



Universidad
Zaragoza



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**

TRABAJO FIN DE MASTER

Máster Interuniversitario en Condicionantes Genéticos, Nutricionales y
Ambientales del Crecimiento y Desarrollo

**Características de los pacientes pediátricos
diagnosticados de tuberculosis en Hospital
Clínico Universitario de Zaragoza desde el año
2000-2019**

**Characteristics of pediatric patients diagnosed of
tuberculosis in Clinical University Hospital of
Zaragoza between 2000-2019**

Autora: Laura Belenguer Pola

Tutores: María Pilar Collado Hernández/María Pilar Samper Villagrasa

Junio 2020

Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza

Agradecimientos

A la Dra. María Pilar Collado Hernández, Adjunta del servicio de pediatría, encargada de Infectología y Hematología no Oncológica Pediátrica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, por sus directrices y conocimientos durante la realización de este trabajo.

A la Dra. María Pilar Samper Villagrasa, coordinadora del máster y tutora de mi trabajo por su apoyo durante la realización de este.

A la Dra. María Asunción Vitoria Agreda por su importante colaboración microbiológica y su apoyo durante todo el período de estudio.

ÍNDICE

	PÁGINA
1. ABREVIATURAS.....	1
2. RESUMEN	3
3. ABSTRACT	4
4. INTRODUCCIÓN	5
5. JUSTIFICACIÓN.....	41
6. OBJETIVOS	42
7. MATERIAL Y MÉTODOS	43
8. RESULTADOS	46
9. DISCUSIÓN.....	61
10. CONCLUSIONES	67
11. BIBLIOGRAFÍA.....	68

1. ABREVIATURAS

AAP: American Academy of Pediatrics

BCG: Bacilo de CalmetteGuérin

BTS: British ThoracicSociety

CoRISpe: cohorte Pediátrica de la Red de Investigación en SIDA

E: etambutol

ECDC: European Centre forDiseasePrevention and Control

EDO: Enfermedad de Declaración Obligatoria

H: isoniacida

IGRA: Interferon-Gamma-Release-Assay

ITBL: infección tuberculosa latente

lpm: latidos por minuto

MDR: multirresistente

MNT: micobacterias no tuberculosas

MTB: Mycobacterium tuberculosis

NAAT: técnica de amplificación de ácidos nucleicos

OMS: Organización Mundial de la salud

ONU: Organización de las Naciones Unidas

PAAF: punción con aguja fina

PPD: derivado proteínico purificado

PT: prueba de tuberculina

pTBred: Red Española de Estudio de Tuberculosis Pediátrica

R: rifampicina

RENAVE: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica

RM: resonancia magnética nuclear

SRI: síndrome de reconstitución inmunológica

TB: tuberculosis

TC: Tomografía computarizada

TNF: factor de necrosis tumoral

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

Z: pirazinamida

2. RESUMEN

Introducción: La tuberculosis es un problema de salud pública a nivel mundial, ya que es la enfermedad infecciosa más importante del mundo y una de las 10 primeras causas de muerte. Hoy en día existen todavía enormes retos para su control, debido a las dificultades en su diagnóstico, especialmente en pediatría por el hecho de la mayor progresión hacia formas graves.

Objetivo: Conocer las características de los pacientes pediátricos afectados de tuberculosis atendidos en Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza entre los años 2000-2019.

Material y método: Es un estudio observacional descriptivo retrospectivo de una muestra de pacientes pediátricos diagnosticados de tuberculosis y controlados en el servicio de infecciosas del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, desde el año 2000 hasta el año 2019. El total de pacientes son 20. Se excluyeron otras especies de mycobacterias.

Resultados: Los resultados más relevantes, muestran que el 60% de los niños eran españoles. Un 35%, eran preescolares y uno VIH. En el 65% de los niños se identificó el caso índice. Un 40% de los pacientes estaban asintomáticos, y de los que presentaban clínica el 50% fue respiratoria. Se halló resistencia a isoniacida en 2 pacientes y a isoniacida y estreptomycinina en uno. Todos los pacientes alcanzaron criterios de curación, salvo uno con evolución fatal. No se constataron efectos adversos de la medicación instaurada.

Conclusiones: La mayoría de los niños fueron españoles, con clínica respiratoria y localización pulmonar. El único caso de tuberculosis bacilífera correspondió a un paciente inmunodeprimido con afectación laríngea. Tras una adecuada evaluación, instauración terapéutica y seguimiento alcanzaron la curación todos ellos, sin constatar efectos adversos de la medicación.

Palabras clave: tuberculosis, niño, caso índice, isoniacida, rifampicina.

3. ABSTRACT

Background: Tuberculosis is a worldwide public health issue. It is the most important infectious disease in the world and one of the main 10 causes of death. Today, there are still difficult challenges for its control, due to the difficulties in the diagnosis, above all in pediatrics because of the fact that there is more progression to serious forms.

Objective: To describe the characteristics of pediatric patients affected by tuberculosis treated in the Clinical University Hospital in Zaragoza between 2000-2019.

Methods: The study is a retrospective, descriptive and observational of a cohort of pediatric patients diagnosed of tuberculosis controlled in the Infectious department of the Clinical University Hospital, from 2000 to 2019. The number of patients was 20. Other kind of mycobacteria were excluded.

Results: The most relevant results show that 60% of the children were Spanish. The percentage of infants were 35% and one HIV patient. The index case was identified in 65% of the children. Until 40% of the patients were asymptomatic, and regarding those with symptoms, up to 50% had respiratory affection. Resistance to isoniazid was found in 2 patients and to isoniazid and streptomycin in one. All the patients achieved recovery, except one with fatal progress. Side effects of medication weren't found.

Conclusions: Most of the children were Spanish, with respiratory symptoms and lung location. The only case of bacilliferous tuberculosis corresponded to an immunosuppressed patient with laryngeal involvement. Due to an adequate assessment, therapeutic implementation and follow-up, all of them achieved recovery, without any side effect of medication.

Key words: tuberculosis, children, index case, isoniazid, rifampin.

4. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una de las enfermedades más antiguas, y, a pesar de ello continúa considerándose un problema de salud pública a nivel mundial, ya que es la enfermedad infecciosa más importante del mundo y una de las 10 primeras causas de muerte. La incidencia de TB ha disminuido mucho en la última década, sin embargo, los flujos migratorios han contribuido a que siga habiendo casos, siendo especialmente relevante el aumento de las cepas de TB multirresistente. Hoy en día existen todavía enormes retos para su control, debido a las dificultades en su diagnóstico, especialmente en pediatría, y a la necesidad de realizar tratamientos largos y complejos, que dificultan la adherencia terapéutica. Además en los niños también es más compleja la diferenciación entre infección y enfermedad tuberculosa. Aunque es conocido que tan solo un 10% de las personas infectadas desarrollan la enfermedad, en los pacientes pediátricos el porcentaje es mayor y existe mayor progresión hacia formas graves. Es muy importante un control interdisciplinar entre el servicio de enfermedades infecciosas de pediatría, medicina preventiva y pediatría de atención primaria para un adecuado manejo de los casos y control de los contactos domiciliarios o escolares^(1,2,3,4).

1. ETIOLOGÍA

El término *tuberculosis* fue designado en 1839 por Johann Lucas Schönlein, un médico de Berlín. En el siglo XIX, el 24 de marzo de 1882, el microbiólogo alemán Robert Koch descubrió la bacteria *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), mediante técnicas de tinción y cultivo, y por ello el 24 de marzo es el Día Mundial de la Tuberculosis⁽⁵⁾.

El género *Mycobacterium* está formado por más de 120 especies, la mayoría ambientales y no patógenas, a las que llamamos micobacterias no tuberculosas (MNT). Dentro del complejo *M. tuberculosis complex* encontramos MTB, *M. bovis* (afecta al ganado), *M. africanum* (principal causante de TB en África tropical), *M. microti* (TB en roedores), *M. caprae* y *M. canetti*. En este trabajo nos vamos centrar exclusivamente en el estudio de casos de pacientes positivos para *Mycobacterium tuberculosis*.

MTB es un bacilo alargado y ligeramente curvado de 1-4 micras. Es inmóvil y no esporulado, y un patógeno intracelular obligado. Tiene alta resistencia al frío, congelación y desecación y alta sensibilidad al calor, la luz solar y la luz ultravioleta, inactivándose a $> 65^{\circ}$. Está formado por pared celular, que contiene lípidos de elevado peso molecular como ácidos micólicos, confiriéndole la característica de ser ácido-alcohol resistencia, y por una membrana celular compuesta por una bicapa lipídica con glicolípido lipoarabinomamano. Esta molécula se encarga de inactivar a los macrófagos y de neutralizar la acción citotóxica de los radicales libres; actualmente se piensa que podría ser utilizado como biomarcador diagnóstico.

MTB es un bacilo aerobio estricto. Crece a temperaturas entre $35-37^{\circ}\text{C}$, en medios ácidos con un pH óptimo de 6.5-6.8. Su velocidad de multiplicación es muy lenta, dividiéndose cada 16-20 horas, y es necesario que pasen entre 3-6 semanas para observar colonias en los medios selectivos.

Si se encuentra ante circunstancias adversas, puede permanecer en estado de latencia, incluso durante años ^(1,6,7).

2. EPIDEMIOLOGÍA

Debido a que la tuberculosis sigue siendo una epidemia global, la Organización de las Naciones Unidas (ONU), ha incluido el control de la incidencia y la mortalidad debidas a la TB como uno de los diecisiete Objetivos de Desarrollo Sostenible y de la Agenda 2030. Además la Organización Mundial de la salud (OMS) también ha creado en las últimas décadas diferentes estrategias para el control global de la TB.

La estrategia “Stop TB” creada por la OMS durante los años 2006-2015, disminuyó la incidencia en un 50% y la mortalidad un 45% en la mayoría de los 22 países de alta endemia. Dado el éxito se creó en 2014 otra estrategia llamada “End TBC”, cuyos objetivos a conseguir hasta 2035 son:

- Reducir la mortalidad por TB en un 95% en comparación con 2015.
- Reducir la incidencia de TB en un 90% en comparación con 2015.

- Que no haya familias que tengan que enfrentar gastos catastróficos debido a la TB ^(4,5,8).

La TB en la edad pediátrica sigue siendo una epidemia global, afectando más a países en vía de desarrollo. Durante años, no se ha incluido a los niños en las estrategias políticas de cuantificación y tratamiento de bacilíferos, como ocurrió en la campaña *Stop TB*, por su menor incidencia respecto a los adultos y su limitada capacidad infectiva, por lo que no parecen ser una amenaza para la transmisión en la comunidad. En la cuantía total de casos la carga es limitada en comparación con los adultos.

Pero en realidad la TB infantil tiene gran repercusión en Salud Pública, ya que la enfermedad se suele desarrollar en el año posterior a la infección, convirtiéndose en un evento centinela de transmisión reciente en el círculo cercano, y una medida de cuantificación para el control epidémico. Así mismo, no se puede omitir que los niños tienen más riesgo de padecer formas graves y secuelas. Por otro lado, los niños son el reservorio de la TB del futuro, justificando que se incluyan en las estrategias de erradicación, para que sean realmente efectivas. Esto hace que desde el año 2012, la OMS proporciona datos pediátricos sobre la incidencia de la TB en niños y destaca la importancia del control de la TB en población adolescente ⁽⁹⁾.

El último [informe sobre la situación de la TB en el mundo](#) ⁽¹⁰⁾ de la OMS, se estima que en el año 2018 año hubo 10 millones de casos nuevos y 1,5 millones de muertes por TB, convirtiéndose en la décima causa de muerte en el mundo, y, desde el año 2007, la primera causa de muerte por un solo agente infeccioso, por encima del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Esto se considera un hecho grave, pues se trata de una enfermedad evitable con profilaxis y que suele presentar buena respuesta al tratamiento.

Respecto a la incidencia, se observan las desigualdades económicas y sociales, ocurriendo la mayoría de casos en el Sudeste Asiático (44%), África (24%) y el Pacífico Occidental (18%).

En 2018, un 10% del total de enfermos de TB eran niños, 1,1 millones enfermaron y 205.000 niños fallecieron por ello. En países de baja endemia,

donde la población está más envejecida, la TB infantil constituye un 5% de los casos, sin embargo en países de alta endemia donde la población es más joven llega a constituir un 20%-40% de la carga total de la enfermedad.

Se cree que a nivel mundial, el reporte de casos está infraestimado, ya que la notificación a Salud Pública se realiza cuando existe confirmación microbiológica; pero en los niños esto solo se consigue en un 20-50% de los casos debido a ser paucibacilar y lo dificultoso de la obtención de muestras en niños. Así mismo, la clínica en los niños es muy inespecífica y en muchos lugares debido a la pobreza ni siquiera pueden acceder a los recursos existentes y no son diagnosticados.

Se han realizado estimaciones mediante modelos matemáticos estableciéndose que la carga real de la TB en niños es un 25% mayor que los datos proporcionados por la OMS ^(11,12).

2.1 COINFECCION CON VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Los niños con infección por VIH son un 10% de los casos de TB infantil y un 25% de las muertes, sobre todo en el Sudeste asiático, África y el Pacífico Oriental. Debido al aumento de incidencia de TB en mujeres jóvenes en los países más afectados por el virus ocasiona un mayor riesgo de exposición a la TB en lactantes y recién nacidos ⁽¹³⁾.

2.2 TUBERCULOSIS RESISTENTE

Uno de los problemas actuales respecto al control de la TB radica en la aparición de cepas resistentes a fármacos. Esto es un reto para su tratamiento y supone mayor mortalidad, con 214.000 fallecimientos por estas cepas en 2018.

A nivel mundial un 3,4% de los casos nuevos y un 18% de los previamente tratados son debidos a cepas de TB resistente. Los países de la antigua Unión Soviética y Europa del Este tienen la mayor incidencia, pero la inmigración masiva desde estas regiones está contribuyendo a su dispersión en el resto de Europa. En 2018 se diagnosticaron 77.000 casos de TB multiresistentes (MDR) en estos países, el 18% de los nuevos diagnósticos y el 54% de los casos previamente tratados ^(15,16).

Respecto a la afectación a la población infantil, un metaanálisis reciente estima que un 5,2% de los casos pediátricos son debidos a cepas resistentes a la Isoniacida, unos 32.000 casos al año ⁽¹⁴⁾. La mayoría de los casos se producen por la adquisición de una cepa resistente desde un adulto bacilífero. En cuanto a la casuística de la TB MDR un estudio publicado en *The Lancet* expone que un 15% de los casos nuevos de TB pediátrica en Europa son MDR ^(17,18).

2.3 TUBERCULOSIS EN EUROPA

En el último informe de 2019 del European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) notifica que en el 2017 se reportaron 285.000 casos nuevos de TB, con una incidencia media de 25,9 casos/100.000 habitantes, y 28.000 muertes por esta enfermedad. En Europa se dan las tasas mayores de TB resistente y de coinfección TB-VIH del mundo ⁽¹⁵⁾.

Los menores de 15 años suponen aproximadamente un 4,4% del total de los casos de TB en Europa, más de 50.000 niños europeos en la última década, siendo la mitad menores de 5 años. La incidencia de TB en niños estimada por ECDC fue de 12,7 casos pediátricos/100.000 habitantes en 2017 ⁽¹⁷⁾.

2.4 TUBERCULOSIS EN ESPAÑA

España es un país de baja endemia de TB, con una incidencia en 2018 de 9,4 casos/100.000 habitantes, 4.400 casos nuevos, siendo el país de Europa occidental con más casos pediátricos, solo superada por Portugal ⁽¹⁰⁾.

Las tasas más altas suceden en Galicia (19,60/100.000), Cataluña (12,93/100.000), País Vasco (10,47/100.000) y Aragón (10,18/100.000), incluso dentro de estas regiones existen zonas de más pobreza en las que se detectan tasas que superan los 20 casos /100.000 habitantes/año ⁽¹⁹⁾.

En adultos, un 6,7% de los nuevos casos de TB en España ocurren en pacientes VIH, sobre todo varones entre 35 y 45 años. Además en el año 2017, el 28,7% (1.258) de los pacientes que se diagnosticaron de TB procedían de en un país diferente de España, siendo los más frecuentes Marruecos, Pakistán, Rumania, y Bolivia.

Un estudio reciente de la Red Española de Estudio de Tuberculosis Pediátrica (pTBred) y la cohorte Pediátrica de la Red de Investigación en SIDA (CoRISpe) informa que tras la introducción de TARGA un 2,4% de los niños con infección VIH desarrollaron TB ^(20,21,22).

PLAN NACIONAL PARA EL CONTROL DE LA TUBERCULOSIS EN ESPAÑA

En el año 2019 el Ministerio de Sanidad publicó el nuevo [Plan Nacional para el Control de la TB en España](#) ⁽²³⁾, similar a la estrategia “End TB”, con el objetivo de detener la transmisión de la TB en España a través del acceso universal a la prevención, diagnóstico y tratamiento. El Plan tiene cuatro líneas estratégicas:

- **Mejorar el diagnóstico precoz:**
 - Recalcar la importancia del diagnóstico de la TB infantil, y de las técnicas moleculares rápidas (Xpert MTB/RIF).
 - Reforzar la identificación y tratamiento de las infecciones latentes.
- **Vigilancia epidemiológica:**
 - Notificación de casos. La TB es una Enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO) en España. La notificación se comunica a Salud Pública de las Comunidades Autónomas, y trasladadas al Centro Nacional de Epidemiología, a través de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE).
 - Detección y estudio de brotes.
- **Estudio convencional de contactos:** censo de contactos, realización de prueba de tuberculina (PT) o test *Interferon-Gamma-Release-Assay*(IGRA), radiografía de tórax si corresponde.
- **Prevención y tratamiento:**
 - Asegurar la quimioprofilaxis en menores de 5 años e inmunodeprimidos.

- Asegurar el tratamiento de las infecciones latentes, de los casos de TB activa y de las recidivas.
- Establecimiento de equipos de profesionales expertos para el abordaje de la TB resistente
- No se recomienda vacunación sistemática con BCG. Valoración individualizada en casos de especial riesgo.

