	Bactericida	V.O. (Tabletas)	15-20 mg/kg	1 g	Trastornos gastrointestinales Anorexia Hepatotoxicidad Hipersensibilidad Edema local
Protionamida (Pto)	Bactericida	V.O. (Tabletas)	15-20 mg/kg	1 g	Espasticidad Trastornos gastrointestinales Anorexia Hepatotoxicidad Hipersensibilidad Edema local
Levofloxacin (LFX)	Bactericida	V.O o I.V. (Tabletas y ampolletas)	10 mg/kg	1.2 g	Trastornos gastrointestinales Vértigo Hipersensibilidad Cefalea
Ofloxacin (Ofx)	Bactericida	V.O o I.V. (Tabletas y ampolletas)	20 mg/kg	1.5 g	Trastornos gastrointestinales Vértigo Hipersensibilidad Cefalea
Ácido p-aminosalicílico (PAS)	Bacteriostática	V.O. (Tabletas y gránulos)	150 –300 mg/kg	12 g	Trastornos gastrointestinales Hipersensibilidad Hepatotoxicidad Acumulación de sodio
Capreomicina (Cm)	Bactericida	I.M. (Ampolletas)	15-30 mg/kg	1 g	Toxicidad auditiva vestibular y renal
Amikacina (Am)	Bactericida	I.M. (Ampolletas)	15-30 mg/kg	1 g	Toxicidad auditiva vestibular y renal
Kanamicina (Km)	Bactericida	I.M. (Ampolletas)	10-15 mg/kg	1 g	Toxicidad auditiva vestibular y renal

Aunque la pirazinamida (Z) es un fármaco de primera línea, puede asociarse con los de segunda línea.

9.4 REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS A FÁRMACOS
ANTITUBERCULOSIS

A los fármacos antituberculosis de primera línea se les denomina así por ser más eficaces, mejor tolerados, provocar menos reacciones adversas y ser más baratos. Su administración simultánea en dosis única favorece el apego y la eficacia.

Aún cuando los fármacos antituberculosis de primera línea son bien tolerados en el paciente pediátrico, pueden dar lugar a reacciones secundarias o adversas que llegan a ser graves e, incluso, ponen en riesgo la vida del enfermo, por lo que es de vital importancia que sean detectadas oportuna y adecuadamente, ya que influirá en la morbilidad y mortalidad de la reacción adversa. El riesgo elevado para presentar reacciones adversas se observa en casos de desnutrición, insuficiencia hepática o renal, infección por VIH, tuberculosis diseminada y avanzada, tratamiento antituberculosis irregular, atopía, anemia grave, diabetes mellitus y antecedentes familiares de reacciones adversas de este tipo.

Es indispensable instruir al personal, al paciente y a los familiares sobre la posibilidad de que se presenten reacciones adversas (**CUADRO 9.4**).

CUADRO 9.4 REACCIONES ADVERSAS MÁS IMPORTANTES A FÁRMACOS
ANTITUBERCULOSIS Y CONDUCTA A SEGUIR

FÁRMACO	REACCIONES ADVERSAS	CONDUCTA A SEGUIR
Isoniazida	Hepatitis sintomática.	Suspensión del fármaco y vigilar por pruebas de función hepática.
	Neuropatía periférica.	Administración de piridoxina (vitamina B6) 25-50 mg/día y vigilancia.
	Hipersensibilidad cutánea grave (rara).	Suspender el fármaco y valorar la desensibilización si su uso es esencial.
Rifampicina	Pelagra.	Administrar nicotinamida.
	Hepatitis asintomática.	Vigilancia con pruebas de función hepática.
	Hepatitis sintomática.	Suspensión del fármaco.
	Hipersensibilidad cutánea grave.	Suspensión del fármaco y vigilancia.
	Fotosensibilidad (síndrome del hombre rojo), tinción anaranjada de orina y lágrimas.	Vigilancia; no amerita suspender fármaco; recomendar medidas de protección solar.
	Trastornos gastrointestinales.	Tratamiento sintomático.
	Disminución de la eficacia de los anticonceptivos orales y de los hipoglucemiantes orales.	No suspender tratamiento antituberculosis.
	Cuadro gripal grave más frecuente entre el tercero y cuarto mes de tratamiento.	Común durante el tratamiento intermitente, se corrige al dar tratamiento diario.
	Disnea similar al asma.	Suspensión inmediata y definitiva del fármaco. vigilancia.

Isoniazida: actúa en poblaciones bacilares con crecimiento rápido.

FÁRMACO	REACCIONES ADVERSAS	CONDUCTA A SEGUIR
Pirazinamida	Anemia hemolítica.	Suspender el fármaco.
	Insuficiencia renal aguda.	Suspender el fármaco.
	Artralgias.	Suspensión si la artralgia es severa.
	Gota.	Suspensión definitiva del fármaco.
	Náusea y anorexia.	Tratamiento sintomático.
	Hepatitis sintomática.	Suspender el fármaco.
	Hiperuricemia asintomática frecuente.	No suspender el fármaco y vigilar los niveles de ácido úrico.
	Hipersensibilidad leve.	Tratamiento sintomático y vigilancia.
	Hipersensibilidad grave con reacciones cutáneas y generalizadas.	Suspender el fármaco.
Estreptomicina (evitar en casos de insuficiencia renal)	Trastornos vestibulares, sordera.	Suspender el fármaco.
	Vértigo.	Suspensión definitiva del fármaco.
	Anemia aplásica rara vez.	Suspensión definitiva del fármaco.
Etambutol	Neuritis óptica.	Suspender el fármaco y valorar por el oftalmólogo.
	Náusea	Tratamiento sintomático.
	Neuropatía periférica (rara).	Valorar si se suspende el fármaco, evitar su uso en pacientes renales y suspender en casos graves.
	Hipersensibilidad leve.	Tratamiento sintomático y vigilancia.
	Hipersensibilidad grave con reacciones cutáneas y generalizadas.	Suspender el fármaco.
Kanamicina y Amikacina	Ototoxicidad, sordera, vértigo o ambos.	Suspender medicamento.
	Nefrotoxicidad reversible.	Vigilar función renal durante la administración. En enfermos con alteración de la función renal ajustar dosis e intervalos de administración de acuerdo a depuración de creatinina.
Capreomicina	Tinnitus; vértigo con un riesgo menor de sordera; lesión renal; hipocalcemia, hipocalcemia, hipomagnesemia rara vez reacción cutánea y hepatitis. A nivel local dolor y tumefacción.	No se administre en pacientes con trastornos de la audición y de la función renal. Monitoreo de nivel de urea y electrolitos séricos. No administrarse durante el embarazo.
Etionamida (o protionamida)	Trastornos gástricos, anorexia náusea, sabor metálico, eructos sulfurosos, vómitos y sialorrea. En ocasiones reacciones psicóticas con alucinaciones y depresión. En raros casos hipoglucemia, hepatitis, rara vez grave. Poco frecuente la ginecomastia, trastornos menstruales, acné, impotencia, cefalea, neuropatía periférica.	Vigilar cuidadosamente a los enfermos de diabetes, hepatopatías. En inestabilidad mental, proporcionar atención por grupo multidisciplinario, incluyendo salud mental. No se administre durante el embarazo.
Ofloxacino	Son poco frecuentes: trastornos gastrointestinales (anorexia, náusea, vómitos) o síntomas SNC (mareo, cefalea, convulsiones). Fotosensibilidad.	Valorar suspender de acuerdo a la severidad de la reacción.
Cicloserina	Mareos, lenguaje confuso, cefalea, temblor, depresión, insomnio, trastornos de comportamiento y riesgo de suicidio. Rara vez hipersensibilidad generalizada o hepatitis	En inestabilidad mental, proporcionar atención por grupo multidisciplinario, incluyendo salud mental. No administrarse en pacientes con epilepsia.
PAS	Trastorno gastrointestinal e hipersensibilidad cutánea generalizada, disfunción hepática, hipocalcemia, anorexia, náusea, menos frecuente diarrea.	Administración de medicamentos después de los alimentos. Valorar disminuir dosis temporal y aumentar al disminuir los síntomas.
	La administración prolongada de dosis altas puede provocar hipotiroidismo y bocio.	Valorar nivel sérico de hormonas tiroideas. Remite al suspender el fármaco.