3. TRANSMISIÓN

En los niños la principal causa de infección proviene de un adulto bacilífero. Al toser o estornudar, las gotas con bacterias se dispersan en el aire, y solo las más pequeñas (<5 micras, <10 bacilos) tendrán capacidad infectiva. Cuanto menor edad tiene el niño, mayor riesgo de desarrollo de formas extrapulmonares y diseminadas, y sin tratamiento los niños pueden constituir el reservorio de la enfermedad ⁽²⁴⁾.

Los factores de riesgo⁽²⁵⁾ de exposición en los niños son:

- Prevalencia de TB en la comunidad, más riesgo en regiones endémicas.
- Frecuencia, intensidad y proximidad de los contactos humanos.
- Lugares con mayor densidad de población como el medio urbano y las condiciones de la vivienda.
- La mayor movilidad y cantidad de interacciones al inicio de la escolarización y en la adolescencia, incrementan las posibilidades de exposición.
- La convivencia con adultos infectados por el VIH, o que abusan del alcohol u otras sustancias. Así mismo, existen estudios recientes también muestran mayor riesgo en niños expuestos al humo del tabaco ⁽²⁶⁾.

Un expuesto a tuberculosis debe cumplir los 4 criterios ^(27,28):

1. Contacto en los últimos 3 meses, estrecho (> 4 h diarias en el mismo habitáculo cerrado) con un paciente confirmado/sospechoso de TB bacilífera (pulmonar, laríngea, traqueal o endobronquial).
2. Prueba de tuberculina y/o IGRAS negativas.
3. Ausencia de síntomas y signos clínicos de TB.
4. Radiografía de tórax debe ser normal.

Depende de la guía consultada, American Academy of Pediatrics (AAP), OMS o British Thoracic Society (BTS), se establece una edad distinta para iniciar profilaxis ^(29,30,31). Las recomendaciones de la SEIP sobre la profilaxis postexposición con Isoniacida (H) ⁽³²⁾:

- a) Todos los niños menores de 5 años.
- b) Niños de cualquier edad con tratamiento inmunosupresor (uso prolongado de corticoides, anti-TNF-alfa, fármacos inmunosupresores, etc.) o comorbilidades del sistema inmunitario (VIH, insuficiencia renal crónica, tumores sólidos o hematológicos, inmunodeficiencias primarias, etc.) ⁽²⁹⁻³²⁾.

Tras 8-10 semanas desde el último contacto de riesgo se realizará nueva PT, independientemente de si se inició H o no. Según los resultados que obtengamos, actuaremos:

- c) Si la segunda PT es < 5 mm o test IGRA negativo, en ausencia de clínica: retiraremos profilaxis, si se hubiese iniciado. Excepciones: niños inmunodeprimidos o < 3 meses con contacto de alto riesgo (contacto íntimo no cumplidor, retratamiento, etc.) en los que se recomienda completar tratamiento de infección tuberculosa latente (ITBL) aun en ausencia de conversión del Mantoux.
- d) Si la segunda PT es \geq 5 mm o test IGRA positivo actuar como ITBL ^(33,34).

Además el contacto entre niño expuesto y enfermo de TB debe limitarse, hasta comprobar que el enfermo no es bacilífero, que suele ocurrir tras 2 semanas de tratamiento ⁽³²⁾.

Una vez el paciente se ha expuesto, debemos diferenciar entre los distintos estados: infección tuberculosa latente y enfermedad tuberculosa.

1) Infección tuberculosa latente

Tras exposición a un individuo enfermo e inhalación de las gotas con bacilos, la bacteria queda en los bronquiolos y alveolos de la zona media del pulmón.

Lo que va a determinar el riesgo de infección en los niños depende de la carga bacilar del caso índice, la capacidad infectiva de la bacteria, la proximidad y duración del contacto, y la respuesta inmunológica del niño. Recientemente se han publicado estudios que postulan que la vacunación con Bacilo de Calmette Guérin (BCG), puede prevenir el desarrollo de formas graves de TB y disminuir el riesgo de infección ^(35,36).

En los bronquiolos y alveolos MTB se multiplica localmente dando lugar a un proceso parenquimatoso conocido como foco primario de Gohn.

La suma del foco primario de Gohn y los ganglios regionales afectados, con o sin reacción pleural subyacente, es lo que se denomina complejo de Gohn ⁽³⁷⁾. En los ganglios regionales, se pone en marcha la inmunidad celular a las 2-3 semanas ^(24,38). Como consecuencia se forman los granulomas tuberculosos donde interviene la respuesta pro y antiinflamatoria que consigue inhibir la replicación bacteriana. Esto se traduce en que hasta un 90% de los niños infectados logran controlar la infección, manteniéndose en un estado de latencia, denominado infección tuberculosa latente (ITBL) ^(39,40).

En resumen, los pacientes con una ITBL son aquellos que se infectan por contacto con enfermo bacilífero sin desarrollar enfermedad activa y están en una situación de infección latente asintomática.

Se considera que un niño o adolescente tiene una ITBL cuando además de estar asintomáticos, tiene una radiografía de tórax normal (AP y Lat) y:

- Prueba de la tuberculina positiva.
- Contacto con enfermo tuberculoso (fuente) conocido.

Respecto al tratamiento de la ITBL para evitar el desarrollo de la enfermedad se utiliza ^(29,31,41,42) isoniacida durante 6 meses, salvo si mal cumplimiento, inmunodeprimidos o enfermedades crónicas, valorar prolongar hasta 9 meses.

2) Enfermedad tuberculosa

Aproximadamente hasta un 10% de los niños infectados por MTB desarrollará la enfermedad, siendo el primer año tras primoinfección lo más frecuente (>90%) ⁽⁴³⁾.

El desarrollo de la enfermedad depende de distintos factores:

- La edad del niño: los < de 1 año tienen un riesgo de hasta el 50%, durante el 2º año de vida el riesgo es de un 20-30%, y desciende hasta un 2% entre los 5-10 años (2%); desde los 10 años el riesgo es igual que en los adultos, un 5%. Los lactantes poseen una respuesta inmune más atenuada y ello implica mayor riesgo para desarrollar la enfermedad ⁽⁴⁴⁾.
- La vacunación con BCG.
- El estado nutricional.
- La situación inmune. Los niños con infección por VIH tienen 20 veces más probabilidades de desarrollar la enfermedad.

4. CLÍNICA

Los pacientes pediátricos tienen más probabilidad de presentar una clínica inespecífica, de modo que se debe descartar TB ante cualquier fiebre de origen desconocido, pérdida de peso o tos persistente.

La tuberculosis puede incidir en cualquier órgano o sistema. Lo más frecuente es la afectación pulmonar (80%) ^(45,46,47) y dentro de las formas extrapulmonares, la linfadenitis es la localización más frecuente ^(48,49). A menor edad del paciente, mayor riesgo de desarrollar una forma diseminada, incluyendo la miliar y la meníngea. Las complicaciones también son más frecuentes en la tuberculosis extrapulmonar ⁽⁴⁹⁾.

1) Tuberculosis pulmonar (80%):

Los síntomas de tuberculosis pulmonar en niños son inespecíficos, incluso pueden permanecer asintomáticos (más frecuente en niños entre 5-10 años). Entre los síntomas encontramos ⁽⁵⁰⁾:

- Tos crónica (puede tener una duración superior a 3 semanas).
- Fiebre persistente (puede tener una duración superior a 2 semanas).
- Pérdida de peso.
- Dificultad respiratoria con estridor o sibilancias.
- En formas miliares puede haber hipoxemia ⁽⁴⁷⁾.

Encontramos distintos patrones de afectación pulmonar:

- Enfermedad parenquimatosa primaria. La expresión clínica es variable, pudiéndonos encontrar la sintomatología previamente mencionada, sudoración nocturna o eritema nodoso.
- Enfermedad primaria progresiva. Si el patrón anterior evoluciona se produce destrucción parenquimatosa y aparición de cavidades, más frecuente en lactantes e inmunocomprometidos. Suele cursar con abundante tos y fiebre.
- Enfermedad reactivada (o tuberculosis posprimaria, cavitaria, o del adulto). Es la forma menos frecuente en niños, más predominante en adolescentes. La bacteria circula a nivel linfático y hematógeno. Puede producir desde fiebre o expectoración hasta hemoptisis ^(45,48).

2) Tuberculosis diseminada (5%)

Se produce por diseminación hematológica desde foco pulmonar y engloba la afectación multiorgánica (3 o más órganos) o la TB miliar. Supone hasta un 5% de los casos de TB y es más frecuente en lactantes e inmunodeprimidos en los primeros 2-6 meses. Respecto a la clínica además del síndrome constitucional, pueden hallarse adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, hipoxemia y cianosis^(45,48,51).

3) Tuberculosis del SNC (3%)

La afectación del sistema nervioso central es poco frecuente pero muy grave. La clínica en el 95% de casos es una meningoencefalitis que suele asociar hidrocefalia y en el otro 5% restante presenta tuberculomas⁽⁴⁵⁾. Se produce en niños de 6 meses a 4 años^(45,48,51,52). La tasa de mortalidad puede ascender hasta el 20% y más de la mitad de los supervivientes desarrollarán secuelas⁽⁵²⁾ lo que justifica que ante la mínima sospecha se inicie tratamiento antituberculoso.

La clínica meníngea consta de varias fases: inicialmente incluye cefalea, irritabilidad y vómitos que persisten durante varios días. Posteriormente, cuando ya ha evolucionado la enfermedad puede aparecer meningismo, alteración del nivel de conciencia, convulsiones y es típica la afectación de pares craneales (sobre todo III, VI y VII). El estadio final es un coma y un estado vegetativo con una elevada mortalidad. Si se trata de una TB diseminada es posible encontrar tubérculos coroideos en el fondo de ojo^(45,53,54).

Las secuelas a largo plazo ocurren en más de la mitad de los supervivientes, afectando a esferas cognitiva, motora, lenguaje, y del comportamiento, por lo que serán valorados durante toda la escolarización a nivel neurocognitivo⁽⁵⁵⁾.

4) Tuberculosis ganglionar o escrófula (6%)

La localización puede ser a cualquier nivel cervical y es la forma más frecuente de enfermedad extrapulmonar en niños mayores^(45,51). No suele asociar signos inflamatorios y pueden abscesificarse y fistulizarse.

5) Tuberculosis osteoarticular (3%)

La manifestación más frecuente es la osteoartritis, con afectación de la columna vertebral dorsolumbar, espondilitis tuberculosa o mal de Pott (50% aproximadamente), y las grandes articulaciones, especialmente la cadera y la rodilla (30%)^(49,51).

Aparece más frecuentemente en niños mayores de 10 años, aunque la espondilitis tuberculosa o enfermedad de Pott dorsolumbar afecta a niños pequeños. Parece ser que la afectación osteoarticular aparece 1-3 años tras la infección primaria. Puede ser unifocal o múltiple con clínica local de inflamación, dolor e impotencia funcional o cifosis, y hasta el 50% presenta afectación pulmonar en el momento del diagnóstico.

6) Tuberculosis pleural

La tuberculosis pleural es habitual que curse con un derrame unilateral, sobre todo en lado derecho, afectando fundamentalmente a niños mayores y adolescentes, y puede ocurrir con o sin enfermedad pulmonar parenquimatosa concomitante. La clínica incluye dolor torácico, fiebre, tos, disnea y anorexia^(49,51).

7) Tuberculosis abdominal

Solo el 10-20% de casos aparecen en la infancia y representa el 1% de los casos de tuberculosis en niños⁽⁵⁶⁾. Se clasifica en:

- Intestinal: excepcional en niños, a nivel de íleon distal.
- Peritoneal.
- Adenopática.
- Visceral (afectación de hígado o bazo).

En los niños lo que encontramos es afectación peritoneal y adenopatías, provocando dolor y distensión abdominal, junto con anorexia y pérdida de peso, a veces acompañados de fiebre. Puede existir hepato-esplenomegalia. Si evoluciona puede complicarse y provocar

obstrucción intestinal, perforación, formación de abscesos o fístulas.^(48,56).

8) Tuberculosis cutánea

Se da en <1% de los casos de TB en la infancia. No suele existir sintomatología sistémica

A nivel clínico se puede manifestar como ^(57,58):

- Escrofuloderma: nódulos rojizos-marrones que se presentan durante meses y pueden ulcerarse o desarrollar trayectos fistulosos desde región más profunda como adenopatía cervical, huesos o articulaciones hasta la piel suprayacente. Pueden curar dejando cicatrices cerebriformes.
- Lupus vulgaris: máculas rojizo-marrones que progresan a placas, en cara y extremidades. Producen destrucción local con fibrosis o contracturas articulares, sin embargo pueden ser indoloras.
- Tuberculosis verrucosa cutis: pápula eritematomarronácea que evoluciona a placa verrucosa con centro fluctuante en manos y pies.
- Tuberculides: reacción de hipersensibilidad cutánea tardía a *M. tuberculosis*. Incluyen:
 - Liquen escrofuloso: micropápulas eritematosas foliculares y perifoliculares agrupadas en tronco, axilas o inguín. Suele estar asociado a tuberculosis pulmonar, linfática u osteoarticular.
 - Tuberculidespapulonecróticas: papulonodulos necrotizantes y simétricas en regiones acrales.
 - Eritema nodoso: nódulos eritematosos, subcutáneos, de consistencia firme, en extremidades inferiores.

9) Otras manifestaciones

La tuberculosis puede afectar también al riñón (piuria estéril, hematuria microscópica, hidronefrosis), al pericardio (pericarditis) o al ojo (iritis, neuritis óptica, granulomas coroideos, conjuntivitis flictenular) ⁽⁴⁹⁾.

Es de especial interés algunas características de las TB congénita y neonatal:

1. Tuberculosis congénita

Se presenta cuando la madre desarrolla enfermedad activa durante el embarazo, siendo la tasa de transmisión fetal 0- 16%, y es excepcional cuando la madre tiene tuberculosis exclusivamente pulmonar y ha recibido un tratamiento correcto antes del parto. Si aparece, suele estar asociado a formas miliares, meníngeas y del tracto genital. Vía hematógena o por líquido amniótico contaminado la infección pasa al embrión ⁽⁵⁹⁾.

Para el diagnóstico actualmente se emplean los criterios propuestos por Cantwell en 1994, el recién nacido o lactante que tiene PCR o cultivo positivo y al menos uno de los siguientes ⁽⁵⁹⁾:

- Aparición de los síntomas en la primera semana de vida.
- Demostración de complejo primario o granulomas caseificantes en el hígado.
- Infección de la placenta o del tracto genital materno (biopsia endometrial).
- Exclusión de transmisión posnatal con investigación minuciosa de los contactos (incluyendo a la familia y al personal de maternidad).

La clínica suele iniciarse en la segunda o tercera semana de vida, a pesar de que existen casos de inicio tardío (hasta los 3 meses de vida) y está relacionado con causa de prematuridad y bajo peso para la edad gestacional. No es raro que la forma pulmonar evolucione a diseminación miliar, con afectación hepatoesplénica y del sistema nervioso central. En la tuberculosis congénita la carga bacilar es mayor,

por lo que la rentabilidad de las técnicas diagnósticas rápidas y del cultivo es mayor que en la tuberculosis posnatal ⁽⁵⁹⁾.

2. Tuberculosis neonatal

La clínica de la tuberculosis neonatal es similar sea congénita o adquirida tras el nacimiento. Los síntomas son variados e inespecíficos. La mortalidad es elevada, en torno al 50%, condicionada por las dificultades para el diagnóstico y la escasa sospecha clínica. El pronóstico es mejor en aquellos casos con tratamiento precoz ⁽⁵⁹⁻⁶⁰⁾.

Por último, en pacientes inmunodeprimidos influye el grado de inmunodepresión ⁽⁶¹⁾, siendo más frecuentes las formas extrapulmonares ⁽⁶²⁾. Hay un menor rendimiento de pruebas microbiológicas lo que complica el diagnóstico y en el diagnóstico diferencial deben tenerse en cuenta las infecciones pulmonares por micobacterias no tuberculosas, sobre todo *Mycobacterium avium complex*. Distinguimos entre:

- **Pacientes en tratamiento con inhibidores de factor de necrosis tumoral (TNF):** el TNF interviene en la formación y mantenimiento de granulomas, por ello estos pacientes presentan mayor riesgo de enfermedad tuberculosa grave, especialmente tuberculosis miliar. Siempre se debe realizar cribado de infección tuberculosa antes de comenzar el tratamiento ⁽⁶³⁾.
- **Pacientes receptores de trasplante:** por reactivación de infecciones latentes en el primer año postrasplante, con una incidencia especialmente elevada en trasplante pulmonar ⁽⁶¹⁾.
- **Pacientes con VIH:** aunque el tratamiento antirretroviral (TAR) reduce la incidencia de tuberculosis en pacientes con VIH, el riesgo continúa siendo mayor que en la población general. Los niños con infección VIH pueden presentar síndrome de reconstitución inmunológica (SRI: empeoramiento clínico o radiológico tras el inicio del TAR, en un paciente que está correctamente diagnosticado y tratado de tuberculosis, sobre todo si iniciamos tras solo los dos primeros meses del tratamiento

frente a la tuberculosis o si tienen tuberculosis no diagnosticada. Se debe valorar tratamiento con corticoides)⁽⁶¹⁾. La clínica de la tuberculosis depende del grado de inmunodepresión:

1. inmunodepresión grave (<200 y, especialmente, <50 linfocitos CD4/mm³) presentan formas extrapulmonares o diseminadas. En pacientes muy inmunodeprimidos puede cursar como sepsis grave y rápidamente progresiva⁽⁶¹⁾.
2. buena situación inmunológica (>200 y, especialmente, >500 linfocitosCD4/mm³) presentan formas pulmonares localizadas de la enfermedad.

5. DIAGNÓSTICO

5.1 Anamnesis

Para el diagnóstico, además de una a anamnesis orientada, hay que indagar en la historia familiar, intensidad de exposición a la posible fuente de contagio, el antecedente de vacunación con BCG, y la historia de realización de prueba de la tuberculina con anterioridad⁽⁶⁴⁾.

Si sospecha de enfermedad TB, buscar el caso índice en el entorno habitual, documentar contacto con inmigrantes, viajes a áreas endémicas y convivencia con poblaciones de riesgo. Si existe, especificar el tiempo de exposición y mantener contacto estrecho con el médico que controla el caso índice, para conocer la sensibilidad de la cepa^(47,65,66). También es necesario informarse sobre la vacunación con bacilo de Calmette y Guérin (BCG) (fecha, número de dosis, cicatriz posvacunal) y prueba de tuberculina (PT) previa (fecha de realización y resultado) e indagar sobre la existencia previa de cuadros febriles, adenopatías, síntomas constitucionales o respiratorios^(47,66).

Unas veces acuden por sintomatología sin diagnóstico y sin referir inicialmente ningún contacto conocido de exposición tuberculosa; pero en otras ocasiones, el niño es derivado por contacto con un caso confirmado o sospechoso de tuberculosis (TB). En este caso se debe diferenciar los 3 estadios de la TB: exposición; infección latente o enfermedad activa como ha sido descrito previamente.

Siempre hay que mantener la sospecha ante fiebre prolongada, tos crónica, síntomas constitucionales, artritis u otros síntomas órgano-específicos.

- **Prueba de tuberculina o intradermorreacción de Mantoux.** Su positividad solo indica infección ⁽⁶⁷⁾. Para su realización se inyecta intradérmicamente en la cara anterior del antebrazo, 0,1 ml que contiene 5 unidades de derivado proteínico purificado (PPD), utilizando una aguja de calibre 26, con bisel corto girado hacia arriba. Las células T sensibilizadas por un contacto previo se dirigen hacia la piel, donde liberan linfoquinas que producen induración a través de vasodilatación local, edema y depósito de fibrina. Se leerá a las 48-72 horas, midiendo solo la induración del diámetro máximo transversal al eje mayor del brazo que indicará si está infectado o enfermo. No son positivas las zonas de eritema sin induración palpable.

La prueba se positiviza tras 8-12 semanas de haberse infectado el paciente, recordando que existe este periodo ventana.

Las indicaciones de realización de la PT son:

- a. Exposición a adulto con TB activa o sospecha
- b. Cribado en primera valoración de niños inmigrantes de regiones de alta prevalencia
- c. Previo a tratamiento prolongado con inmunosupresores
- d. Test anual en niños que viven en comunidades de alto riesgo y en niños que viven en áreas de alta prevalencia entre los 4-6 años y 11-16 años.
- e. Adolescentes en prisión
- f. Infectados por VIH.

Tampoco debemos olvidar los falsos resultados negativos en pacientes inmunodeprimidos, en el periodo ventana (4-12 semanas), TB diseminada, coinfección VIH, infecciones parasitarias en 2 últimos meses, vacunas con virus vivos atenuados, enfermedad neoplásica de órganos linfoides, insuficiencia renal crónica, malnutrición, neonatos y

ancianos, errores en la técnica, infecciones por sarampión, parotiditis, varicela, gripe, fiebre tifoidea, brucelosis, tifus, lepra y tosferina.

También encontramos casos de falsos positivos: infecciones por otras micobacterias no tuberculosas o la vacunación previa con BCG. El PPD tiene antígenos presentes en micobacterias atípicas y en el BCG, y pueden presentar reacción cruzada, pero la induración en estos casos suele ser menor de <10 mm.

La interpretación de la prueba de tuberculina según el último documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica es el siguiente ⁽⁶⁵⁾:

- Situaciones de riesgo: contacto con enfermo de TB, sospecha de enfermedad tuberculosa, inmunodepresión/VIH y conversión de una PT previamente negativa. En estas situaciones se considerarán positivas induraciones mayores o iguales a 5 mm.
- Situaciones de bajo riesgo/*screening* poblacional: Incluyen cribado de inmigrantes, viajeros, o personal sanitario u otros profesionales/poblaciones (militares, estudiantes de medicina, trabajadores en prisiones...), que no refieran contacto con caso índice. Es decir, cribado de poblaciones sin exposición conocida previa, pero que se realiza por el mayor riesgo epidemiológico de dichas poblaciones. En esta situación se considerarán positivas induraciones superiores o iguales a 10 mm, independientemente de la existencia de vacunación previa BCG.

Una induración con vesiculación o necrosis debe considerarse positiva siempre. La PT sigue siendo la prueba de elección para estudios epidemiológicos y su realización e interpretación debe ser rigurosa y realizarse por personal experto.

- **Métodos de inmunodiagnóstico: denominadas interferon gamma release assays (IGRA).** Detecta la producción de interferón-gamma y la activación de los linfocitos T al entrar en contacto con antígenos específicos de MTB. Existen 2 test disponibles: QuantiFERON-TB Gold

In-Tube o QuantiFERON-TB Gold Plus® (QFT-GIT o QFT-Plus; QIAGEN, Germany) y T-SPOT.TB assay® (Oxford Immunotec, Abingdon, Reino Unido) ⁽⁶⁸⁻⁷²⁾.

La realización consiste en extraer sangre y estimular in vitro los linfocitos T del paciente con antígenos específicos. Si el paciente está infectado por MTB, sus linfocitos reconocen los antígenos, activándose y produciendo interferón- γ ⁽⁶⁸⁻⁷²⁾.

Estas pruebas presentan sensibilidad similar a la PT, pero mayor especificidad, por no presentar falsos positivos por BCG o por infección por la mayor parte de micobacterias ambientales.

¿Cómo realizar la prueba?: primero se extrae 1 ml de sangre total por tubo. Luego se agitan los tubos tras la extracción (mezclar antígeno) permaneciendo a temperatura ambiente como máximo 12 horas. Posteriormente se debe incubar la sangre de los tubos a 37° durante 16-24 horas y centrifuga, extrayéndose el plasma. Se puede congelar y finalmente medir la producción de IFN.

Aunque todavía no hay consenso claro, estas técnicas no deban sustituir a la PT. Las últimas guías publicadas de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (2010) recomiendan su uso en niños en nuestro país en las siguientes situaciones ⁽⁶⁵⁾:

- Niños con bajo riesgo de enfermedad con PT positiva, pero de bajo nivel (generalmente inferior a 15 mm), y antecedente de vacunación BCG o con sospecha de infección por micobacteria ambiental. En este caso su utilidad es “discriminar” falsos positivos de la PT.
- Pacientes con sospecha de enfermedad TB o inmunodeprimidos con PT negativa. En este caso la indicación aumenta la sensibilidad, utilizándose en conjunto con la PT.

Recientemente se han publicado las guías de uso de IGRA de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, que recomienda ⁽⁶⁹⁾:

- Usar tanto PT como IGRA en niños menores de 5 años sospechosos de tener TB activa.
- Usar PT en niños mayores de 5 años en el estudio de contactos, aunque si estos niños están vacunados con BCG deben confirmarse con un IGRA realizado en la fecha de lectura del PT.
- En menores de 5 años, podrá utilizarse PT o IGRA, independientemente de la vacunación BCG.

5.2 Diagnóstico por imagen

a) Radiografía de Tórax

En todo paciente que sospechemos enfermedad tuberculosa está indicada la realización de una radiografía de tórax en un primer paso, pero no hay un patrón radiológico característico, siendo la radiografía una prueba poco específica, y con variabilidad interobservador ^(73,74). Los distintos patrones son:

- Adenopatías hiliares o mediastínicas con o sin infiltrado (complejo primario).
- Afectación parenquimatosa: consolidación, atelectasia, enfisema, cavernas, calcificaciones.
- Afectación pleural.
- Afectación miliar (múltiples nódulos bilaterales menores de 2 mm, encontrándose además en la mayoría de las veces lesiones hipodensas en hígado y bazo).

En un 15% de los casos puede ser normal y la sensibilidad es del 67% y especificidad del 59% para la detección de linfadenitis mediastínica en niños. Ya que en los niños lo más frecuente son las formas ganglionares, lo que más se encuentra en la radiografía de tórax es un engrosamiento mediastino por adenopatías.

Las lesiones cavitadas son formas muy infrecuentes en la infancia, relacionándose con una reactivación de una infección ocurrida en la primera infancia. Si presentan atelectasias o enfisema se denomina TB endobronquial,

que clínicamente se manifiesta en forma de sibilancias, con posibilidad de diagnóstico erróneo de asma, consolidación persistente o aspiración de cuerpo extraño ⁽⁷⁵⁾. Las formas miliares con afectación bilateral del pulmón se ven con más frecuencia en inmunodeprimidos. No es raro que se produzca un empeoramiento radiológico al iniciar el tratamiento, con aumento de los ganglios mediastínicos. Tras la curación, pueden quedar imágenes de lesiones residuales y calcificaciones tras tratamiento correcto.

b) Tomografía computarizada (TC)

Es más sensible para detectar adenopatías, sobre todo subcarinales. En este sentido hay estudios que muestran que en niños asintomáticos con contacto bacilífero, PT positiva y radiografía normal, la TC evidencia adenopatías hiliares o mediastínicas en >50% de los casos, correspondiendo a la primoinfección.

Los hallazgos característicos en la TC torácica ⁽⁷³⁻⁷⁷⁾:

1. Linfadenopatías: a nivel de mediastino/hilio con necrosis central y un borde periférico.
2. Consolidación: lobares, generalmente ipsilateral a linfadenopatías paratraqueales o hiliares.
3. Cavidades pulmonares de paredes gruesas.
4. Nódulos centrilobulares: apariencia de árbol en brote, que consiste en múltiples opacidades lineales ramificadas.
5. Micronódulos: formas miliares.

A nivel cerebral, el hallazgo radiológico más frecuente es la hidrocefalia y el más sensible el realce meníngeo basal ⁽⁵⁴⁻⁵⁵⁾.

c) Resonancia magnética (RM)

Ante clínica osteoarticular en la resonancia magnética se muestran lesiones osteolíticas, hipertrofia de la sinovial y los abscesos fríos subperiósticos. Respecto a pruebas de laboratorio, el diagnóstico se hace por cultivo o PCR en líquido articular o biopsia ósea o sinovial ^(49,51).

d) Ecografía

Es útil en adenitis cervical. Existen 4 características ecográficas sugestivas de linfadenopatía TB⁽⁷⁸⁾:

- Ganglio hipoecoico con necrosis intranodal.
- Borde ganglionar no bien definido o conglomerado.
- Área anecoica mal definida en el tejido blando perinodal.
- Vascularidad desplazada en la ecografía Doppler.

Hay estudios que demuestran la utilidad de ecografía torácica hallándose frecuentes adenopatías mediastínicas, derrame o consolidaciones ^(73,79). Sin embargo, el papel de la ecografía torácica en TB está aún por establecer. También es posible su uso para las formas abdominales (ascitis y engrosamiento peritoneal en la TC, aumento de la ecogenicidad mesentérica en la ecografía, hepatomegalia, esplenomegalia, con lesiones focales hipoecoicas) y cardíacas (imágenes de derrame pericárdico en la ecografía, con engrosamiento pericárdico y calcificaciones) ^(74,76,77,80).

e) Punción con aguja fina (PAAF)

En la punción con aguja fina que es posible realizar en TB ganglionar se pueden observar granulomas caseificantes. El diagnóstico diferencial se hace con las adenitis por micobacterias no tuberculosas. Lo que nos orientará el diagnóstico son los IGRA, positivo en las infecciones por *M. tuberculosis* y negativas en las micobacterias atípicas; aunque no debemos olvidar que el diagnóstico definitivo se realiza por cultivo o PCR ⁽⁴⁹⁾.

f) Medicina Nuclear

Finalmente, en lo que concierna al diagnóstico por imagen existen otras pruebas disponibles para ayudarnos al llegar al diagnóstico de TB como la medicina nuclear. El FDG-PET/TC en niños con TB puede ser útil para ⁽⁸¹⁾:

- Diferenciar enfermedad activa e ITBL: si imagen radiológica “capta” es una infección activa. Si no presenta captación y la imagen del TC que asocia el PET no sugiere TB, orienta a ITBL.
- Evaluación de la actividad de la enfermedad: El PET mide la actividad inflamatoria y, por tanto, se puede utilizar para diferenciar entre tuberculomas activos o lesiones residuales inactivas.
- Evaluación de la extensión de la enfermedad:
- Evaluar la respuesta al tratamiento de respuesta.
- Identificación de foco potencialmente biopsiable.

5.3. Diagnóstico microbiológico

Es el “*gold standard*” para el diagnóstico definitivo de enfermedad tuberculosa, permitiendo aislar la cepa y conocer la sensibilidad a los antituberculosos, pero es muy difícil de obtener en pacientes pediátricos y el cultivo requiere un periodo prolongado de tiempo, que puede llegar a ser de 4-5 semanas. Así mismo, al no existir apenas carga bacilar en niños, la baciloscopia y PCR son poco sensibles.

En niños las muestras se obtienen de jugo gástrico y/o esputo inducido. Se realizan ayunas, en medio hospitalario, durante 3 días consecutivos.

- Aspirado de jugo gástrico: prueba de elección en menores de 6 años. Durante 3 mañanas consecutivas a primera hora, en ayunas de al menos 8 horas, se introduce sonda nasogástrica lubricada con agua estéril o la propia saliva del paciente. Se aspiran al menos 10 ml, si no se recomienda instilar 5-10 cc de suero fisiológico, esperar 3-5 minutos, y volver a aspirar con la jeringa. La sensibilidad con el cultivo llega al 30-40%, siendo mayor en lactantes (hasta un 70%) y en los casos de enfermedad pulmonar avanzada.
- Esputo inducido: en niños mayores de 3-4 años. Son suficientes 3 horas de ayuno. Se deben seguir estos pasos:

1. Aerosol de salbutamol, para reducir las posibilidades de broncoespasmo.
2. Aerosol de 5 ml de suero hipertónico al 3%, con un flujo de 6-8 lpm.
3. Intentar recoger muestra de esputo directo. Si no es posible, realizar aspiración orofaríngea con una sonda.

Idealmente según la edad, las recomendaciones son:

- <4 años: 3 muestras de jugo gástrico en días consecutivos.
- 4-10 años: 3 muestras, 2 de jugo gástrico y 1 de esputo inducido, si paciente es colaborador incluso 3 muestras de esputo inducido.
- >10 años: 3 muestras de esputo espontáneo o inducido.

Una vez tenemos la muestra hay que analizarla por distintos métodos ^(82,83):

1. **Baciloscopia:** visión directa de BAAR con tinciones de Ziehl-Nielsen o auramina. Es una prueba muy rápida y accesible. Se necesita >50 000 bacilos/ml para optimizar su fiabilidad. Si es positiva en esputo, esa persona es bacilífera. En niños, es raramente positiva.

2. **Cultivo:** se debe cultivar la muestra que tengamos: jugo gástrico, esputo, lavado broncoalveolar, LCR, ganglio linfático, líquido articular u orina. En caso de TB miliar se envía un tubo de hemocultivo especial para micobacterias, siendo posible el aspirado de médula ósea en caso de realizarse. Es el *gold standard* clásico de esta enfermedad. El umbral es de 10 bacilos/ml. La sensibilidad del aspirado gástrico en niños es del 30-40% y de LCR del 35%, pero el principal inconveniente es que es una técnica muy lenta. El cultivo de Lowenstein aproximadamente tarda 4-6 semanas, y los medios de cultivo más modernos (medio líquido automatizados) menor tiempo (2-3 semanas) pero sin aumentar la sensibilidad. Se debe completar siempre con estudios de resistencia.

La técnica de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) es una técnica rápida, obteniendo resultados en 2 horas. Una de las más empleadas es el Xpert

MTB/RIF, recomendada por la OMS, que detecta material genético por PCR y resistencias a rifampicina e isoniazida. La sensibilidad si baciloscopia es positiva es del 95%, pero si es negativa llega apenas al 55-62%. La nueva técnica Xpert Ultra, es incluso mejor en niños. Otra nueva técnica que detecta todas las mutaciones a rifampicina, y las resistencias a isoniazida es la GenoTypeMTBDRplus⁽⁸⁴⁾.

5.4 Otras pruebas de laboratorio

El hemograma suele ser normal o en procesos prolongados, mostrar una anemia de trastornos crónicos. La proteína C reactiva es normal o escasamente elevada, salvo si sobreinfección bacteriana pulmonar. La velocidad de sedimentación globular suele llegar a 80-100 mm. El perfil hepático suele estar normal excepto si enfermedad diseminada. Al analizar muestras de derrame pleural, artritis, ascitis, meningitis o pericarditis siempre se va: elevación de leucocitos (menos de 500), con predominio linfocitario (o neutrofilico en fases muy iniciales), glucosa baja y proteínas elevadas y elevación ADA.^(53, 64) En lo que respecta a la TB pleural o abdominal para el diagnóstico puede ser necesaria la biopsia ^(48,49,51,53).

6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial en la TB pulmonar lo haremos con procesos neumónicos, si adenitis mediastínica y enfisema, debemos realizar diagnóstico diferencial con cuerpo extraño en la vía aérea.

En inmunodeprimidos e infectados por VIH, debemos descartar una infección pulmonar por micobacterias no tuberculosas, fundamentalmente por *Mycobacterium avium complex* (MAC), linfomas, procesos tumorales intratorácicos, sarcoidosis o fiebre Q.

En la TB diseminada se realizará con procesos infecciosos, inflamatorios o tumorales. En sospecha de meningitis TB, el diagnóstico diferencial lo realizaremos con otras causas de meningoencefalitis.

En casos de infección por la mayor parte de micobacterias ambientales, el resultado del IGRA será negativo, solo será positivo en *M. szulgai*, *M. marinum*, *M. kansasii* y *M. favescens*, aunque en adenitis en niños es excepcional ⁽⁶⁴⁾.

7. TRATAMIENTO

El tratamiento de la tuberculosis (TB) en el niño es muy similar al del adulto, sabiendo que se usan dosis mayores respecto a peso. Los fármacos antituberculosos (anti-TB) orales de primera línea son la isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z) y etambutol (E) ^(85,86,87).

Debido al índice de resistencias a lo largo de las últimas décadas deben asociarse distintos fármacos y prolongarse en el tiempo lo suficiente para esterilizar las lesiones y evitar las recaídas. Por ello se suelen combinar de inicio 4 fármacos: 1-2 **bactericidas** (eliminan los bacilos en fase de multiplicación rápida, de las lesiones cavitadas y que son los que producen la transmisión) y 1-2 fármacos **esterilizantes** (eliminan a los bacilos en fases semilantes, responsables de las recaídas).