En los pacientes que presenten ictericia asociada al tratamiento es necesario llevar a cabo las siguientes acciones:

- 1) Suspender el tratamiento antituberculosis por una semana.
- 2) Valoración por el especialista, quien decidirá si amerita hospitalización urgente.
- 3) Llevar a cabo pruebas de función hepática.
- 4) Al mejorar la condición clínica y de los resultados de las pruebas de laboratorio, se reiniciará el nuevo esquema antituberculosis más adecuado, con el ajuste de la dosis de cada fármaco al peso del paciente.
- 5) En caso de que el paciente esté recibiendo otros fármacos (especialmente antiepilépticos y antirretrovirales) se deben evaluar sus posibles interacciones con la terapia antituberculosis.

9.5 TRATAMIENTO COADYUVANTE EN CONDICIONES ESPECIALES

Uso de corticoesteroides

Indicaciones:

- 1) Tuberculosis meníngea en fase inicial. Se utiliza dexametasona 0.25 mg/Kg/8h hasta estabilización y se continúa con prednisona 1-2 mg/k/día (dosis máxima 60 mg) durante 4 semanas, con descenso progresivo de 30% de la dosis cada semana hasta su suspensión (aproximadamente 2 semanas). Iniciar ante la sospecha clínica de TBM.
- 2) Adenopatía que cause atelectasias o compresión de las vías aéreas, asociada a disnea o sibilancias. Prednisona 1 – 2 mg/k/día (dosis máxima 60 mg) durante 4 semanas, con descenso progresivo de 30% de la dosis cada semana hasta su suspensión (aproximadamente 2 semanas).
- 3) Derrame pleural. Prednisona 1 – 2 mg/k/día (dosis máxima 60 mg) durante 4 semanas, con descenso progresivo de 30% de la dosis cada semana hasta su suspensión (aproximadamente 2 semanas).
- 4) Tuberculosis miliar con hipoxemia. Metilprednisolona 20 mg/Kg/ dosis durante 48 a 72 horas y se continúa con prednisona a dosis de 1 a 2 mg/Kg durante 1 a 2 semanas, con disminución progresiva hasta retirarla.
- 5) Tuberculosis pericárdica. Metilprednisolona 20 mg/Kg/ dosis durante 48 a 72 horas y se continúa con prednisona a dosis de 1 a 2 mg/Kg durante 1 a 2 semanas, con disminución progresiva hasta retirarla.
- 6) Tuberculosis ocular. Prednisona 1 – 2 mg/Kg/dosis durante 1 a 2 semanas con disminución progresiva hasta retirar.
- 7) Tuberculosis peritoneal. Prednisona 1 – 2 mg/Kg/dosis durante 1 a 2 semanas con disminución progresiva hasta retirar.

Rifampicina: actúa en poblaciones bacilares con crecimiento intermitente.

Pirazinamida: actúa en poblaciones bacilares con crecimiento lento y medio ácido.

Etambutol: actúa en todas las poblaciones.

Cuando se presenta cualquier reacción adversa no grave a la administración del tratamiento, **NO deben suspenderse los fármacos antituberculosis.**

- 8) Insuficiencia suprarrenal secundaria a tuberculosis. El tratamiento es con metilprednisolona 20 mg/Kg/dosis durante 48 a 72 horas y se continúa con prednisona a dosis de 1 a 2 mg/Kg durante 1 a 2 semanas, con disminución progresiva hasta retirarla.
- 9) Reacción paradójica en coinfección por VIH. Es la exacerbación de la sintomatología y de los hallazgos radiológicos después de instituir el tratamiento de tuberculosis o TARA, y se manifiesta con fiebre, adenomegalias, progresión de las lesiones del SNC, empeoramiento del infiltrado pulmonar y aumento del derrame pleural. El tratamiento es con metilprednisolona 20 mg/Kg/dosis durante 48 a 72 horas y se continúa con prednisona a dosis de 1 a 2 mg/Kg durante 1 a 2 semanas, con disminución progresiva hasta retirarla.

Uso de piridoxina

La piridoxina disminuye el riesgo de neuropatía periférica ocasionada por la H. Se puede administrar junto con otras vitaminas del complejo B, una tableta dos veces por semana durante todo el tratamiento con H.

Indicaciones.

Pacientes desnutridos de cualquier edad, adolescentes y casos con VIH/SIDA y menores de seis meses producto de madre enferma en tratamiento antituberculosis.

Trasplante de órgano sólido

La incidencia de tuberculosis es mayor en los pacientes sometidos a trasplante de algún órgano y la presencia de enfermedad activa está en relación al tipo de trasplante.