Si la cepa es sensible a todos los fármacos, los principales son H y R por su capacidad **bactericida y esterilizante**, y su escasa toxicidad.

El tratamiento de la tuberculosis se divide en fases:

- Primera fase de inducción o bactericida o intensiva, que dura dos meses y lo característicos es la disminución cuantiosa de bacilos, una rápida mejoría clínica y reducción de la contagiosidad del sujeto bacilífero. Se suelen asociar al menos 3 fármacos, incluso 4.
- Segunda fase o fase de mantenimiento o esterilización dura 4 meses o más en la que lo que disminuye son los bacilos quiescentes, la curación y evitar la recaída. Se suelen utilizar 2 fármacos antituberculosos. ⁽⁸⁵⁻⁸⁸⁾

Tras 2 meses de fase intensiva y después de comprobar una adecuada evolución clínico-radiológica y una negativización de la baciloscopia (en aquellos escasos niños bacilíferos al diagnóstico), en la fase de mantenimiento, combinaremos solo H y R durante un mínimo de 4 meses.

En todos los casos de TB en niños el tratamiento tiene una duración mínima de 6 meses, salvo en la afectación del SNC (12 meses), y en las formas diseminadas, miliar y osteoarticular (9 meses). En el tratamiento de la TB del SNC es importante el inicio precoz del tratamiento, utilizando los anti-TB a dosis máximas y no olvidarse de la corticoterapia con dexametasona durante 6 semanas por vía intravenosa.

Otras indicaciones de corticoterapia en la TB pediátrica son ⁽³²⁾:

- La reacción paradójica.
- La TB pulmonar miliar.
- Cualquier forma de TB que cause clínica por compresión (TB espinal, TB endobronquial, etc.).

Los anti-Tuberculosos orales de primera línea

Las dosis recomendadas en la actualidad son ^(32,89,90) (tabla1):

- Isoniacida (H) a dosis de 10 mg/kg (rango de 10-15 mg/kg). Dosis máxima diaria 300 mg.
- Rifampicina (R) a dosis de 15 mg/kg (15-20 mg/kg). Dosis máxima diaria 600 mg.
- Pirazinamida (Z) a dosis de 35 mg/kg (30-40 mg/kg). Dosis máxima diaria 2000 mg.
- Etambutol (E) a dosis de 20 mg/kg (15-25 mg/kg). Dosis máxima diaria 1000 mg.

Se recomienda utilizar dosis de adulto a partir de los 25 kg de peso.

Estudios recientes con la nueva dosificación describen aún niveles subterapéuticos de rifampicina y etambutol, por lo que es posible que surjan nuevos cambios en las recomendaciones en los próximos años.

Hay diversas estrategias para simplificar el tratamiento de la TB en la edad pediátrica que se utilizan en los países con alta endemia TB (tabla 2 y 3).

- Triturar o partir los comprimidos.
- Adaptar las combinaciones de dosis fija a las dosis en el niño pequeño.
- Preparación de suspensiones *ad hoc* en la Farmacia hospitalaria (Proyecto Magistral de pTBred).
- Utilización de presentaciones farmacéuticas líquidas.
- Entender que es difícil el ayuno previo y posterior a la toma de anti-TB en niños y se pueden permitir pequeñas cantidades de alimentos que mejoren su palatabilidad (por ejemplo con zumos) ^(91,92).

La toxicidad por el tratamiento antituberculoso es excepcional en el niño sano. La hepatotoxicidad idiosincrática es el principal efecto adverso de H, R y Z. Solo se suspenderá el tratamiento en pacientes con ALT ≥ 3 del límite superior de normalidad (ULN) con síntomas (gastrointestinales, ictericia, fatiga), ALT ≥ 5 ULN sin síntomas, elevación de la bilirrubina ≥ 2 ULN o alteraciones de la coagulación relacionadas con fallo hepático. También en casos de toxicodermia (erupción papular pruriginosa de predominio acral) obliga interrumpir el tratamiento, ya que podría progresar a formas más agresivas (por ej. síndrome de Stevens-Johnson o síndrome de DRESS); se contactará con alergología y se reintroducirá tratamiento anti-TB de forma gradual ^(32,90,92).

Otros efectos secundarios de los fármacos de primera línea son ^(32,92,93):

- Isoniacida: La dosis acumulada de H puede ocasionar un déficit de vitamina B₆ (piridoxina), causando neuropatía periférica; por lo que hay que valorar la suplementación con vitamina B₆ (1 mg/kg y día, máximo de 50 mg diarios) a los lactantes en lactancia materna exclusiva, los pacientes malnutridos, con infección VIH, los vegetarianos, los adolescentes y las gestantes.
- Rifampicina: causa una coloración anaranjada de la orina y otros fluidos corporales, sin que sea patológico por lo que se explicará al paciente. Es un inductor del citocromo P450 en el hígado, por lo que puede ocasionar interacciones farmacológicas.

- Pirazinamida: aumenta los niveles de ácido úrico, sin significado patológico en el paciente sano.
- Etambutol: puede ocasionar neuritis óptica y se manifiesta como alteración en la percepción de los colores. Pero si la cepa es sensible y etambutol se mantiene solo durante 2 meses el riesgo de neuritis óptica es bajo y, cuando ocurre, es reversible al interrumpir el tratamiento.

El éxito para la curación es garantizar la adherencia o cumplimiento del tratamiento, que se cumple cuando al menos se administran el 80% de las dosis. Por ello hay que recurrir a la terapia directamente observada (TDO), en la que el personal sanitario es testigo de que el paciente toma la medicación anti-TB, diariamente. Hay que tener especial cuidado en la vigilancia de algunos factores de riesgo para no cumplir una adecuada adherencia: inmigrantes, nivel socioeconómico bajo, ausencia de formulaciones adecuadas de fármacos anti-TB, complejidad posológica, desarrollo de toxicidad, adolescentes.

Es muy importante asegurar que el paciente o sus cuidadores comprenden bien la información sobre el tratamiento anti-TB y su seguimiento ^(94,95).

Este tratamiento permite la curación hasta en el > 95% casos, y casi no se registran efectos adversos. Se recomienda tomar estos fármacos juntos y en ayunas.

Para el seguimiento se recomienda extraer analítica basal con transaminasas pretratamiento y posteriormente. Si no hay afectación pulmonar extensa será suficiente con control radiológico al final de la primera fase y al terminar el tratamiento aunque las adenopatías hiliares pueden persistir varios años y no es un criterio de fracaso de tratamiento. Casos con hipoventilación, sibilancias focales, enfermedad extensa, cavitación, derrame, incumplimiento o resistencia farmacológica es recomendable realizar una fibrobroncoscopia. Siempre que hagamos control radiológico debemos tener en cuenta que los 2 primeros meses de tratamiento, puede aparecer un empeoramiento clínico-radiológico paradójicamente en un 5-10% de los casos, por lo que se iniciarán corticoides

orales 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente, durante 3-4 semanas, con descenso progresivo en 2 semanas ^(88,96,97).

Tuberculosis resistente a fármacos

Como se ha visto anteriormente, llegar al diagnóstico microbiológico en niños es difícil, por lo que muchas veces se tratan a partir de aislamiento de cepa en el caso índice. La resistencia a isoniacida llega en España al 5,2%, al ser >4% es área con índice de alta resistencia, por lo que se usan 4 fármacos hasta conseguir sensibilidad de cepa.

Se diferencian distintos tipos de TB resistente según número y grupo de fármacos, que determinará la duración y la pauta de tratamiento ⁽⁹⁸⁾:

- TB monorresistente: TB por cepa resistente a un solo fármaco de primera línea.
- TB polirresistente: TB por cepa resistente a más de un fármaco diferente a la asociación de H y R.
- TB-MDR: TB por cepa resistente, al menos, a H y R.
- TB-pre-XDR: TB-MDR con resistencia adicional a fluoroquinolonas (FQ) o a uno de los fármacos inyectables de segunda línea, pero no a ambos.
- TB extremadamente resistente (TB-XDR): TB-MDR resistente a FQ y a uno de los fármacos inyectables de segunda línea.
- TB-R a R (TB-RR): cepa con cualquier tipo de resistencia a R, incluyendo monorresistencia, polirresistencia, TB-MDR y TB-XDR.

En estos casos de TB resistente se puede recurrir a los **fármacos de segunda línea** o como alternativa en situaciones de hipersensibilidad o toxicidad (tabla 6). Hay una clasificación sobre estos fármacos establecida por la OMS del año 2019⁽⁹⁹⁾. No se debe olvidar que estos fármacos son menos eficaces que los de primera y que presentan con mayor frecuencia reacciones adversas, debiendo dosificarse en el límite alto del rango de las dosis recomendadas.

- Grupo A: Levofloxacino o Moxifloxacino, Linezolid, Bedaquillina
- Grupo B: Clofazimina, Cicloserina/Terizodona
- Grupo C: Etambutol, Delamanid, Pirazinamida, Imipenem o Meropenem, Amikacina o Estreptomicina, Etionamida/Protionamida, PAS

El tratamiento de la TB resistente a un solo fármaco se debe realizar de la siguiente manera ^(32, 99, 100):

- **Profilaxis postexposición:** en menores de 5 años e inmunocomprometidos si la cepa es resistente a isoniacida, se recomienda administrar rifampicina 8-12 semanas; y si lo es a rifampicina, administrar isoniacida durante 8-12 semanas. En niños mayores de 5 años inmunocompetentes, es posible mantener actitud expectante. En todos los casos, es obligado repetir un segundo Mantoux o IGRA a las 8-12 semanas del contacto.
- **Tratamiento de la ITBL.** Si es resistente a isoniacida, administrar rifampicina durante 4 meses. Si es sensible a isoniacida, se usará esta durante 6-9 meses.
- **Enfermedad TB.** Se recomiendan regímenes sin isoniacida, existiendo varias combinaciones posibles que pueden durar de 6 a 12 meses.

En el caso de la TB multirresistente el tratamiento es muy complejo ^(32, 101, 102).

- **Profilaxis posexposición MDR.** No hay un consenso claro pero hay dos opciones: observación estrecha sin iniciar profilaxis o utilizar en monoterapia o biterapia o -triple terapia sensibles hasta repetir la segunda PT o IGRA pasadas semanas del contacto y mantener seguimiento estrecho durante al menos 2 años.
- **Tratamiento de la ITBL MDR:** se recomienda usar una quinolona durante 6-9 meses en combinación con otro fármaco, valorando asociar H a altas dosis.
- **Tratamiento TB-MDR:** fase inicial de 6-8 meses, que incluya al menos 5 fármacos útiles, y una fase de mantenimiento de 12-18 meses, con al

menos 3 fármacos útiles, pudiendo acortar la toma de aminoglucósidos a 3-4 meses por su toxicidad en casos no graves.

Para finalizar las últimas recomendaciones de la OMS sobre el tratamiento de la **TB extremadamente resistente (XDR)** se recomienda un régimen corto de tratamiento (régimen Bangladesh). Se trata de un régimen estandarizado de 9-12 meses de duración con una fase intensiva con 7 fármacos durante 4-6 meses y una fase de continuación con 4 fármacos durante 5-6 meses ^(32,99,100).

- **Profilaxis postexposición XDR o pre-XDR:** no hay opciones terapéuticas posibles, por lo que se mantiene observación durante, al menos, 2 años.
- **Tratamiento de la ITBL XDR o pre-XDR:** observación estrecha sin tratamiento y en menores de 5 años o inmunodeprimidos, se puede administrar 2 fármacos de sensibilidad conocida durante 9-12 meses.
- **Tratamiento TB-XDR o pre-XDR:** similar al esquema de la TB-MDR.

8. SEGUIMIENTO

Se recomiendan controles mensuales para conocer la tolerancia de la medicación y si aparecen efectos secundarios. NO se recomienda control de transaminasas salvo clínica. Siempre la mejoría radiológica va por detrás de la clínica ⁽²⁾ (tabla 4).

Tabla 1 Dosis recomendadas de los fármacos antituberculosos de primera línea más empleados en edad pediátrica¹²

	Dosis en pautas diarias, mg/kg/d (rango de dosis)	Dosis máxima diaria (mg)
Isoniacida	10 (7-15) ^{a,b}	300
Rifampicina	15 (10-20) ^a	600
Pirazinamida	35 (30-40)	2.000
Etambutol	20 (15-25) ^c	2.500
Estreptomina	15-20	1.000

^a La dosis más altas de isoniácida y rifampicina se utilizan en meningitis tuberculosa.

^b Asociar piridoxina 15-50 mg/día (máximo 50 mg/día) si lactancia materna exclusiva, vegetarianos, alteraciones nutrición, VIH y adolescentes gestantes.

^c Se recomienda que durante el periodo de inducción de la enfermedad se utilice etambutol a dosis más bactericidas (20-25 mg/kg/día) y durante el periodo de mantenimiento disminuir a 15-20 mg/kg/día.

Excepcionalmente pueden considerarse pautas intermitentes de 3 días semanales con incremento de dosis, siempre con tratamiento directamente observado.

(31) Mellado MJ, Santiago B, Baquero-Artigao F, Moreno D, Piñeiro R, Méndez A, et al. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. *An Pediatr (Barc)*. 2018;88:52.e1-52.e12.

Tabla 2 Preparados comercializados disponibles de fármacos antituberculosos en España (última actualización: 30 octubre del 2016)

<i>Primera línea</i>	
H	Cemidón B6 [®] : - Comprimidos: 50 mg, 150 mg, 300 mg - Vial para administración intravenosa: 300 mg
R	Rifaldin [®] : - Cápsulas: 300 mg - Suspensión: 20 mg/ml - Vial para administración intravenosa: 600 mg Rimactan [®] : - Comprimidos recubiertos: 300 mg
Z	Pirazinamida Prodes [®] : - Comprimidos: 250 mg
E	Myambutol [®] : - Comprimidos: 400 mg
Estreptomina	Estreptomina sulfato [®] : - Vial para administración intramuscular: 1 gramo
<i>Fármacos combinados a dosis fijas (fixed dose combinations [FDC])</i>	
H+R	Rifinah [®] : - Comprimidos recubiertos: H 150 mg + R 300 mg
H+R+Z	Rifater [®] : - Comprimidos recubiertos: H 50 mg + R 120 mg + Z 300 mg
H+R+Z+E	Rimstar [®] : - Comprimidos recubiertos: H 75 mg + R 150 mg + Z 400 mg + E 275 mg

E: etambutol; H: isoniácida; R: rifampicina; Z: pirazinamida.

Tomado de Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS)³⁸.

(31) Mellado MJ, Santiago B, Baquero-Artigao F, Moreno D, Piñeiro R, Méndez A, et al. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. *An Pediatr (Barc)*. 2018;88:52.e1-52.e12.

Tabla 3 Fórmulas magistrales de fármacos anti tuberculosos. Proyecto Magistral

	Formulación	Precauciones	Periodo validez	Conservación
Isoniacida 10 mg/ml Solución oral	Isoniacida 1 g Sorbitol 70% (solución 50 ml) Agua conservante c.s.p. 100 ml	Sorbitol (0,35 g/ml), metilparabén y propilparabén	30 días	Nevera Protegido de luz y aire
Isoniacida 50 mg/ml Solución oral	Isoniacida 5 g Sorbitol 70% (solución 50 l) Agua conservante c.s.p. 100 ml	Sorbitol (0,35 g/ml), metilparabén y propilparabén	30 días	Nevera Protegido de luz y aire
Pirazinamida 100 mg/ml Suspensión oral	Pirazinamida 10 g Jarabe simple c.s.p. 100 ml	Sacarosa (0,8 g/ml)	30 días	Nevera o temperatura ambiente Proteger de luz Temperatura ambiente
Etambutol 50 mg/ml Solución oral	Etambutol 5 g Ácido cítrico monohidratado 0,3 g Agua estéril 30 ml Jarabe simple c.s.p. 100 ml	Sacarosa (0,6 g/ml)	30 días	Agitar antes de usar Temperatura ambiente No necesario agitar

Tomado de Piñeiro Pérez et al.²¹.

(31) Mellado MJ, Santiago B, Baquero-Artigao F, Moreno D, Piñeiro R, Méndez A, et al. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. *An Pediatr (Barc)*. 2018;88:52.e1-52.e12.

Tabla 4 Seguimiento del niño con TB pulmonar en tratamiento

	Al diagnóstico	2 semanas	1 mes	2 meses	6 meses
Control clínico	X	X	X	X	X
Cumplimiento terapéutico	X	X	Valorar retirada del 4º fármaco	Retirada Z	Fin tratamiento
Hemograma, VSG	X	a	a	a	a
Transaminasas, bilirrubina, urea, creatinina, úrico	X	a	a	a	a
Espito/esputo inducido/jugo gástrico	X	b	b		
Radiografía tórax	X		c		X

Se realizarán las pruebas complementarias y la visitas adicionales que sean necesarias según clínica y características del paciente.
^a Se repetirán solo en casos especiales (según clínica, alteración analítica previa, inmunodeprimidos, lactantes, toma concomitante de fármacos con posible toxicidad).
^b En adolescentes, formas cavitadas, e inmunodeprimidos con baciloscopia previa +.
^c En caso de reacción paradójica, valorar realizar otro control radiográfico posterior tras finalizar tratamiento con corticoides, en caso de haberse administrado.

(31) Mellado MJ, Santiago B, Baquero-Artigao F, Moreno D, Piñeiro R, Méndez A, et al. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. *An Pediatr (Barc)*. 2018;88:52.e1-52.e12.