La posibilidad de tuberculosis en el paciente trasplantado es de 50% en los primeros seis meses y de 60% durante el primer año; sin embargo, en el paciente con trasplante renal el tiempo para que se manifieste es mayor. Los factores que favorecen el desarrollo de tuberculosis en los doce meses inmediatos al trasplante son el rechazo del injerto y el tipo de inmunosupresión utilizada (46% con ciclosporina, 53% con azatioprina, 68% con ciclosporina + azatioprina y 100% con tacrolimus) **(CUADRO 9.5)**.

CUADRO 9.5 INTERACCIONES DE LOS FÁRMACOS ANTITUBERCULOSIS CON FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

FÁRMACO	AUMENTA	DISMINUYE	EFEECTO	AJUSTE
Rifampicina	Metabolismo de la ciclosporina A	Niveles plasmáticos de ciclosporina	Rechazo y pérdida del órgano trasplantado	Incrementar la dosis de ciclosporina 3 a 5 veces por arriba a las que corresponden al paciente. Vigilar los niveles séricos de ciclosporina.

El tratamiento en el paciente trasplantado es problemático porque algunos fármacos antituberculosis interaccionan con los medicamentos inmunosupresores e incrementan el riesgo de toxicidad hepática. La asociación de H y R causan hepatotoxicidad hasta 30%, la cual disminuye a 6.5% cuando sólo se emplea H. En los pacientes con trasplante hepático o con otros trasplantes que cursan con hepatitis crónica por virus de la hepatitis B o C, el manejo es complicado, se recomienda no administrar R si están recibiendo ciclosporina A **(CUADRO 9.6)**. Es indispensable la asesoría por médico especialista.

CUADRO 9.6 ESQUEMA DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES TRASPLANTADOS CON TUBERCULOSIS SEGÚN TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR	TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSIS	OBSERVACIONES
Ciclosporina A	2 H,R,Z,E/10 H,R	Vigilar los niveles de ciclosporina y datos de hepatotoxicidad mediante pruebas de función hepática.

En este grupo de pacientes, los siguientes son criterios para indicar quimioprofilaxis con isoniazida a 10 mg/Kg/día durante 12 meses:

- PPD \geq 5mm.
- PPD reactores recientes.
- Antecedentes previos de tuberculosis.
- Exposición estrecha con un caso activo de tuberculosis.
- Donador del trasplante con PPD reactor \geq 10 mm, cuyo manejo fue inadecuado o no recibió quimioprofilaxis.
- Pacientes anérgicos que viven en áreas endémicas.

La probabilidad de presentar hepatotoxicidad por H depende del órgano trasplantado: si es riñón o corazón es de 2.5%, en tanto que si es hígado llega a 41%. En este último caso hay que descartar entre tuberculosis hepática, rechazo del órgano o hepatotoxicidad por H mediante estudio de biopsia hepática.

Otras condiciones de inmunodepresión

La tuberculosis puede afectar a pacientes con trasplante de médula ósea, con neoplasias sólidas, VIH, insuficiencia renal crónica con o sin diálisis, desnutrición grave, administración crónica de esteroides u otros fármacos inmunosupresores, etc. En ninguna de estas situaciones existen consideraciones específicas para el tratamiento de tuberculosis y la quimioprofilaxis está indicada cuando el paciente es reactor al PPD, independientemente de la edad.

Coinfección con VIH

En los pacientes con infección por VIH y M. tuberculosis el tratamiento debe ser de nueve meses de duración, deberá ser supervisado e incluir en la fase inicial cuatro fármacos. Durante la fase intensiva del tratamiento antituberculosis no deben administrarse antirretrovirales, excepto cuando el deterioro clínico asociado a inmunodeficiencia sea grave, en cuyo caso se requiere de un seguimiento estricto de la función hepática **(CUADRO 9.7)**.

El tratamiento empírico debe iniciarse en niños con VIH en quienes se sospeche tuberculosis y suspender en caso de descartar la enfermedad.

El tratamiento de niños con o sin VIH con tuberculosis pulmonar debe ser igual y al menos durante seis meses, aunque algunos autores recomiendan nueve meses de duración. El tratamiento debe ser supervisado; en la fase inicial, debe incluir cuatro fármacos y de lunes a lunes. En niños con tuberculosis extrapulmonar se recomienda, al menos, 12 meses de tratamiento. Lo ideal sería que reciban rifabutina; No obstante se recomienda utilizar rifampicina puesto que es irregular el abasto de la rifabutina.

Durante la fase de sostén, el niño con inmunosupresión grave debe de recibir los antituberculosis todos los días o tres veces por semana en niños con CD4+ > 15% o > 100 células en caso de niños mayores de 6 años. Puede utilizarse etionamida como alternativa de etambutol, en caso de meningitis tuberculosa.

El inicio del tratamiento contra tuberculosis es una prioridad, esto es, que primero se trata la tuberculosis y después se iniciará el tratamiento antirretroviral. En pacientes “naive” a ARV se debe de considerar la opción de diferir los antirretrovirales hasta completar el esquema antituberculosis. La mayoría de los autores recomiendan iniciar ARV 2 a 8 semanas después del inicio del tratamiento antituberculosis. La decisión dependerá del estadio clínico e inmunológico del paciente con VIH, edad, apego y las interacciones farmacológicas potenciales, toxicidad, además del posible riesgo de síndrome de reconstitución inmune contra el avance de la inmunosupresión.

En niños con inmunosupresión grave, lo ideal es iniciar los ARV dos semanas después del inicio de tratamiento tuberculoso.

De acuerdo con las recomendaciones de la OMS, niños con estadio 4 de la enfermedad (independientemente de DC4+) y con estadio 3 con inmunodeficiencia grave (200-349), el TAR debe de iniciar tan pronto complete la fase intensiva del esquema antituberculosis. En niños con estadio 3, CD4+ > 349 se puede diferir el TAR de acuerdo a la respuesta clínica al tratamiento de TB; en cambio, en caso de respuesta desfavorable, se deberá iniciar antes de completar la fase intensiva.

El manejo es complicado por las interacciones de rifampicina con inhibidores de proteasa (IP) e inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos (ITRNN). Estos

medicamentos tienen vías metabólicas similares y pueden producir concentraciones subterapéuticas de ARV y toxicidad superpuesta.

Los ARV recomendados son ITRNN (efavirenz, nevirapina) y, en caso de utilizarse IP, se recomendaría lopinavir/ritonavir con dosis de super refuerzo con ritonavir, aunque cabe mencionar que la literatura al respecto es escasa.

Si el paciente ya estaba con TARAA y se diagnostica TB, el tratamiento se debe iniciar lo más rápido posible. Revisar el TAR, valorando si puede continuar, cambiar o suspender para disminuir interacciones y toxicidad.

Es necesaria la evaluación mensual de la respuesta clínica y bacteriológica. En niños con TBP se debe solicitar al menos una radiografía de tórax a los 2-3 meses de iniciado el tratamiento.

Todo niño con diagnóstico de infección por VIH y TB con inmunosupresión grave, debe de recibir profilaxia con cotrimoxazol.

Por la complejidad de administrar antituberculosis y antirretrovirales, este grupo de pacientes deben referirse a un hospital de tercer nivel de atención.

CUADRO 9.7 ESQUEMAS RECOMENDADOS EN NIÑOS CON VIH/SIDA Y POSIBLE RESISTENCIA A FÁRMACOS

RESISTENCIA A:	ESQUEMAS		OBSERVACIONES
	Fase inicial	Fase de sostén	Se debe iniciar tratamiento antituberculosis lo antes posible y los TARAA de dos a cuatro semanas después.
Ninguna	H,R,Z,E o S (2 meses) o H,Rb,Z,E o S (2 meses)	H,R (4 meses) H,R (7 meses)* o H + Rb (4 meses)	La rifampicina puede ser utilizada cuando el esquema ARV incluya efavirenz y 2 ITRAN, ritonavir y uno o más
Isoniazida	R,Z,E,S (3 meses)** o Rb,Z,E,S (3 meses)**	R,Z,E (9 meses)** o Rb,Z,E (9 meses)**	ITRNN o se use la combinación 2 IP (ritonavir y saquinavir). La dosis de rifabutina se disminuye en pacientes que toman ritonavir (con o sin saquinavir) o se incrementa la dosis cuando reciben efavirenz.
Rifampicina	H,Z,S,E (3 meses)**	H,Z,E (9 meses)**	Pueden utilizarse todos los fármacos ARV.
Isoniazida y rifampicina	Se maneja igual que en los pacientes sin VIH.		

Rb: Rifabutina; ARV: Terapia antirretroviral; IP: Inhibidores de proteasas; ITRAN: Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos a nucleósidos o nucleótidos; ITRNN: Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos o nucleótidos.
*En niños con cuentas de CD4 + menor de 15%, carga viral positiva y sin mejora del peso.
**Se recomienda prolongar el tratamiento por 12 meses en pacientes con tuberculosis miliar u ósea.

Insuficiencia renal

Para evitar toxicidad a los fármacos antituberculosis en los pacientes con insuficiencia renal, la dosis debe ajustarse cuando presenten una depuración de creatinina <30ml/min, o bien cuando sean sometidos a hemodiálisis; la forma de reajuste puede ser por:

- 1. Reducción de la dosis, sin modificar el intervalo de administración.
- 2. Prolongación en el intervalo de administración sin disminuir la dosis.
- 3. Reducir la dosis e incrementar el intervalo.

Estas modificaciones pueden dar por resultado concentraciones subterapéuticas de los fármacos antituberculosis, por lo que mejor se recomienda considerar el grado de insuficiencia renal que tenga el paciente junto con las propiedades farmacocinéticas de los fármacos. En otras palabras, valórese el riesgo beneficio.

Las dosis de H y R no requieren modificación porque son eliminadas por vías biliares. El tratamiento de tuberculosis es efectivo cuando la dosis no se modifica y la administración se alarga, excepto en rifabutina, etionamida, gatifloxacina, ácido p-aminosalicílico y levofloxacina.

En los pacientes con diálisis peritoneal, el medicamento puede ser removido, siendo necesario ajustar la dosis para evitar al mínimo la pérdida del fármaco. Este tipo de pacientes tienen mayor propensión de neuritis periférica por isoniazida y son candidatos para recibir piridoxina **(CUADRO 9.8)**.

CUADRO 9.8 AJUSTE DE DOSIS SEGÚN GRADO DE INSUFICIENCIA

FÁRMACO	REQUIERE AJUSTAR DOSIS	DOSIS RECOMENDADA DE ACUERDO CON LA DEPURACIÓN DE CREATININA					
		Dosis Kg / día	>80	50-80	50-10	<10	Dosis MÁXIMA
Isoniazida	No	10-20 mg	24 h	24 h	24 h	24 h	300 mg
Rifampicina	No	10-20 mg	24 h	24 h	24 h	24 h	600 mg
Pirazinamida	Aumentar intervalo	25 mg	24 h	24 h	72 h	72 h	20 mg /Kg 3 veces /semana
Etambutol	Aumentar intervalo o disminuir dosis	15 mg	24 h	24 h	48 h	72 h	25 mg/ Kg / 3 veces por semana
Estreptomicina	Aumentar intervalo o disminuir dosis	10-15 mg	24 h	24 h	72 h	96 h	12-15 mg/ Kg 3 veces por semana
Amikacina	Aumentar intervalo o disminuir dosis	15 mg	24 h	36 h	48-72 h	48-72 h	12-15 mg/Kg/ 3 veces por semana
Ácido p-amino-salicílico	No	66-75 mg	6-8 h	6-8 h	No cambia	No cambia	

Insuficiencia hepática

En enfermedad hepática crónica estable H, R y Z, pueden causar hepatitis con daño adicional al hígado: R causa el menor daño y Z es la más hepatotóxica; las opciones de tratamiento sin pirazinamida son:

- HRS y E (2 meses); HR (por 6 meses).
- HS y E (2 meses) + H y E (por 10 meses).
- En hepatitis grave RE + Ciprofloxacina (por 2 meses) y ER durante 10 meses.
- En hepatitis aguda el tratamiento se difiere hasta que se resuelva la etapa aguda, si es posible puede administrarse S y E hasta un máximo de tres meses y luego una segunda fase de 6 meses con H y R (cuadro 9.9).

CUADRO 9.9 USO DE FÁRMACOS ANTITUBERCULOSIS EN INSUFICIENCIA RENAL Y HEPÁTICA

FÁRMACOS	DOSIS EN INSUFICIENCIA RENAL	DOSIS EN INSUFICIENCIA HEPÁTICA
Isoniazida (H)	No se ajusta	Disminuir la dosis al 50%
Rifampicina (R)	No se ajusta	
Pirazinamida (Z)	No se ajusta	
Etambutol (E)	Disminuir dosis/ incrementar intervalos	
Estreptomicina (S)	De preferencia no utilizarla y en caso necesario ajustar la dosis con base en la prueba de depuración de creatinina o incrementar intervalos dependiendo del nivel de creatinina sérica	No modificar

9.6 SEGUIMIENTO DE CASO

El seguimiento al tratamiento del paciente sin complicaciones se lleva a cabo de acuerdo con la normatividad vigente (NOM-006-SSA2-1993, para la prevención y control de la tuberculosis).