Tabla 6 Distribución de fármacos por grupos de prioridad de la OMS y dosis, recomendados en el tratamiento de la TB-RR y TB-MDR

Grupo	Fármaco	Siglas	Dosis	Toxicidad		
Grupo A.	Levofloxacinó	Lfx	10-15 mg/kg/día ^b	Molestias GI, parestesias, insomnio, rotura tendón		
Fluoroquinolonas ^a	Moxifloxacinó	Mfx	7,5-10 mg/kg/día	Como levofloxacinó. Prolongación QT		
	Gatifloxacinó ^c	Gfx	400 mg/día	Como levofloxacinó. Prolongación QT. Disglucemia		
Grupo B. Inyectables de segunda línea	Amikacina	Am	15-30 mg/kg/día	Nefrototoxicidad, ototoxicidad		
	Capreomicina	Cm	15-30 mg/kg/día	Como amikacina		
	Kanamicina	Km	15-30 mg/kg/día	Como amikacina		
	Estreptomicina	Sm	20-40 mg/kg/día	Como amikacina		
Grupo C.	Etionamida/protionamida	Eto/Pto	15-20 mg/kg/día	Molestias GI, sabor metálico, trastornos endocrinos		
Otros fármacos prioritarios de segunda línea	Cicloserina/terizidona	Cs/Trd	10-20 mg/kg/día	Trastornos psiquiátricos, convulsiones		
	Linezolid	Lzd	10 mg/kg cada 8-12 h ^d	Molestias GI, mielosupresión, neuropatía, acidosis		
	Clofazimina	Cfz	1 mg/kg/día	Hipopigmentación, xerosis. Prolongación QT		
Grupo D.	D1	Pirazimanida	Z	30-40 mg/kg/día	Artralgias, hepatotoxicidad, hiperuricemia, rash	
		Fármacos adicionales (no del tratamiento central TB-MDR)	Etambutol	E	15-25 mg/kg/día	Neuritis retrobulbar
	Isoniazida altas dosis		hH	15-20 mg/kg/día ^e	Hepatotoxicidad, neuropatía periférica	
	D2	Bedaquilina	Bdq	400 mg/día ^f	Molestias GI, hepatotoxicidad, prolongación QT	
		Delamanid	Dlm	50-100 mg cada 12 h ^g	Molestias GI, parestesias, ansiedad, prolongac. QT	
	D3	Ác p-aminosalicílico	PAS	200-300 mg/kg/día ^h	Molestias GI, hipotiroidismo, hepatotoxicidad	
			Impenem-cilastatina ⁱ	Imp/Cin	-i	Molestias GI, convulsiones
			Meropenem ^j	Mpm	20-40 mg/kg cada 8 h	Como imipenem
			Amoxi-clavulánico ^j	Amx/Clv	40 mg/kg cada 12 h	Molestias GI, hipersensibilidad
			Tioacetazona ^k	Th	2.5 mg/kg/día	Stevens Johnson, molestias gastrointestinales

GI, gastrointestinales.

^a Los medicamentos de los grupos A y C se muestran en orden decreciente de preferencia de uso.

^b Levofloxacinó: menores de 5 años, 7,5-10 mg/kg cada 12 h; mayores de 5 años, 10-15 mg/kg cada 24 h.

^c Gatifloxacinó: no disponible en España.

^d Linezolid: hasta 11 años, 10 mg/kg cada 8 h; mayores de 11 años, 10 mg/kg cada 12 h.

^e Isoniazida altas dosis: dosis máxima 300 mg/día.

^f Bedaquilina: 400 mg/día durante 14 días, seguido de 200 mg 3 veces a la semana.

^g Delamanid: 14 días si 20-34 kg: 50 mg cada 12 h; más de 35 kg: 100 mg/12 h.

^h PAS: dosis 200-300 mg/kg/día, dividido 2-3 dosis al día.

ⁱ Carbapenems y clavulánico se deben utilizar en combinación; la única presentación de clavulánico es en combinación con amoxicilina.

^j Imipenem: en niños se prefiere meropenem.

^k Contraindicado en VIH.

Tomado de World Health Organization²⁴ y The Sentinel Project on Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis⁴⁰.

(31) Mellado MJ, Santiago B, Baquero-Artigao F, Moreno D, Piñeiro R, Méndez A, et al. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. *An Pediatr (Barc)*. 2018;88:52.e1-52.e12.

5. JUSTIFICACIÓN

La tuberculosis es un problema de salud pública a nivel mundial, siendo la enfermedad infecciosa más importante del mundo y una de las 10 primeras causas de muerte. Pese a que la incidencia de TB ha disminuido mucho en la última década, los flujos migratorios han contribuido al aumento de las cepas de TB multirresistente.

En pediatría existen todavía enormes retos para su control, debido a las dificultades en su diagnóstico y a la necesidad de realizar tratamientos largos y complejos. En los niños la enfermedad se suele desarrollar en el año posterior a la infección, convirtiéndose en un evento centinela de transmisión reciente en el círculo cercano, y una medida de cuantificación para el control epidémico.

Así mismo, no se puede omitir que los niños tienen más riesgo de padecer formas graves y secuelas y constituyen el reservorio de la TB del futuro. España es un país de baja endemia de TB con una incidencia 4.400 casos nuevos, siendo el país de Europa occidental con más casos pediátricos, solo superada por Portugal. Hoy en día la resistencia a isoniacida llega en España al 5,2%, al ser >4% es área con índice de alta resistencia.

6. OBJETIVOS

GENERAL

Conocer las características de pacientes pediátricos afectados de tuberculosis atendidos en Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza entre los años 2000-2019.

ESPECÍFICOS

1. Estudiar los aspectos epidemiológicos
2. Analizar características microbiológicas
3. Comprobar la clínica, tratamiento y evolución
4. Comparar variables epidemiológicas, clínicas y terapéuticas entre pacientes diagnosticados en primera y segunda década.
5. Comparar variables epidemiológicas, clínicas y terapéuticas entre pacientes con y sin factores de riesgo.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

• DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio observacional descriptivo retrospectivo de una muestra de pacientes pediátricos diagnosticados de tuberculosis tras confirmación por test microbiológicos, controlados en el servicio de infecciosas del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCU), desde el año 2000 hasta el año 2019. El total de pacientes fue 20.

Se excluyeron otras especies de mycobacterias

Los datos se obtuvieron de la Red Electrónica de Salud del sector III (Intranet) y de los datos de la Historia Clínica.

• VARIABLES CLÍNICAS

○ Epidemiológicas

Fecha de nacimiento. Edad decimal al diagnóstico. Fecha de diagnóstico. Sexo. Nacionalidad. Identificación de caso índice. Contacto con inmigrante. Población de riesgo para pronóstico (preescolares menores de 3 años e inmunodeprimidos). Procedencia: desde atención primaria por sospecha de tuberculosis o desde urgencias por clínica variable.

○ Clínicas

- Fiebre
- Respiratoria: incluye tos crónica, rinorrea, dificultad respiratoria.
- Osteoarticular: lumbalgia, limitación de la movilidad articular
- SNC: cefalea, vómitos, rigidez de nuca, Glasgow disminuido
- Abdominal: afectación peritoneal con líquido libre, dolor y adenopatías, anorexia, pérdida de peso...
- Otros: afectación laríngea con afonía

○ Diagnóstico

- Mantoux (mm de induración).
- Pruebas de imagen:
 - Radiografía de tórax: adenopatías, afectación intersticial, consolidación, derrame pleural, atelectasia, patrón miliar o ningún hallazgo.
 - TAC

- Microbiología
 - Técnica de obtención de la muestra: esputo inducido, aspirado gástrico o biopsia ósea.
 - Técnica bacteriológica: Baciloscopia, cultivo o PCR. El sistema de cultivo: BACTEC TM MGITTM 960 o VersaTREK/ESP y el medio de cultivo con 3 opciones: Lowenstein Jensen, Coletsos o BACTEC 460TB. Sensibilidad de cepa.
- Otras pruebas diagnosticas
- Diagnostico final principal y otros diagnósticos secundarios
 - Comorbilidades

Procesos intercurrentes diagnosticados

- Tratamiento

Tratamiento inicial y final tras obtener la sensibilidad de cepa y las resistencias. Uso de corticoide. Duración de tratamiento. Cumplimentación del tratamiento. Efectos secundarios.

- Evolución

• ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ha creado una base de datos con información demográfica, clínica, diagnóstica y terapéutica, con la cual se ha realizado un análisis estadístico descriptivo con medidas de frecuencia para variables cualitativas y media o mediana (según su distribución) para variables cuantitativas. Se ha utilizado el software SPSS®Statistics 20 para el análisis.

• ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se llevó a cabo siguiendo las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki (52a Asamblea General Edimburgo, Escocia, Octubre 2000), las Normas de Buena Práctica Clínica y cumpliendo la legislación vigente y la normativa legal vigente española que regula la investigación clínica en humanos (Real Decreto 223/2004 sobre ensayos clínicos y Ley 14/2007 de Investigación Biomédica). Obtuvo la autorización del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA). Los datos están protegidos de usos no permitidos por personas

ajenas a la investigación y se respeta la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, sobre la Protección de Datos de Carácter Personal y la ley 41/2002, de 14 de noviembre, ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (anexo 1)

- **LIMITACIONES**

Las inherentes de un estudio retrospectivo con un número de pacientes reducido (N=20). Debido a la larga duración del tiempo de estudio, se han encontrado dificultades en la obtención de todos los datos. Además, el estudio se ha realizado a través de revisión de historias clínicas escritas desde hace 19 años, por lo que no se han podido obtener todos los datos.

Otra de las limitaciones es la disminución de la prevalencia de la enfermedad debido a un mejor control sanitario de la población.

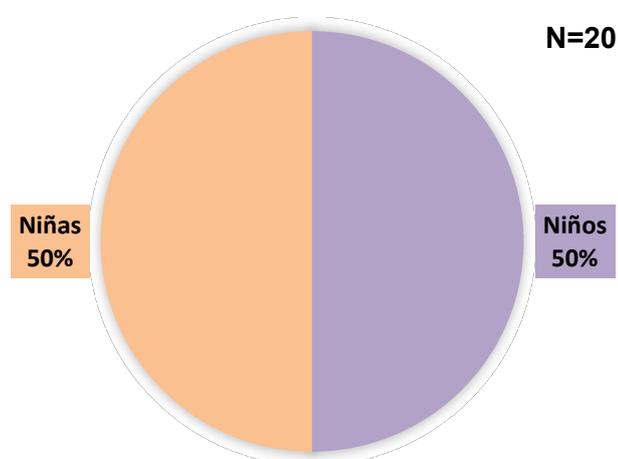
8. RESULTADOS

5.1 Análisis descriptivo de la muestra

5.1.1. Epidemiología

En la Figura 1, se observa la distribución de la muestra, que tuvo un total de 20 sujetos, de los cuales el 50% fueron niños (10) y 50% niñas (10).

Figura 1. Distribución de la muestra por sexos



Respecto a la distribución por edad, se observó que las edades al diagnóstico fueron desde los 1,4 años hasta los 15,1 años, plasmado en la Tabla 1. La edad media al diagnóstico fue 6,7 años.

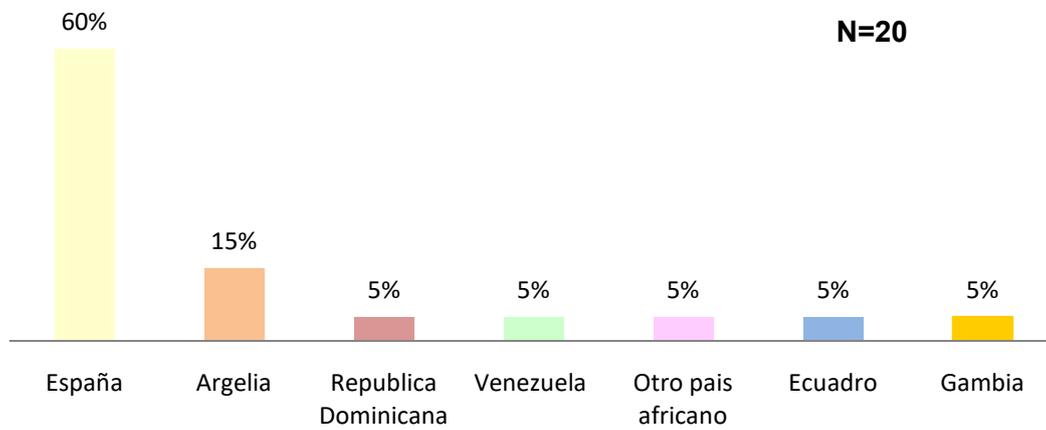
Tabla 1. Distribución de la muestra por edad

Variables	Media	Mediana	Moda	Máximo	Mínimo	Desviación
Edad (años)	6,7	5,6	2,1	15,1	1,4	4,1

La distribución de la muestra por continentes, reflejado en Tabla 2 indicó que hasta el 60% de los casos procedían de Europa, observando posteriormente en Figura 2 que correspondían todos estos casos con nacionalidad española. El resto de casos procedían de África o América Central o del Sur.

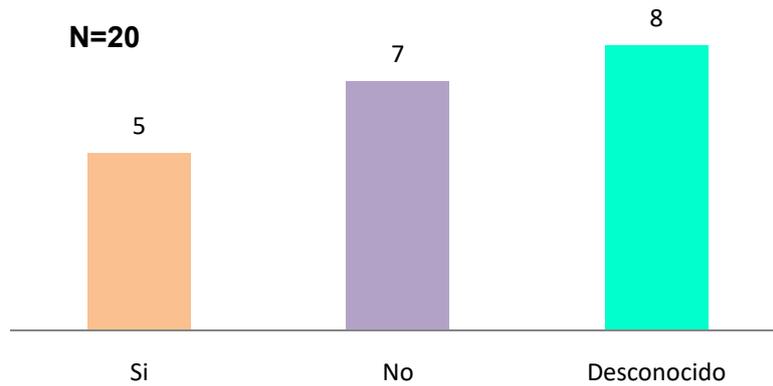
Tabla 2. Distribución de la muestra por continentes		
	Frecuencia	Porcentaje (%)
Europa	12	60
Centro y Sudamérica	3	15
África	5	25
Total	20	100

Figura 2. Distribución de la muestra por países



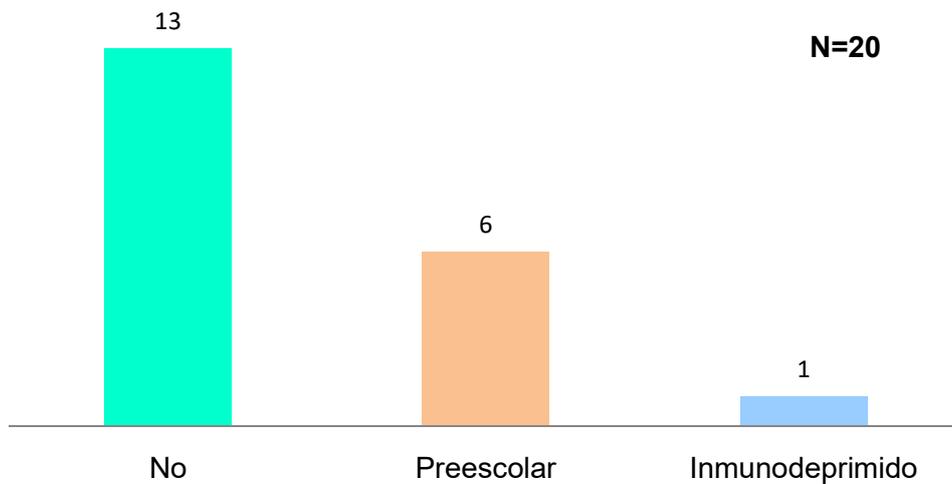
Hasta en 5 casos se identificó contacto con inmigrante, Figura 3.

Figura 3. Contacto con inmigrante



Como población de riesgo se consideraron los preescolares (menores de 3 años), 6 pacientes de la muestra, e inmunosupresión, un solo paciente con VIH, Figura 4.

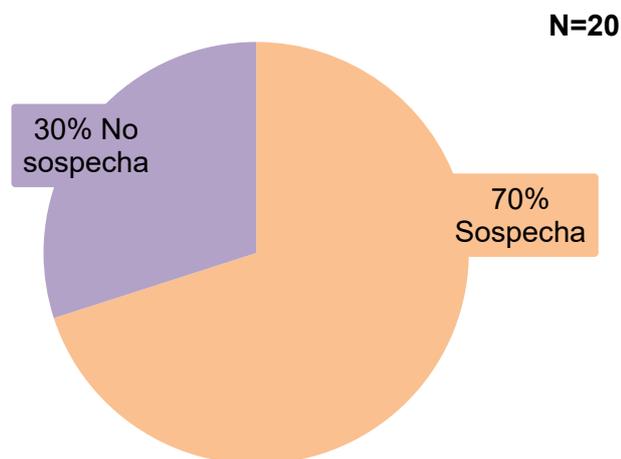
Figura 4. Distribución de la muestra según factores de riesgo



En un 65% de los casos se consiguió identificar al caso índice, Tabla 3. Y como se ve en la Figura 5, el 70% de los casos fueron remitidos con sospecha clínica de tuberculosis.

Tabla 3. Identificación de caso índice en la muestra		
	Frecuencia	Porcentaje (%)
Si	13	65
No	7	35
Total	20	100

Figura 5. Porcentaje de pacientes remitidos con sospecha clínica de Tuberculosis



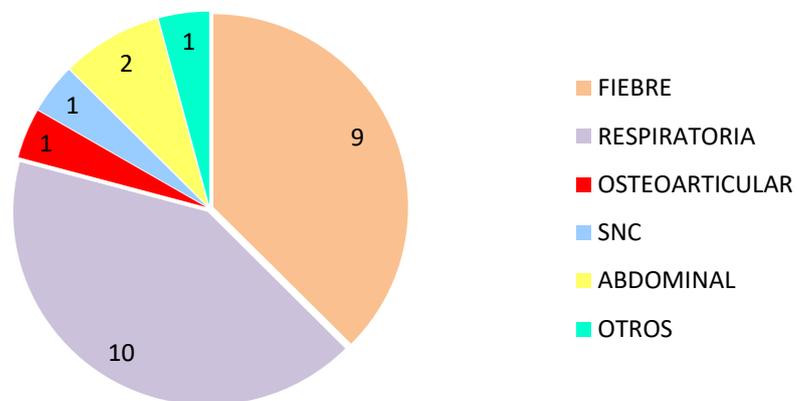
5.1.2. Clínica

Un 40% de los niños permanecieron asintomáticos, llegando al diagnóstico por estudio de contactos, Tabla 4. Entre los que presentaban síntomas, la gran mayoría tuvo clínica respiratoria, hasta en 10 casos (41,7%), seguido de la fiebre, presente también hasta en 9 pacientes, Figura 6. Los pacientes presentaron diferente tipo de clínica, muchos presentaban ambas manifestaciones más frecuentes fiebre y clínica respiratoria o fiebre y vomitos,...