En los casos complicados, además de lo indicado en la normatividad, el médico especialista del Subcomité Clínico Estatal debe realizar una revisión clínica mensual.

Es responsabilidad del médico especialista:

- En los casos con antecedente de baciloscopia o cultivo positivos, solicitar baciloscopia en jugo gástrico o muestra de esputo inducido mensualmente hasta que resulte negativa. En caso de TB genitourinaria se debe solicitar cultivo de orina para micobacterias.

- Llevar a cabo vigilancia clínica y evaluación de las pruebas de función hepática (PFH) en los pacientes desnutridos, con tuberculosis diseminada o miliar, enfermedad hepática crónica asociada y en los casos que toman medicamentos hepatotóxicos.
- En caso de hepatotoxicidad, verificar la dosis por kilo o dosis máxima de los fármacos antituberculosis.
- En presencia de complicaciones hepáticas, repetir las PFH cada 7 a 14 días hasta su normalización, ya que la frecuencia y gravedad de la hepatotoxicidad se incrementa con la edad; aunque en general en los niños es leve, se presenta al inicio del tratamiento y se detecta mediante la elevación de transaminasas por arriba de cuatro veces su valor en ausencia de manifestaciones clínicas.
- Cuando se presenta hepatotoxicidad grave (ictericia, náuseas, vómito, anorexia, debilidad, orina oscura, acolia, dolor abdominal, prurito) y alteraciones en las PFH (alaninoaminotransferasa y aspartatoaminotransferasa >10 veces o de fosfatasa alcalina y gama-glutamiltanspeptidasa > a 3 veces su valor normal), retirar los fármacos durante una o dos semanas y después realizar PFH. Al momento de normalizarse dichas pruebas, reinstalar el tratamiento antituberculosis a dosis ajustadas de H (5 mg/Kg/día) y R (10 mg/Kg/día); si concluyó la fase intensiva, retirar Z, en caso contrario, sustituir por E o S.

Es responsabilidad del personal de salud local:

- Supervisar la ingesta diaria del tratamiento.
- Vigilar y reportar los efectos adversos a los medicamentos.
- Evaluar la respuesta clínica al tratamiento de acuerdo con la resolución de los signos y síntomas cada 15 días durante la fase intensiva; después, cada mes hasta completar el tratamiento.
- Ajustar la dosis de acuerdo a la ganancia o pérdida de peso.
- Solicitar radiografías de tórax a los 3 meses de tratamiento y al finalizarlo, así como en cualquier momento, si es que se presenta deterioro clínico.
- Enviar a oftalmología para examen oftalmológico bimensual en pacientes menores de ocho años de edad que reciben E.
- Referir los casos sin respuesta adecuada al tratamiento o las TB extrapulmonares al Comité Clínico Estatal para su evaluación.

9.7 CRITERIOS DE HOSPITALIZACIÓN

En caso de que el hospital no cuente con equipo para diagnóstico y personal capacitado para el abordaje de meningitis tuberculosa, Mal de Pott y otras formas extrapulmonares graves, se debe estabilizar al paciente y enviarlo de inmediato al siguiente nivel de atención.

La hospitalización de pacientes con tuberculosis se indica para:

- Estudio de casos con problema de diagnóstico o tratamiento de tuberculosis.
- Atención de casos graves de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar.
- Tuberculosis en cualquiera de sus formas en pacientes inmunodeprimidos.

9.8 REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

Una vez que se controle la causa que motivó el internamiento, el paciente será egresado para continuar su manejo en forma ambulatoria.

Solicitar al epidemiólogo del hospital el estudio epidemiológico de caso y registrarlo en el expediente clínico.

Antes de egresar al paciente, elaborar contrarreferencia y garantizar el enlace con su centro médico local o centro de salud y asegurar la dotación del medicamento y su vigilancia.

En caso de no hospitalizarle, se cita a consulta con el especialista cada dos meses.

Garantice interconsultas con subespecialistas en aquellos casos que evidencien secuelas pulmonares, neurológicas, intestinales u otras, para asegurar la reintegración a la vida normal del paciente, incluida la rehabilitación física de los pacientes con tuberculosis meníngea, osteoarticular o cardiopulmonar, tan pronto sea posible.

9.9 INDICACIONES DE CIRUGÍA

Los procedimientos quirúrgicos en pacientes con tuberculosis son parte del tratamiento en los siguientes casos:

- Hidrocefalia por meningitis TB (colocación urgente de sistema de derivación ventrículo-peritoneal)
- Pericarditis constrictiva.
- Osteoartritis.
- Descompresión espinal en Mal de Pott.
- Derrames.
- Fístulas.
- Sangrado.
- Biopsias para histopatología, cultivo y baciloscopia.

Cuando no se presentan complicaciones, los días de estancia hospitalaria son aproximadamente de siete a 14 días.

Cualquier condición que ponga en riesgo la función o la vida del paciente se considera **GRAVE** (hidrocefalia, sangrado, insuficiencia respiratoria, etcétera).

CAPÍTULO X

QUIMIOPROFILAXIS
Terapia Preventiva con Isoniacida (TPI)

La quimioprofilaxis está indicada en:

- Recién nacidos que estén en contacto con pacientes con tuberculosis activa. Se debe administrar quimioprofilaxis por 6 meses, practicar PPD, y si es no reactor, vacunar inmediatamente con BCG (véase figura 6.5). Si el contacto con tuberculosis activa es la madre, debe suspender la lactancia y separarse del niño hasta que los resultados de su baciloscopia sean negativos.
- Niños menores de cinco años de edad que estén en contacto con pacientes con tuberculosis activa (no importa si fueron o no vacunados con BCG o si sean o no reactores al PPD). Si no hay antecedente de vacunación se debe vacunar antes de iniciar la quimioprofilaxis.
- Niños mayores de cinco años hasta 15, reactores al PPD, sin datos de enfermedad y que sean contacto de pacientes con tuberculosis activa.
- Niños mayores de cinco años, no reactores al PPD, sin antecedente de vacunación con BCG, y que sean contacto de pacientes con tuberculosis activa. Se debe iniciar la quimioprofilaxis y, al término del esquema, aplicar BCG.
- Niños de cualquier edad reactores recientes al PPD (conversión en seis a 24 meses), sin antecedente de vacunación. Descártese enfermedad antes de iniciar quimioprofilaxis.
- En condiciones de inmunodeficiencia primaria o secundaria (malnutrición, diabetes nefropatías, neoplasias, trasplantes, convalecientes de sarampión, rubéola, varicela, tos ferina, infección con VIH, etc.) en contacto en los últimos tres meses con un caso sospechoso o activo de tuberculosis.

Existen dos tipos de quimioprofilaxis: *Primaria* y *Secundaria*.

Primaria.

Tiene como objetivo evitar la infección en todo individuo con ausencia de infección y expuesto a un caso de tuberculosis activa, sin ninguna sintomatología, con radiografía de tórax normal y no reacción al PPD. Se inicia con H de 10 mg/Kg/día durante 6 meses, dosis máxima de 300 mg; si es recién nacido se deben usar 5 mg/Kg/día.

Secundaria.

Está indicada en personas reactoras al PPD que tienen riesgo elevado para desarrollar la enfermedad (menores de cinco años de edad e inmunodeficientes). Todos los niños menores de cinco años que tengan exposición con un caso activo de tuberculosis deben recibir quimioprofilaxis, independiente del resultado del PPD. La duración con H es de 6 meses. La quimioprofilaxis con H confiere protección en 55 a 88% cuando el tratamiento se cumple en forma correcta.

Esquemas de quimioprofilaxis

El esquema recomendado es isoniazida administrada diariamente durante seis meses, incluidas personas seropositivas al VIH. Este esquema *NO* está indicado en niños con evidencia radiográfica de tuberculosis activa.

Se recomienda el uso de rifampicina en esquema de seis meses en niños y adolescentes bajo las siguientes condiciones: 1) con historia de hepatitis en los seis meses previos; 2) uso simultáneo de antiepilépticos (extrémense precauciones con la coadministración de carbamazepina, ya que la rifampicina induce enzimas que pueden reducir los niveles farmacológicos de ésta y otros barbitúricos; 3) intolerancia a isoniazida, y 4) en contacto con un caso de tuberculosis con resistencia confirmada a isoniazida.

Ante casos de elevado riesgo de enfermar de tuberculosis (insuficiencia renal, diabetes, cáncer y menores de dos años de edad), se recomiendan esquemas cortos de tres meses con isoniazida y rifampicina a 10mg/ kg de ambas; dosis máxima de 300 y 600 mg, respectivamente. Estos esquemas han sido bien tolerados, con la misma efectividad y mejor apego que con aquellos de seis y nueve meses.

En pacientes con tuberculosis multifármacorresistente (MFR) confirmada, el esquema deberá ser evaluado por el Comité Estatal de Fármacorresistencia, quien decidirá la conveniencia de instaurar o no un tratamiento.

Para los casos pediátricos, cuyo caso índice se sospeche de MFR, deberá consultarse al Comité Estatal de Fármacorresistencia, previa historia clínica, exploración cuidadosa y exclusión de enfermedad tuberculosa.

Las recomendaciones para personas infectadas con VIH son las mismas que para personas seronegativas. Cuando el paciente esté recibiendo inhibidores de proteasas y análogos no nucleósidos se recomienda el uso de rifabutina (de disponerse en la región), que a su vez se debe utilizar con precaución cuando se está administrando saquinavir o delaverdina **(CUADRO 10.1)**.

Todo recién nacido de madre con sospecha o tuberculosis confirmada se tiene que referir al especialista y debe realizarse radiografía de tórax, PPD, ultrasonido hepático, baciloscopia en jugo gástrico, aspirado bronquial y en líquido cefalorraquídeo **(VÉASE CUADRO 6.3 Y FIGURA 6.5)**.

CUADRO 10.1 RECOMENDACIONES PARA QUIMIOPROFILAXIS

PROFILAXIS	
<5 años de edad expuesto a un paciente con tuberculosis activa, con o sin vacunación con BCG, tuberculosis descartada, PPD negativo, radiografía de tórax normal, examen físico normal	Sin vacunación, aplicar BCG H 10 mg/Kg/día Dosis máxima 300 mg por 6 meses
>5 a 14 años, sin vacunación con BCG, tuberculosis descartada	Aplicar BCG H 10 mg/Kg/día Dosis máxima 300 mg por 6 meses
En caso de resistencia a H	R o Rifabutina 10 mg/Kg/día por 6 meses
Pacientes con VIH expuestos con un caso activo, sin evidencia de enfermedad	Tratamiento con H, 10 mg/Kg/día por 6 meses

LECTURAS RECOMENDADAS

Adhikari, P., Thillagavathie, P., Devadas, G. “Tuberculosis in the Newborn: An Emerging disease”. Pediatric Infect Dis J 1997; 16:1108-12.

Ahuja, G.K., Mohan, K.K., Prasad, K., Behari, M. “Diagnostic Criteria for Tuberculous Meningitis and Their Validation”. Tuber Lung Dis 1994; 75:149-52.

Al Shohaib S. “Tuberculosis in Chronic Renal Failure in Jeddah”. J Infection 2000; 40:150-3.

American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Pickering LK (ed). Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases, 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003:642-60.

American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America. “Treatment of Tuberculosis”. MMWR Recomm Rep 2003; 52(RR-11):1-77.

American Thoracic Society. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children”. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1371-95.

Ass, J.B. Jr., Farer, L.S., Hopewell P.C., O’Brien, R., Jacobs, R.F., Ruben, F., et al. “Treatment of Tuberculosis and Tuberculosis Infection in Adults and Children”. American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149:1359–74.

Barnes, P.F., Bloch, A.B., Davidson, P.T., Snider, D.E. Jr. “Tuberculosis in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection”. N Engl J Med 1991; 324:1644-50.

Behr, M.A. “BCG-Different Strains, Different Vaccines?”. Lancet Infect Dis 2002; 2:86-92.

Blumberg, H.M., Leonard, M.K. Jr., Jasmer, R.M. “Update on the Treatment of Tuberculosis and Latent Tuberculosis Infection”. JAMA 2005; 293:2776-84.

Borremans, M.L., de Wit G., Volckaert, J., et al. “Cloning, sequence Determination, and Expression of a 32-kilodalton-protein Gene of Mycobacterium tuberculosis”. Infect Immun 1989; 57:3123-313.

Bretscher, P.A. “Strategy to Improve the Efficacy of Vaccination Against Tuberculosis and Leprosy”. Immunol Today 1992; 13:342-5.

Callejón-Callejón, A., Oliva-Hernández, C., Callejón-Callejón, G., Cardona, R. “Tuberculosis pulmonar en la infancia”. BSCP Can Ped 2004; 2:265-76.