Tabla 4. Distribución de la muestra por presencia o no de clínica

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Sintomático	12	60
Asintomático	8	40
Total	20	100

Figura 6. Manifestaciones clínicas de la muestra



5.1.3. Diagnóstico

En el 95% de los pacientes la prueba de mantoux fue positiva, Tabla 5, con una media en mm de 16,85, Tabla 6.

Tabla 5. Resultado Mantoux en la muestra

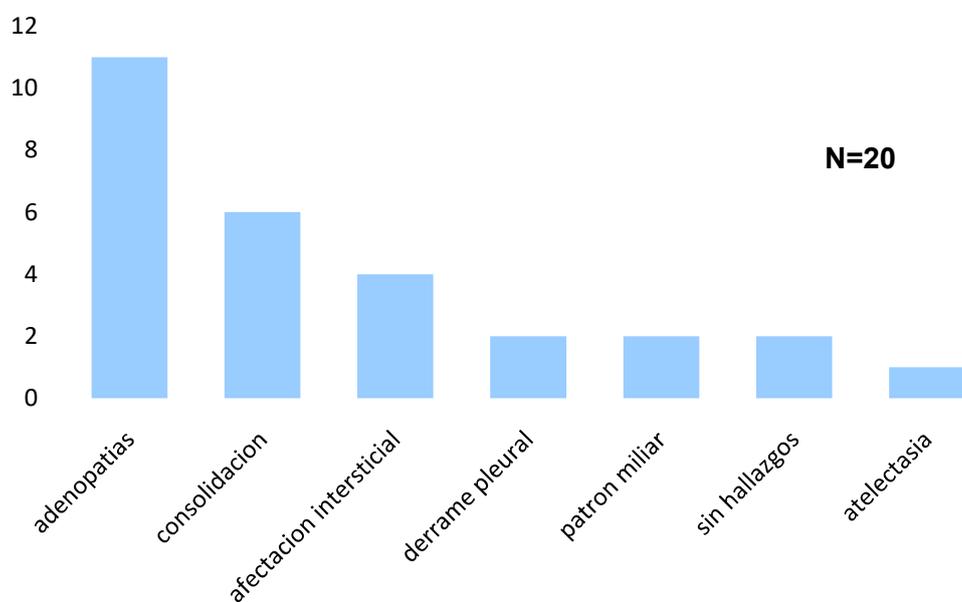
	Frecuencia	Porcentaje (%)
Positivo	19	95
Negativo	1	5
Total	20	100

Tabla 6. Medida de Mantoux en mm

N	Media	Mediana	Moda	Desviación	Mínimo	Máximo
20	16,9	15	15	5,9	0	25

Se realizó radiografía en todos los pacientes y los distintos hallazgos encontrados se muestran en la Figura 7. En la mayoría de los casos coinciden las adenopatías mediastínicas con otros hallazgos como afectación intersticial. En un solo caso no se halló alteración en la radiografía de tórax.

Figura 7. Hallazgos en radiografía de tórax



Respecto a la técnica de obtención de la muestra, en la mayoría de los casos (75%) se recurrió al aspirado gástrico, y en un solo caso a la biopsia ósea, Tabla 7.

Tabla 7. Técnica de obtención de la muestra microbiológica		
	Frecuencia	Porcentaje (%)
Esputo inducido	3	15
Aspirado gástrico	15	75
Biopsia ósea	1	5
Total	19	95
Perdidos (fallecido)	1	5
Total	20	100

Una vez obtenida la muestra, se halló *Mycobacterium tuberculosis*, realizándose en todos los casos cultivo y baciloscopia y tan solo en 15 PCR, Tabla 8.

Tabla 8. Pruebas diagnósticas		
	Frecuencia	Porcentaje (%)
Baciloscopia	20	100
Cultivo	20	100
PCR	15	75

Hasta en 12 pacientes la PCR fue positiva y solo en 3 pacientes la baciloscopia, Tabla 9.

Tabla 9. Resultados de las pruebas diagnósticas			
		N=20	Porcentaje (%)
PCR	Negativo	3	15
	Positivo	12	60
	No realizada	5	25
Baciloscopia	Positivo	3	15
	Negativo	17	85

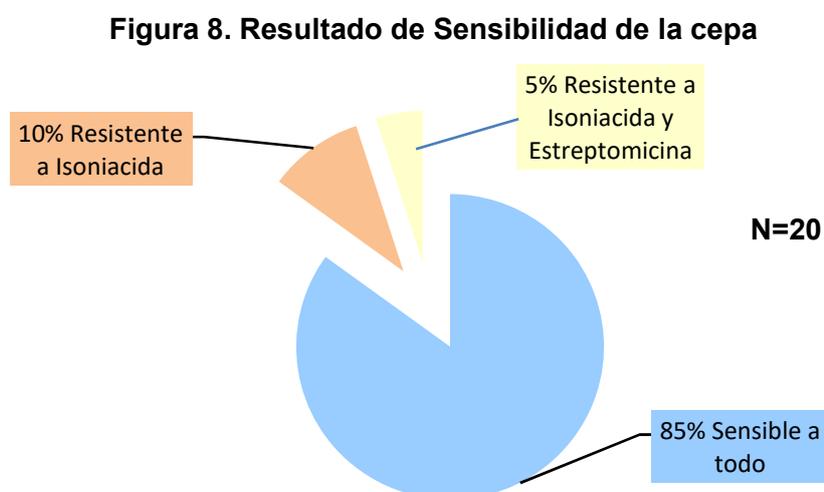
En el sistema de cultivo utilizado, los resultados fueron similares con ambos métodos, siendo el 55% de las veces VersaTREK/ESP el usado, Tabla 10.

	Frecuencia	Porcentaje (%)
BACTECTM MGITTM 960	9	45
VersaTREK/ESP	11	55
Total	20	100

En todas las muestras se usó el medio de cultivo Bactec 460, además en 3 de los casos otro medio como coletsos, Tabla 11. En el 100% de los casos no hubo contaminación.

	N	Porcentaje (%)
Lowenstein Jensen	11	32,4%
Coletsos	3	8,8%
BACTEC 460TB	20	58,8%

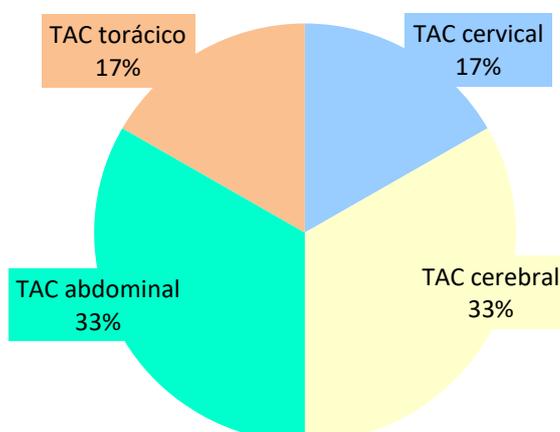
En el antibiograma obtenido a través del cultivo, se observó que hasta en el 85% de los casos eran sensible a todos los antituberculosos y solo en el 10% resistente a isoniacida, Figura 8.



Como pruebas de imagen, además de la radiografía de tórax, se ha contabilizado a cuantos pacientes se les realizó más pruebas de imagen como TAC, Tabla 12, lo que se corresponde con 6 pacientes de la muestra. El tipo de TAC realizado dependió de la clínica, por ejemplo, en dos pacientes con clínica diseminada se realizó TAC abdominal, en otros dos, uno por clínica diseminada y otro por una meningoencefalitis tuberculosa se les hizo TAC cerebral. En otro paciente con afectación de columna un TAC cervical, Figura 9. Además de estas pruebas, se han consultado otras pruebas que se realizaron, de nuevo guiadas por la clínica, como una laringoscopia en un caso de TB laríngea y hasta en 4 pacientes se hizo estudio oftalmológico.

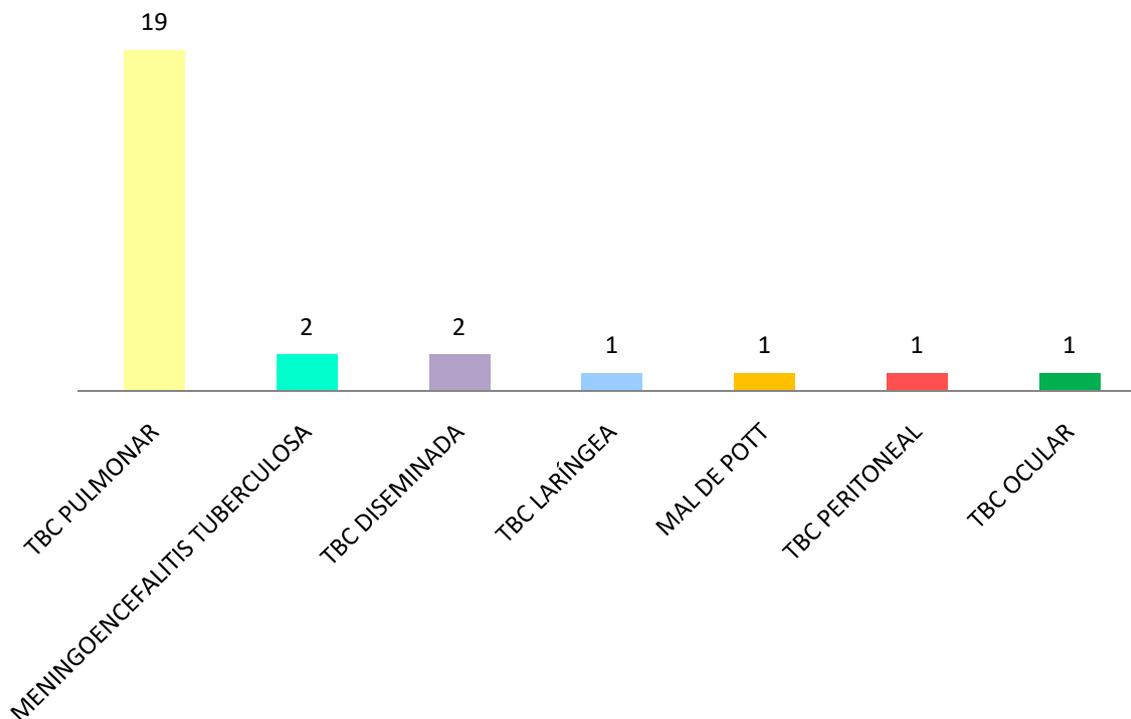
	Frecuencia	Porcentaje (%)
Si	6	30
No	14	70
Total	20	100

Figura 9. Tipo de TAC realizados en la muestra



El diagnóstico más veces encontrado fue TB pulmonar hasta en 19 casos, y de estos en 15 solo hubo afectación pulmonar exclusiva y en otros 4 se asoció con formas extrapulmonares. En uno de estos casos, el diagnóstico principal fue TB laríngea, además este paciente era VIH positivo. De los 19 pacientes con TB pulmonar, en dos el ADA en líquido pleural fue positivo, por lo que estaban afectados de TB pleural. Uno de los diagnósticos hallado resultó ser una meningoencefalitis tuberculosa, causando la muerte del paciente, encontrándose también en este caso una TB miliar. En dos casos se encontró TB diseminada, uno con afectación mediastínica y peritoneal y en otro además de pulmonar, ocular y encefálica. Otro de los diagnósticos más interesantes fue una TB osteoarticular, mal de Pott, el único sin afectación pulmonar, Figura 10.

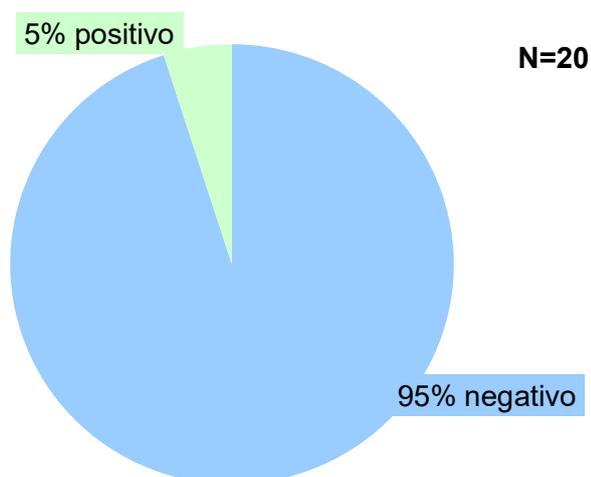
Figura 10. Diagnóstico principal



5.1.4. Comorbilidad

De los procesos intercurrentes reportados, la mayoría fueron infecciones respiratorias concomitantes como infección por *Chlamydia pneumoniae* en un caso o por *mycoplasma* en otro. Lo más interesante fue un caso con eritema nodoso y otro caso de VIH, Figura 11.

Figura 11. Porcentaje de pacientes con virus de inmunodeficiencia humana adquirida



5.1.5. Tratamiento

Al analizar el tratamiento, se consideró inicial al administrado de forma empírica, utilizado hasta tener el resultado del antibiograma. Considerado esto, en todos los casos se usó la Pirazinamida y Rifampicina, Figura 12. Tras obtener la sensibilidad de cepa y las resistencias se ajustó el tratamiento. La fase de mantenimiento se usó durante un mínimo de 4 meses y los fármacos utilizados se muestran en la Figura 13. Se tuvo que usar corticoide hasta en el 40% de los casos, Figura 14.

Figura 12. Tratamiento inicial/inducción

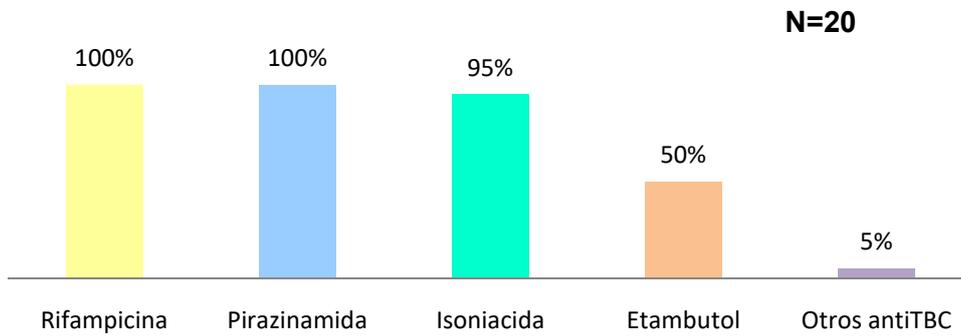


Figura 13. Tratamiento de mantenimiento/consolidación

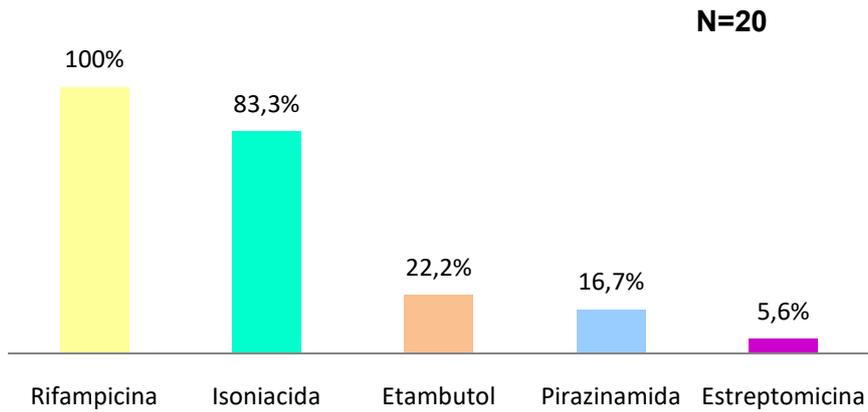
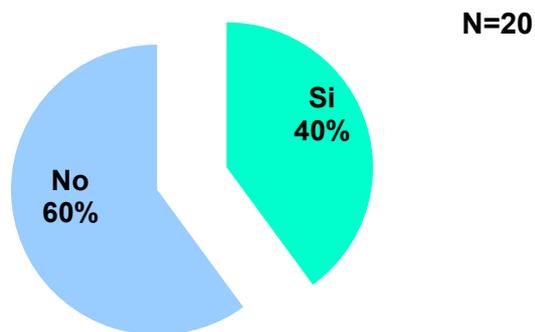


Figura 14. Porcentaje de casos en los que se administró corticoide



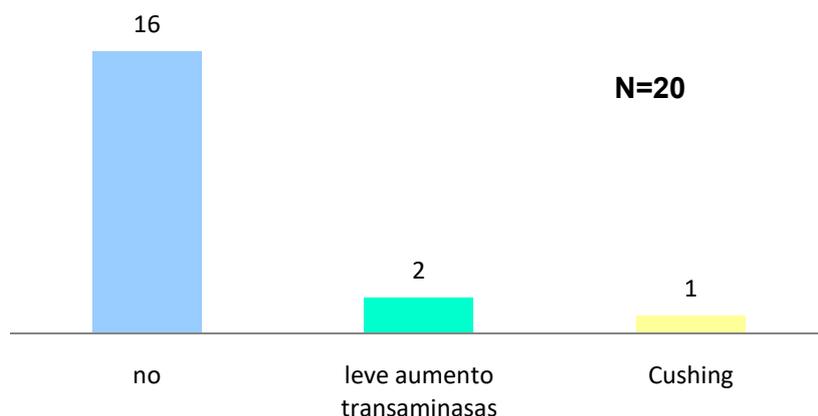
En la mayoría de los niños, el tratamiento duró 6 meses (12 pacientes), 9 meses en 4 de ellos, 12 meses en 2 y 2 años en 1 caso. La duración dependió de la clínica, evolución o del resultado del antibiograma. Un caso se consideró como perdido ya que el paciente falleció, Tabla 13. El 90% de los pacientes y sus familias cumplieron el tratamiento todo el tiempo indicado, Tabla 14.

Tabla 13. Duración de tratamiento		
	Frecuencia	Porcentaje (%)
6 meses	12	60
9 meses	4	20
12 meses	2	10
2 años	1	5
Total	19	95

Tabla 14. Cumplimentación del tratamiento		
	Frecuencia	Porcentaje (%)
Si	18	90
No	1	5
Total	19	95

Como efectos secundarios solo se reportaron de dos tipos, en dos casos un leve aumento de transaminasas transitorio como consecuencia de los fármacos administrados, Figura 15.