Calva, J.J. La experiencia con la vacuna BCG y sus implicaciones en el control de la tuberculosis. México, Mc Graw Hill, 1995, pp 927-943.

Caminero-Luna, J. Guía de la tuberculosis para médicos especialistas. París, Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER) 2003, pp. 189-192.

CDC-HIV/AIDS. Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis. Diciembre de 2007.

Dirección de Micobacteriosis	
Centers for Disease Control and Prevention. Working Group on Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Junio 20, 2008.	
Centers for Disease Control and Prevention. Essential components of a tuberculosis prevention and control program: recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. MMWR 1995; 44(RR-11):1-16.	
Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care facilities. 1994. MMWR 1994; 43(RR-13):1-132.	
Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus. MMWR 1998;47 (RR-20):1-58.	
Centers for Disease Control and Prevention. Update: Adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC Recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infectionUnited States, 2003, MMWR 2003; 52:735-9.	
Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or no nucleoside reverse transcriptase inhibitors. MMWR 2000; 49:185-89.	
Centro Nacional Para la Prevención y el Control del VIH/SIDA. Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH/SIDA, 3ª ed., 2007.	
Chakravorty S, Dudeja M, Hanif M, Tyagi JS. Utility of universal simple processing methodology, combining smear microscopy, culture, and PCR, for diagnosis pulmonary tuberculosis. J Clin Microbiol 2005; 43:2703-8.	
Chomczynski PA. Reagent for the single-step simultaneous isolation of RNA, DNA and proteins from cell and tissue samples. Biotechniques 1993; 15:532-7.	
Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV, Mosteller F. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. JAMA 1994; 271:698-702.	
Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? Int J Tuberc Lung Dis 1999; 3:847-50.	
Connelly KS, Starke JR. Bacille Calmette-Guérin Vaccine. In: Plotkin Stanley A, Orenstein WA. Vaccines. Fourth edition. U.S.A.:Saunders, 2004 (95).	
Consejo Nacional de Vacunación. Manual de procedimientos técnicos de vacunación. Programa de Vacunación Universal. México, DF: CONAVA, actualización 2004.	
Del Portillo P, Murillo LA, Patarroyo ME. Amplification of a species-specific DNA fragment of Mycobacterium tuberculosis and its possible use in diagnosis. J Clin Microbiol 1991; 29:2163-8.	
Donald PR, Schoeman JF. Tuberculous meningitis. N Engl J Med 2004; 351:1719-20.	
Farinha NJ, Razali KA, Morgan G, Novelli VM. Tuberculosis of the central nervous system in children a 20 years survey. J Infection 2000; 41:61-8.	

Guía práctica para la atención de la Tuberculosis en niños, niñas y adolescentes	
Farga V, Caminero JA. Tuberculosis extrapulmonar en Tuberculosis. 3a edición, 2011; 409-448, Edit. Mediterráneo.	
Fine PEM, Carneiro IAM, Milstein JB, Clements CJ. Issues relating to the use of BCG in immunization programmes. Geneva: World Health Organization, 1999.	
Friedland G, Churchyard GJ, Nardell E. "Tuberculosis and HIV Coinfection: Current State of Knowledge and Research Priorities. JID 2007; 196: S1-S3.	
Frieden RT, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. Lancet 2003; 362: 887-99.	
Gori A, Franzetti F, Marchetti G, Catozzi L, Corbellino M. Specific detection of Mycobacterium tuberculosis by mtp40 nested PCR. J Clin Microbiol 1996; 34:2866-7.	
Grange JM. Vaccination against tuberculosis: past problems and future hopes. Semin Respir Crit Care Med 1997; 18:459-70.	
Jeffrey R, Starke J. Tuberculosis in children. Semin Respir Crit Care Med 2004; 25:353–64.	
Jenna PM. "The interaction of HIV and tuberculosis in childhood". SAMJ 2007; 97: 989-991.	
Khan EA, Hassan M, Recognition and management of tuberculosis in children. Current Paediatrics 2002; 12:545-50.	
Kitaura H, Ohara N, Matsuo T, Tasaka H, Kobayashi K, Yamada T. Cloning, sequencing and expression of the gene for alpha antigen from Mycobacterium intracellulare and use of PCR for the rapid identification of Mycobacterium intracellulare. Biochem Biophys Res Commun 1993; 196:1466-73.	
Launay-Vacher V, Izzeduine H, Deray G: Pharmacokinetic considerations in the treatment of tuberculosis in patients with renal failure. Clin Pharmacokinet 2005; 44:221-35.	
Marais BJ, Graham SM, Cotton MF, Beyers N. "Diagnostic and Management Challenges for Childhood Tuberculosis in the Era of HIV". JID 2007; 196: S76-85.	
Matsuo K, Yamaguchi R, Yamazaki A, Tasaka H, Terasaka K, Yamada T. Cloning and expression of the gene for the cross-reactive alpha antigen of Mycobacterium kansasii. Infect Immun 1990; 58:550-6.	
Matsuo K, Yamaguchi R, Yamazaki A, Tasaka H, Yamada T. Cloning and expression of the Mycobacterium bovis BCG gene for extracellular alpha antigen. J Bacteriol 1988; 170:3847-54.	
Merino JM, Carpintero I, Alvarez T, Rodrigo J, Sánchez J, Coello JM. Tuberculous pleural effusion in children. Chest 1999; 115:26-30.	
Miceli INP, Sequeiro MD, Kantor IN. La tuberculosis infantil y su diagnóstico en la Argentina. Medicina (Bs Aires), 2002; 62:585-92.	
Milstein JB, Gibson JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. Bull World Health Org 1990; 68:93-108.	
Modificación a la Norma oficial Mexicana NOM-006-SSA2-1993 para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria. http://www.ordenjuridico.gob.mx/Federal/PE/APF/APC/SSA/Modificaciones/27092005(1) .	

Dirección de **Micobacteriosis**

Morales-Aguirre JJ, Ornelas CME, Gomez-Barreto D. Infección por Mycobacterium tuberculosis en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Bol Med Hosp Infant Mex 2004; 61:87-98.

Nemir RL, O’Hare D. Congenital tuberculosis: review and diagnostic guidelines. Am J Dis Child 1985; 139:284-7.

Nikos P, Spyridis, Panayotis G, Spyridis, Anna Gelesme, Vana Sypsa, Mina Valianatou, Flora Metsou, Dimitris Gourgiotis, and Maria N. Tsolia. The Effectiveness of a 9-Month Regimen of Isoniazid Alone versus 3- and 4-Month Regimens of Isoniazid

Ohara N, Matsuo K, Yamaguchi R, Yamazaki A, Tasaka H, Yamada T. Cloning and sequencing of the gene for alpha antigen from Mycobacterium avium and mapping of B-cell epitopes. Infect Immun 1993; 61:1173-9.

Organización Mundial de la Salud. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children. 2006.

Organización Mundial de la Salud. “Management of TB in the HIV-infected children. Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10: 1331-1336.

Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis care with TB-HIV co-management. 2007.

Pacheco CR, Vázquez-Rinza V, Badillo N. Vacuna del bacilo de Calmette y Guérin (BCG). En: Escobar-Gutiérrez A, Valdespino-Gómez JL, Sepúlveda-Amor J (ed). Vacunas, ciencia y salud. México, DF: Secretaría de Salud, 1992:187-201.

Palomo, J.C., Siolvia Cardoso, Rita Viviana. Tuberculosis, 2007. “Subspecies de Micobacterium bovis”.

Parra CA, Londono LP, del Portillo P, Patarroyo ME. Isolation, characterization, and molecular cloning of a specific Mycobacterium tuberculosis antigen gene: identification of a species-specific sequence. Infect Immun 1991; 59:3411-17.

Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis infection in children and adolescents. Pediatrics 2004; 114:1175-1201.

Pepper D, Meintjes GA, Mcilleron H, Wilkinson R. “Combined therapy for tuberculosis and HIV-1: the challenge for drug discovery”. Drug Discovery Today, 2007: 980-989.

Perry S, Hovell MF, Blumberg E, Berg J, Vera A, Sipan C, Kelley N, Moser K, Catanzaro A, Friedman L. Urine testing to monitor adherence to tuberculosis preventive therapy. J Clin Epidemiol 2002; 55:235-8.

Polesky A, Farber HW, Gottlieb DJ, et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis in Boston’s homeless. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154:1473-7.

plus Rifampin for Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children: Results of an 11-Year Randomized Study. Clinical Infectious Diseases 2007; 45:715–22

Prasad K, Volmink J, Menon GR. Steroids for treating tuberculous meningitis. Cochrane Database Syst Rev 2000; 3:CD00224.

Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-031-SSA2-1999, para la atención de la salud del niño. México, DF: Diario Oficial de la Federación, 9-02-2001; 669 (6), Primera Sección: 13-58.

Guía práctica para la atención de la **Tuberculosis** en **niños, niñas y adolescentes**

Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-036-SSA2-2002, prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, sueros, antitoxinas e inmunoglobulinas en el humano. México, DF: Diario Oficial de la Federación, 17-07-2003; 598 (13), Primera Sección: 51-77.

Shahab M, Zoha M, Malik M, Malik A, Afzal K. “Prevalence of Human Immunodeficiency Virus infection in Children with Tuberculosis”. Indian Pediatrics 2004; 41: 595-599.

Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and Treatment of Tuberculosis in Children. Lancet Infect Dis 2003; 3:624-32.

Shoemaker SA, Fisher JH, Jones WE Jr, et al. Restriction fragment analysis of chromosomal DNA defines different strains of MTB complex: analysis of restriction fragment heterogenicity using cloned DNA probes. Am Rev Respir Dis 1986; 133:1065-8.

Smith KC, Starke JR. Bacille Calmette-Guérin Vaccine. In: Plotkin Stanley A, Orenstein WA (ed). Vaccines, Fourth edition. Philadelphia: Saunders, 2004: 111-139.

Smith MHD, Teele DW. Tuberculosis. In: Remington JS, Klein JO (ed). Infectious diseases of the fetus and newborn, 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1999:1074-81.

Sociedad Argentina de Pediatría, Comité Nacional de Neumología, Comité Nacional de Infectología. Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil. Arch Argent Pediatr 2002; 100:159-78.

Soriano E, Mallolas J, Gatell JM, et al. Characteristics of tuberculosis in HIV-infected patients: a case control study. AIDS 1988; 2:429-32.

Starke J. Diagnosis of tuberculosis in children. Pediatr Infect Dis J 2000;19:405-10.

Starke JR, Taylor-Watts KT. Tuberculosis in the pediatric population of Houston, Texas. Pediatrics 1989; 84:28-35.

Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. Am J Respir Crit Care Med Vol 161. pp S221–S247, 2000.

Thierry D, Brisson-Noel A, Vincent-Levy-Frebault V, Nguyen S, Guesdon JL, Gicquel B. Characterization of a Mycobacterium tuberculosis insertion sequence, IS6110, and its application in diagnosis. J Clin Microbiol 1990; 28:2668-73.

Thwaites GE, Bang ND, Dung NH, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. N Engl J Med 2004; 351:1741-51.

Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH en niños en Latinoamérica y el Caribe : en la ruta hacia el acceso universal. 2008, OPS/OMS.

Trebucq A. Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children? A review of the literature. Int J Tuberc Lung Dis 1997; 1:12-15.

Trejo-Pérez JA, Moreno-Melquiades G, Palacios-Jiménez NM, Soriano-Ayala L, Carrasco-Rico J. Guía clínica para el diagnóstico de casos nuevos de tuberculosis pulmonar. Rev Med IMSS 2003; 41(Supl): 83-90.

Villarino ME, Ridzon R, Weismuller PC, et al. Rifampin preventative therapy for tuberculosis infection: experience with 157 adolescents. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1735-38.

- Villarino ME. Management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. MMWR 1992; 41 (RR-11):61-71.
- Walters E, Cotton M, Rabie H, et al. "Clinical presentation and outcome of Tuberculosis in Human Immunodeficiency Virus infected children on anti-retroviral therapy". BMC pediatrics, 2008; 8: 1- 12.
- Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, et al, A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. N Eng J Med 1997; 337:801-8.
- WHO. Issues relating to the use of BCG in immunization programmes. Department of Vaccines and Biologicals 1999. Geneva.
- World Health Organization. BCG- the current vaccine for tuberculosis. http://www.who.int/vaccines_research/diseases/tb/vaccine_development/bcg/en/print.html.
- World Health Organization. Treatment of tuberculosis. Guidelines for National Programmes, 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2003.
- World Health Organization. Rapid Advice. Treatment of tuberculosis in children 2010.
- Yepes J, Sullivan J, Pinto A: Tuberculosis: Medical management update. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol End 2004; 98:267-73.
- Zar HJ, Tannenbaum E, Apolles P, Roux P, Hanslo D, Hussey G. Sputum induction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in infants and young children in an urban setting in South Africa. Arch Dis Childhood 2000; 82:305-8.