Figura 15. Efectos secundarios



5.1.6. Evolución

De los 20 casos hallados, hasta en 18 se logró la curación, tras seguimiento y controles en consultas externas. Hubo un fallecimiento por meningoencefalitis tuberculosa y otro caso dejó de acudir a los controles de seguimiento tras 10 meses de tratamiento.

5.2 Análisis comparativo de la muestra

5.2.1. Se estudiaron si existían diferencias de las variables de los casos diagnosticados en la primera década y los de la segunda década. La técnica estadística utilizada fue Chi-cuadrado de Pearson, y no se encontraron diferencias significativas en cuanto al sexo, nacionalidad, contacto con inmigrante, factor de riesgo por inmunosupresión (el único paciente VIH se halló en la primera década), o por preescolar. Tampoco respecto a tipo de sintomatología ni en las formas de presentación extrapulmonares, hallazgos radiológicos, resultado de la baciloscopia y PCR o sensibilidad de cepa.

5.2.2. Por otro lado se realizó el mismo análisis comparativo mediante Chi-cuadrado de Pearson cotejando si existían diferencias significativas considerando el grupo con factores de riesgo para un peor pronóstico (preescolares e inmunodeprimidos) comparado con el resto de sujetos sin factores de peor pronóstico.

5.2.3. Por último, se comparó si en los casos que fueron remitidos desde centro de salud con sospecha de TB era porque se había identificado caso índice, y mediante la técnica de Chi-cuadrado de Pearson resultó en significación estadística, Tabla 15.

Tabla 15. Tabla cruzada Sospecha clínica e identificación de caso índice

		Caso Índice		Chi-cuadrado de Pearson
		Si	No	
Sospecha clínica	Si	13	1	p=0,00
	No	0	6	
Total		13	7	

9. DISCUSIÓN

La tuberculosis es un problema de salud pública a nivel mundial, siendo la enfermedad infecciosa más importante del mundo y una de las 10 primeras causas de muerte. En pediatría existen todavía enormes retos para su control. A pesar de que España es un país de baja endemia de TB con una incidencia 4.400 casos nuevos, supone el segundo país de Europa occidental con más casos pediátricos, solo superada por Portugal. Debido a la importancia que aún tiene y tendrá esta enfermedad se han estudiado diferentes características (epidemiológicas, clínicas, terapéuticas...) de una muestra de pacientes pediátricos con diagnóstico y aislamiento microbiológico de *M. Tuberculosis* de nuestro hospital de los últimos 19 años, cuyos resultados se van a discutir a continuación.

Respecto al sexo, en la muestra el 50% correspondió al sexo femenino y 50% al masculino, hecho que no tiene relevancia ya que esta enfermedad infecciosa no tiene más prevalencia en un sexo que en el otro.

La edad media encontrada fue de 6,7 años, muy similar a otros estudios como Vázquez et al.⁽¹⁰³⁾ o en Cano et al.⁽¹⁰⁴⁾.

En la muestra el 60% de los niños fueron europeos y el 40% procedían de otros países. Entre los europeos, el 100% eran españoles, lo que discrepa con otros estudios publicados nacionales, ya que actualmente muchos de los casos de TB diagnosticados en nuestro país proceden de Europa del Este. Del 40% restante procedían de Argelia, Gambia, un país africano no registrado, Ecuador, Venezuela y República Dominicana, que no se corresponde con los datos aportados por otros estudios siendo el porcentaje menor y los países de origen más frecuentes Marruecos, Pakistán, Rumania, y Bolivia⁽²⁰⁻²²⁾.

En cuanto a los factores de riesgo es conocido que los lactantes y preescolares poseen una respuesta inmune más atenuada, lo que implica un mayor riesgo para desarrollar la enfermedad⁽⁴⁴⁾. De la misma forma los niños inmunodeprimidos, por ejemplo con infección por VIH tienen 20 veces más probabilidades de desarrollar la enfermedad. En concordancia con estos datos

hemos encontrado hasta un 30% (n=6) de los casos eran menores de 3 años, y un paciente fue VIH.

Es bien conocido que un caso pediátrico de TB supone un evento centinela que obliga a realizar un estudio epidemiológico y familiar para encontrar el caso índice^(35,36). En nuestro estudio el caso índice se identificó en el 65% de los casos.

Los pacientes pediátricos tienen más probabilidad de presentar una clínica inespecífica, de modo que se debe descartar TB ante cualquier fiebre de origen desconocido, pérdida de peso o tos persistente⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾; en la muestra un 40% de los niños permanecieron asintomáticos.

Entre los que presentaban síntomas, la mitad tuvo clínica respiratoria, coincidiendo con lo reportado por Vazquez et al.⁽¹⁰³⁾ con un 60% y Cano et al.⁽¹⁰⁴⁾ con un 30%. Siendo la tos el síntomas respiratorio más común como también corresponde con los hallazgos de Parmar et al⁽¹⁰⁵⁾. En segundo lugar, el signo clínico más frecuente fue la fiebre.

La tuberculosis pleural es habitual que curse con un derrame unilateral, sobre todo en lado derecho, afectando fundamentalmente a niños mayores y adolescentes, y puede ocurrir con o sin enfermedad pulmonar parenquimatosa concomitante^(49,51). En nuestra muestra tuvimos 2 casos de escolares con derrame pleural derecho, uno con afectación parenquimatosa concomitante y el otro un paciente VIH con neumonía cavitada y TB laríngea concomitante.

De las localizaciones extrapulmonares, la más frecuente es la ganglionar cuyo agente etiológico son *mycobacterias atípicas*^(48,49). En nuestro estudio no hacemos referencia a esta localización, ya que analizamos solo las formas de tuberculosis por *mycobacterium tuberculosis*.

Un caso consultó por lumbalgia y limitación de movilidad de columna de 6 meses de evolución, permaneciendo afebril y observándose lisis de cuerpos vertebrales L2-L3. Dentro de la localización osteoarticular, la afectación de la columna vertebral dorsolumbar o mal de Pott es la más frecuente, y suele aparecer más frecuentemente en niños mayores de 10 años^(49,51), ambos datos coincidieron con nuestro caso.

El único niño con clínica neurológica acudió a urgencias por clínica de fiebre y vómitos de 10 días de evolución con afectación del estado general y signos meníngeos positivos, falleciendo 24 horas después, por la rápida progresión de la enfermedad. La clínica con localización meníngea, presenta una sintomatología muy inespecífica y con elevada mortalidad ⁽⁴⁵⁾.

Tanto este paciente como otro con una tuberculosis diseminada presentaron sintomatología abdominal, que fue atribuida a una infección concomitante por *Helicobacter pylori* y a la sospecha de enfermedad celíaca. Quizá este hallazgo fue un factor de confusión que hizo que el diagnóstico de TB se retrasara y evolucionara hacia una afectación diseminada. En los niños con TB abdominal es típica la afectación peritoneal y adenopatías, provocando dolor y distensión abdominal, junto con anorexia y pérdida de peso ⁽⁴⁸⁾.

Destaca un caso de TB laríngea en el paciente VIH manifestada como tos y afonía, disnea de esfuerzos y febrícula. La TB laríngea es una forma de presentación rara en pediatría, y tan sólo hay dos casos clínicos reportados en los últimos años, uno en Indonesia en un lactante ⁽¹⁰⁶⁾ y otro de 10 años en India ⁽¹⁰⁷⁾, aunque ninguno de ellos presentaba una coinfección con VIH. La TB laríngea sí que está más ampliamente descrita en pacientes adultos asociada VIH ⁽¹⁰⁸⁾.

En todos los pacientes se realizó Mantoux siendo positivo, excepto en el caso de fallecimiento que fue de 0 mm, factor de mal pronóstico clínico como indican las sociedades científicas ⁽¹⁰⁹⁾.

En la radiografía de tórax, la mayoría de los casos tuvieron afectación intersticial y adenopatías mediastínicas. Sabemos que no hay un patrón radiológico característico en TB pediátrica, siendo la radiografía una prueba poco específica, y con variabilidad interobservador ^(73,74), pudiendo ser en un 15% de los casos normal. En los niños lo más frecuente son las formas ganglionares que se corresponde con nuestro estudio. Solo en una paciente se encontró atelectasia. Las lesiones cavitadas son formas muy infrecuentes en la infancia ⁽⁷⁵⁾, encontrándose únicamente en el paciente afecto de VIH. Las formas miliareas con afectación bilateral del pulmón se ven con más frecuencia

en inmunodeprimidos ^(73,74), y en nuestro caso se vio en el único caso fallecido y en una TB diseminada.

Respecto a la técnica de obtención de la muestra, en la mayoría de los casos se recurrió al aspirado gástrico, y en un solo caso a la biopsia ósea siendo el caso del mal de Pott. En niños las muestras se obtienen de jugo gástrico, de elección en menores de 6 años, y/o esputo inducido en niños mayores de 3-4 años.

Solo hubo un caso con baciloscopia positiva en esputo en nuestro estudio, es decir bacilífero, que se correspondió con una TB laríngea siendo esta situación muy rara en la infancia ^(82,83).

A través del cultivo obtenemos el antibiograma con la sensibilidad de cada cepa y las resistencias. Las técnicas Xpert MTB/RIF, Xpert Ultra y GenoTypeMTBDRplus detectan material genético por PCR y resistencias a rifampicina e isoniacida ⁽⁸⁴⁾. El estudio muestra dos pacientes resistente a isoniacida y solo un paciente resistente a isoniacida y estreptomycin; obteniendo una prevalencia algo mayor de lo descrito en nuestro país ⁽²⁾.

Dentro de las pruebas diagnosticas, está demostrado que el TAC es más sensible para detectar adenopatías, sobre todo a nivel pulmonar o de otra localización como abdominal o cerebral ⁽⁷³⁻⁷⁴⁾, llegándose a realizar en 6 pacientes de la muestra, la mayoría con afectación extrapulmonar.

El estudio oftalmológico se recomienda cuando hay afectación del SNC o es una TB diseminada, realizándose hasta en 4 de nuestros pacientes ^(45,53).

En ninguno de los casos se realizó IGRAs ya que en nuestro hospital se realizan desde finales de 2017 y no tenemos ningún caso posterior, aunque en los primeros hospitales nacionales que se empezó a realizar según documentos oficiales fue en 2008-2010 ⁽¹¹⁰⁾.

El diagnóstico más frecuente fue TB pulmonar aislada en 15 casos (75%), o asociada a otras formas extrapulmonares y un solo caso presentaba afectación exclusivamente extrapulmonar que es el de la TB osteoarticular. La afectación

extrapulmonar fue más frecuente en nuestra muestra que lo publicado por otros estudios como Cano et al.⁽¹⁰⁴⁾ o Parmar et al.⁽¹⁰⁵⁾.

En dos casos se encontró TB diseminada en pacientes mayores de 7 años, en contraposición a lo publicado por otros autores donde a menor edad del paciente, mayor riesgo de desarrollar una forma diseminada, incluyendo la miliar y la meníngea⁽⁴⁹⁾.

El tratamiento de la tuberculosis en el niño es muy similar al del adulto. Los fármacos antituberculosos orales de primera línea, son la isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾. Si la cepa es sensible a todos los fármacos, los principales son isoniacida y rifampicina por su capacidad bactericida y esterilizante, y su escasa toxicidad. Considerado las pautas terapéuticas recomendadas, en todos los casos de tratamiento inicial se usó la Pirazinamida y Rifampicina, y en todos menos uno la isoniacida, por resistencia en caso índice utilizándose etambutol. En España debido a la alta resistencia a la isoniacida, 5,2%, se utiliza cuádruple terapia en fase de inducción actualmente, y en nuestra base de datos se utilizó de esta forma desde el año 2013 lo que supone 8 pacientes de la muestra, aunque las primeras recomendaciones de uso de cuádruple terapia datan de 2008-2011^(111,112). Una excepción a esta situación es el tratamiento recibido en paciente VIH que se realizó en primeros años del estudio. En los niños que hubo resistencia a la isoniaciada se sustituyó por antituberculoso adecuada y se adaptó así mismo la duración del tratamiento.

En la segunda fase o fase de mantenimiento se suelen utilizar 2 fármacos antituberculosos⁽⁸⁵⁻⁸⁸⁾. En nuestro estudio los dos fármacos más utilizados fueron la isoniacida y rifampicina durante un mínimo de 4 meses, concordante con la bibliografía actual⁽⁸⁵⁾, excepto en 5 casos que por evolución o resistencias fue necesario otro tratamiento.

El uso de corticoides para TB está indicado en afectación del SNC, reacción paradójica, TB miliar y cualquier TB con signos inflamatorios muy evidentes⁽³²⁾, tratamiento que fue necesario hasta en el 40% de los casos del estudio, superior a otros estudios revisados⁽¹⁰³⁾.

El 90% de los pacientes cumplieron con la duración del tratamiento establecida por los protocolos de las sociedades científicas según la forma de tuberculosis que presentaban ⁽⁸⁵⁾, excepto un caso de TB diseminada que no acudió a revisiones y el niño con evolución fatal.

En cuanto a los efectos secundarios fueron prácticamente inexistentes, excepto dos pacientes con un ligero aumento de transaminasas transitorio y un paciente con efecto cushing por tratamiento con corticoide prolongado, no siendo necesario suspender ni modificar el tratamiento en ninguno de los casos.

Es muy importante asegurar que el paciente o sus cuidadores comprenden bien la información sobre el tratamiento anti-TB y su seguimiento ya que permite la curación hasta en el 95% casos, y casi no se registran efectos adversos^(94,95). De los 20 casos hallados, en todos hubo curación excepto el paciente fallecido y un caso que se perdió por no acudir a controles; similares datos han sido encontrados en otros estudios con una tasas desde 94,6% en Vázquez et al. ⁽¹⁰³⁾ o 82,8% en Cano et al. ⁽¹⁰⁴⁾

Los pacientes que acudían a estudio con sospecha de TB lógicamente fue el grupo en el que en mayor medida se identificó el caso índice.

Tras el análisis comparativo de los niños diagnosticados en primera y segunda década no se encontraron diferencias significativas en ninguna variable, probablemente por el reducido número de pacientes.

También se realizó un estudio comparativo de los casos de niños con peor pronóstico (VIH y preescolares) sin encontrar significación estadística que indicaran diferencias.

10. CONCLUSIONES

1. La edad media de los niños afectados de tuberculosis fue de 6,7 años. La mayoría de los niños eran españoles, ninguno de los países del Este de Europa. En el 65% de los niños se identificó el caso índice.
2. Hubo 6 pacientes preescolares y un niño con diagnóstico previo de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH), lo que supone que un 35% de la muestra tenía factor de riesgo de peor pronóstico.
3. En un solo caso la baciloscopia fue positiva en esputo que correspondió al paciente con tuberculosis laríngea.
4. Un 15 % de los casos fueron resistentes a isoniacida (uno además también a estreptomycin), lo que implica un porcentaje superior a la media nacional.
5. La mayoría de los pacientes estaban asintomáticos, y entre los que presentaban clínica, la predominante fue la respiratoria. La localización más frecuente de la infección fue la pulmonar. En dos casos la afectación fue diseminada y en otros dos del sistema nervioso central.
6. Todos los niños, excepto uno con evolución fatal y otro por cambio de país tuvieron una adecuada adherencia al tratamiento y seguimiento en consultas de Infectología pediátrica, alcanzando criterios de curación sin objetivar efectos secundarios reseñables.
7. No se han encontrado diferencias significativas en las variables analizadas entre los pacientes diagnosticados en la primera y segunda década del periodo de estudio y tampoco entre aquellos con y sin factores de riesgo. Estos datos quedan limitados al reducido tamaño muestral.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Kliegman RB, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF. Nelson Textbook of Pediatrics. 20^a ed. Elsevier; 2015. Capítulo 215.
2. Guerrero-Fdez J, Cartón Sanchez A, Barreda Bonis A, Menéndez Suso J, Ruiz Domínguez J. Manual de diagnóstico y terapéutica en Pediatría. 6^a ed. Madrid: Panamericana; 2018, p. 1613-1623.
3. Ramos Amador JT, Illán Ramos M, Francisco González L. Actualización en tuberculosis infantil. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2018. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2018. p. 253-257.
4. Pediatría OLADE, José M, Pe M, Moreno D, Baquero-artigao F, Pi R, et al. Actualización del tratamiento de la tuberculosis. 2018;88(1).
5. Santiago García B. Microbiología, epidemiología, fisiopatología. Factores de riesgo de exposición, infección y enfermedad. En: Tuberculosis en Pediatría. Continuum 2020. [en línea] [consultado abr 2020]. Disponible en <http://continuum.aeped.es>
6. González-Martin J. Microbiología de la tuberculosis. Semin Fund Esp Reumatol. 2014;15(1):25–33
7. Berti E, Galli L, Venturini E, de Martini M, Chiappini E. Tuberculosis in childhood: a systematic review of national and international guidelines. BMC Infect Dis. 2014;14 Suppl 1(Suppl 1):S3. doi:10.1186/1471-2334-14-S1-S3
8. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016. Geneva, Switzerland; 2015 [consultado mar 2020]. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
9. World Health. Roadmap for childhood tuberculosis. Towards zero deat. Geneva: 2013: WHO/HTM/TB/2013.12 [consultado mar 2020]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/89506/1/9789241506137_eng.pdf
10. Global Tuberculosis Report 2019. En: OMS [en línea]. [consultado mar 2020]. Disponible en: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
11. Dodd P, Yuen CM, Sismanidis C, Seddon J, Jenkins HE. The global burden of tuberculosis mortality in children: a mathematical modelling study. Lancet Glob Health. 2017;5:e898-e906.
12. Dodd P, Gardiner E, Coghlan R, Seddon J. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study. Lancet Glob Health. 2014;2:e453-e459.
13. Fry SH, Barnabas S, Cotton MF. Tuberculosis and HIV - An update on the 'cursed duet' in children. Pediatr. 2019;7:1-12.
14. Dodd P, Sismanidis C, Seddon J. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. Lancet Infect Dis. 2016;16:1193-1201.
15. Centre for Disease Prevention and Control. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017. [consultado abr 2020]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/ecdc-tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2017.pdf>
16. European Centre for Disease Prevention and Control. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2016. Stockholm: 2016 [consultado mar 2020]. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu>

- eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/ ecdc-tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2016.pdf
17. Sandgren A, Hollo V, Huitric E, Kodmon C. Epidemiology of tuberculosis in the EU / EEA in 2010 – monitoring the progress towards tuberculosis elimination. *Euro Surveill.* 2012;17:22-5.
 18. Dodd P, Sismanidis C, Seddon J. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:1193-201.
 19. Tuberculosis. Vigilancia 2012 a 2017. Resultados de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. En: Instituto de Salud Carlos III [en línea]. [consultado abr2020]. Disponible en: https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/OTROS%20INFORMES/RENAVE_vigilancia_TB_2017.pdf
 20. Lopez-Medina EM, Sainz T, de Ory SJ, Mellado-Peña MJ, González-Tomé MI, Gil EC, et al. Tuberculosis in a Spanish cohort of children living with HIV: the CHoTiS study (Childhood HIV & TB study). *Int J Tuberc Lung Dis* 2020 Mar 1;24(3):303-309
 21. Recomendaciones para la elaboración y administración de fármacos antituberculosos en niños. Segunda fase del Proyecto Magistral de la Red Española de Estudio de la Tuberculosis Pediátrica (pTBred). *An Pediatr (Barc).* 2016 Dec;85(6):323.e1-323.e11.
 22. de José MI, Jiménez de Ory S, Espiau M, Fortuny C, Navarro ML, Soler-Palacín P, Muñoz-Fernández MA. Working groups of CoRISpe and HIV HGM BioBank. A new tool for the paediatric HIV research: general data from the Cohort of the Spanish Paediatric HIV Network (CoRISpe). *BMC Infect Dis.* 2013; 13: 2.
 23. Plan nacional para el control de la tuberculosis en España <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/PlanTuberculosis/docs/planTuberculosis.pdf>
 24. Jones C, Whittaker E, Bamford A, Kampmann B. Immunology and pathogenesis of childhood TB. *Paed Resp Rev.* 2011;12:3-8.
 25. Seddon J, Shingadia D. Epidemiology and disease burden of tuberculosis in children: a global perspective. *Infect Drug Resist.* 2014;7:153-65.
 26. Patra J, Bhatia M, Suraweera W, Morris SK, Patra C. Exposure to second-hand smoke and the risk of tuberculosis in children and adults: a systematic review and meta-analysis of 18 observational studies. *PLoS Med.* 2015.
 27. Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la exposición a tuberculosis y de la infección tuberculosa latente en niños. *An Pediatr.* 2006;64:59-65.
 28. Graham SM, Cuevas LE, Jean-philippe P, Browning R, Casenghi M, Detjen AK, et al. Clinical case definitions for classification of intrathoracic tuberculosis in children: An update. *Clin Infect Dis.* 2015;61.
 29. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. En: Pickering L, Baker C, Kimberlin D, Long S, editores. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases.* Elk Grove Village, IL; 2009. p. 680-701.

30. World Health Organization. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children. Geneva: 2014 [consultado mar 2020]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112360/1/9789241548748_eng.pdf
31. National Institute for Health and Clinical Excellence N. Tuberculosis. London, UK: 2016 [consultado mar 2020]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng33>
32. Mellado MJ, Santiago B, Baquero-Artigao F, Moreno D, Piñeiro R, Méndez A, et al. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. *An Pediatr (Barc)*. 2018;88:52.e1-52.e12.
33. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. En: Kimberlin D, Brady M, Jackson M, Long S, editores. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village, IL; 2015.
34. Grupo de Trabajo de la Guía Práctica sobre el Diagnóstico el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis, Centro Cochrane Iberoamericano. Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la tuberculosis. Madrid:2010 [consultado mar 2020]. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_473_Tuberculosis_AIAQS_compl.pdf
35. Soysal A, Millington KA, Bakir M, Dosanjh D, Aslan Y, Deeks JJ, et al. Effect of BCG vaccination on risk of Mycobacterium tuberculosis infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study. *Lancet*. 2005;366:1443-1451.
36. Roy A, Eisenhut M, Harris RJ, Rodrigues LC. Effect of BCG vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection in children: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;4643:1-11.
37. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Starke J, Donald PR. A proposed radiological classification of childhood intra-thoracic tuberculosis. *Pediatr Radiol*. 2004;34:886-94.
38. Basu R, Whittaker E, Kampmann B. Current understanding of the immune response to tuberculosis in children. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25:250-7.
39. Gengenbacher M, Kaufmann SHE. Mycobacterium tuberculosis: success through dormancy. *FEMS Microbiol Rev*. 2012;36:514-32.
40. Hsu K. Thirty years after isoniazid. Its impact on tuberculosis in children and adolescents. *JAMA*. 1984;251:1283-5.
41. World Health Organization, The End TB Strategy. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva: 2015: WHO/HTYM/TB/2015.01 [consultado mar 2020]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21682en/s21682en.pdf>
42. Centre for Disease Control and Prevention. Latent tuberculosis infection: A guide for primary health care providers. Rutgers, NJ: 2013 [consultado mar 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/tb/publications/ltbi/pdf/targetedltbi.pdf>
43. Pérez-Vélez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med*. 2012;367:348-61.
44. Vanden Driessche K, Persson A, Marais BJ, Fink PJ, Urdahl KB. Immune vulnerability of infants to tuberculosis. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:781320.

45. Baquero Artigao F, Mellado Peña MJ. Tuberculosis. En: Cruz. Tratado de Pediatría. Vol. 1. 11.^a edición. Madrid: Panamericana; 2014, p. 842-9.
46. Berzosa Sánchez A, Illán Ramos M, Prados M, Calderón Gallego C, Francisco González L, Callejas Caballero I, et al. Tuberculosis in the paediatric population of Madrid in the last 26 years. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019 [en prensa].
47. Méndez A, Baquero-Artigao F. Tuberculosis pulmonar. *Pediatr Integral*. 2016;20:109-18.
48. Cruz AT, Starke JR. Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev*. 2007;8:107-17.
49. Santiago-García B, Blázquez-Gamero D, Baquero-Artigao F, Ruíz-Contreras J, Bellón JM, Muñoz-Fernández MA, et al. Pediatric extrapulmonary tuberculosis: Clinical spectrum, risk factors and diagnostic challenges in a low prevalence region. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:1175-81.
50. Stop TB Partnership Childhood TB Subgroup World Health Organization. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the management of tuberculosis in children. Chapter 1: introduction and diagnosis of tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10:1091-7.
51. Cruz AT, Starke JR. Pediatric Tuberculosis. *Pediatrics in Review* 2010;31:13-26.
52. Seddon JA, Tugume L, Solomons R, Prasad K, Bahr NC, Tuberculous Meningitis International Research Consortium. The current global situation for tuberculous meningitis: epidemiology, diagnostics, treatment and outcomes. *Wellcome Open Res*. 2019;4:167.
53. Thwaites GE, van Toorn R, Schoeman J. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. *Lancet Neurol*. 2013;12:999-1010.
54. Christie LJ, Loeffler AM, Honarmand S, Flood JM, Baxter R, Jacobson S, et al. Diagnostic challenges of central nervous system tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:1473-5.
55. Ma H, Liu Y, Zhuang C, Shen Y, Wu R. Clinical features and MRI findings of intracranial tuberculomas. *Radiology of Infectious Diseases*. 2018;5:154-9.
56. Sartoris G, Seddon JA, Rabie H, Nel ED, Schaaf HS. Abdominal Tuberculosis in Children: Challenges, Uncertainty, and Confusion. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020 Apr 30;9(2):218-227.
57. Vashisht P, Sahoo B, Khurana N, Reddy BSN. Cutaneous tuberculosis in children and adolescents: a clinicohistological study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21:40-7.
58. Sethuraman G, Ramesh V. Cutaneous Tuberculosis in children: skin tuberculosis in children. *Pediatric Dermatology*. 2013;30:7-16.
59. Baquero-Artigao F, Mellado Peña MJ, Del Rosal Rabes T, Noguera Julián A, Goncé Mellgren A, de la Calle Fernández-Miranda M, et al. Spanish Society for Pediatric Infectious Diseases guidelines on tuberculosis in pregnant women and neonates (I): Epidemiology and diagnosis. *Congenital tuberculosis*. *An Pediatr (Barc)*. 2015;83:285.e1-8.
60. Del Rosal Rabes T, Baquero-Artigao F, Méndez-Echevarría AM, Mellado Peña MJ. Tuberculosis in infants less than 3 months of age. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017; 35(5) :327–329.

61. Machuca I, Vidal E, de la Torre-Cisneros J, Rivero-Román A. Tuberculosis en pacientes inmunodeprimidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018; 36(6) :366–374
62. Santiago-García B, Mellado-Peña MJ, Baquero-Artigao F, Contreras JR. Re: “Mycobacterial disease in immunocompromised children in a high endemic area”. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37:376.
63. Noguera-Julian A, Calzada-Hernández J, Brinkmann F, Basu Roy R, Bilogortseva O, Buettcher M, et al. Tuberculosis disease in children and adolescents on therapy with anti-tumor necrosis factor-alpha agents: a collaborative, multi-centre ptbnet study. *Clin Infect Dis*. 2019 [en prensa].
64. Méndez Echevarría A , Moreno Pérez D. Diagnóstico radiológico, inmunológico y microbiológico. En: *Tuberculosis en Pediatría*. Continuum 2020. [en línea] [consultado abr 2020]. Disponible en <http://continuum.aeped.es>
65. Moreno-Pérez D, Andres-Martín A, Altet Gómez N, Baquero-Artigao F, Escribano Montaner A, Gómez-Pastrana Duran D, et al. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:283.e1-283.e14.
66. Bustamante J, Méndez Echevarría A, Mellado M. Tuberculosis. Micobacterias no tuberculosas. En: *Manual de diagnóstico y terapéutica en Pediatría*. 6.ª edición. Publimed; 2018.
67. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2015;372:2127-35.
68. Tebruegge M, Ritz N, Curtis N, Shingadia D. Diagnostic tests for childhood tuberculosis: past imperfect, present tense and future perfect? *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:1014-9.
69. Santin M, García-García JM, Rigau D, Altet N, Anibarro L, Casas I, et al. Executive summary of the guidelines for the use of interferon-gamma release assays in the diagnosis of tuberculosis infection. *Arch Bronconeumol*. 2016;52:477-81.
70. Coleman JL, Halton BR, Steele RW. Tuberculosis testing in children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2018;57:885-8.
71. Tuberculosis. En: National Institute for Health and Care Excellence [en línea]. [consultado en abr 2020] Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ng33/resources/tuberculosis-pdf-1837390683589 .
72. Gaensbauer J, Broadhurst R. Recent innovations in diagnosis and treatment of pediatric tuberculosis. *Curr Infect Dis Rep*. 2019;21:4.
73. Sodhi KS, Bhalla AS, Mahomed N, Laya BF. Imaging of thoracic tuberculosis in children: current and future directions. *Pediatr Radiol*. 2017;47:1260-8.
74. Concepcion NDP, Laya BF, Andronikou S, Daltro PAN, Sánchez MO, Uy JAU, et al. Standardized radiographic interpretation of thoracic tuberculosis in children. *Pediatr Radiol*. 2017;47:1237-48.
75. Arreo del Val V, Díaz Marugán V, Alcobendas R. Endobronchial tuberculosis as a cause of refractory pneumonia. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75:217-9.
76. Kritsaneepai boon S, Andres MM, Tatco VR, Lim CCQ, Concepcion NDP. Extrapulmonary involvement in pediatric tuberculosis. *Pediatr Radiol*. 2017;47:1249-59.

77. Dawani A, Gupta AK, Jana M. Imaging in pediatric extra-pulmonary tuberculosis. *Indian J Pediatr.* 2019;86:459-67.
78. Park JH, Kim DW. Sonographic diagnosis of tuberculous lymphadenitis in the neck. *J Ultrasound Med.* 2014;33:1619-26.
79. Heuvelings CC, Bélard S, Andronikou S, Lederman H, Moodley H, Grobusch MP, et al. Chest ultrasound compared to chest X-ray for pediatric pulmonary tuberculosis. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54:1914-20.
80. Agarwal A. Paediatric osteoarticular tuberculosis: a review. *J Clin Orthop Trauma.* 2020;11:202-7.
81. Pelletier-Galarneau M, Martineau P, Zuckier LS, Pham X, Lambert R, Turpin S. 18F-FDG-PET/CT Imaging of Thoracic and Extrathoracic Tuberculosis in Children. *Semin Nucl Med.* 2017;47:304-18.
82. González-Martín J. Seminarios de la Fundación Española de Reumatología Microbiología de la tuberculosis. 2014;15(1):25-33.
83. Pérez del Molino ML, Tuñez Bastida, García Ramos MR, Lado Lado FL. Diagnóstico microbiológico de la tuberculosis. *Med Integral* 2002;39(5):207-15
84. Khatami A, Britton PN, Marais BJ. Management of children with tuberculosis. *Clin Chest Med.* 2019;40:797-810.
85. Mellado MJ, Santiago B, Baquero-Artigao F, Moreno D, Piñeiro R, Méndez A, et al. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. *An Pediatr (Barc).* 2018;88:52.e1-52.e12.
86. Noguera Julián A. Principios del tratamiento de la tuberculosis infantil. Abordaje de la exposición, infección latente y enfermedad pulmonar y extrapulmonar. En: *Tuberculosis en Pediatría. Continuum 2020.* [en línea] [consultado abr 2020]. Disponible en <http://continuum.aeped.es>
87. Zafra MA, Sánchez AI, Rivero I. (v.2/2015). Guía-ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico. [consultado abr 2020]. Disponible en www.guia-abe.es
88. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of drug-susceptible tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2016;63:e147-95.
89. Van der Werf TS, Caminero JA, Scardigli A, Tadolini M. Treatment of drug-susceptible and drug-resistant tuberculosis. En: Migliori GB, Bothamley G, Duarte R, Rendon A (eds.). *En: Tuberculosis. Vol. 82. European Respiratory Society; 2018.* p. 152-78.
90. Bekker A, Schaaf HS, Draper HR, van der Laan L, Murray S, Wiesner L, et al. Pharmacokinetics of rifampin, isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol in infants dosed according to revised WHO-Recommended Treatment Guidelines. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60:2171-9.
91. Piñeiro Pérez R, Santiago García B, Fernández Llamazares CM, Baquero Artigao F, Noguera Julian A, Mellado Peña MJ. The challenge of administering anti-tuberculosis treatment in infants and pre-school children. *pTBred Magistral Project. An Pediatr (Barc).* 2016;85:4-12.
92. Piñeiro Pérez R, Santiago García B, Rodríguez Marrodán B, Baquero-Artigao F, Fernández-Llamazares CM, Gorette López-Ramos M, et al. Recommendations for the preparation and administration of antituberculosis drugs in children. Second phase of the Magistral Project

- of the Spanish Network for the Study of Paediatric Tuberculosis (pTBred). *An Pediatr (Barc)*. 2016;85:323.e1-323.e11.
93. Rodà D, Rozas L, Fortuny C, Sierra C, Noguera-Julian A. Impact of the increased recommended dosage of isoniazid on pyridoxine levels in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:586-9.
 94. Story A, Aldridge RW, Smith CM, Garber E, Hall J, Ferenando G, et al. Smartphone-enabled video-observed versus directly observed treatment for tuberculosis: a multicentre, analyst-blinded, randomised, controlled superiority trial. *Lancet*. 2019;393:1216-24.
 95. Guix-Comellas EM, Rozas L, Velasco-Arnaiz E, Morín-Fraile V, Force-Sanmartín E, Noguera-Julian A. Adherence to antituberculosis drugs in children and adolescents in a low-endemic setting: a retrospective series. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36:616-8.
 96. Carazo Gallego B, Moreno-Pérez D, Nuñez Cuadros E, Mesa Fernandez A, Martin Cantero M, Obando Pacheco P, et al. Paradoxical reaction in immunocompetent children with tuberculosis. *Int J Infect Dis*. 2016;51:15-8.
 97. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Report on the Committee on Infectious Diseases. Red Book. 30.^a edición. Elk Grove; 2015.p.804-15.
 98. Seddon J, Perez-Velez CM, Schaaf HS, Furin JJ, Marais BJ, Tebruegge M, et al. Consensus statement on research definitions for drug-resistant tuberculosis in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2013;2:100-9.
 99. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019.
 100. Seddon J, Fred D, Amanullah F. Post-exposure management of multidrug-resistant tuberculosis contacts: Evidence based recommendations. Policy Brief N° 1. United Arab Emirates: Dubai; 2015 [consultado mar 2020]. Disponible en: <http://sentinel-project.org/wp-content/uploads/2015/11/Harvard-Policy-Brief-revised-10Nov2015.pdf>
 101. Sotgiu G, Tiberi S, D'Ambrosio L, Centis R, Zumla A, Migliori GB. WHO recommendations on shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet*. 2016.
 102. European Centre for Disease Prevention and Control. Management of contacts of MDR TB and XDR TB patients. Stockholm; 2012 [consultado mar 2020]. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/201203-Guidance-MDR-TB-contacts.pdf>
 103. Vázquez Rosales JG, Acosta Gallegos C, Miranda Novales MG, Fuentes Pacheco YDC, Labra Zamora MG, Pacheco Rosas DO, Solórzano Santos F. A case-series analysis of tuberculosis in pediatric patients treated in a tertiary level hospital. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2017 Jan - Feb;74(1):27-33.
 104. Cano APG, Romanelli MTN, Pereira RM, et al. Tuberculosis in pediatric patients: how has the diagnosis been made? *Rev Paul Pediatr* 2017; 35: 165-70.
 105. Parmar PC, Godara NR, Modi AM, Kosambiya JK. Clinicoepidemiological profile and experience of tuberculosis in pediatric patients - A community-based crosssectional study. *Int J Med Sci Public Health* 2019;8. Doi: 10.5455/ijmsph.2019.0928315102018.

106. Wulandari DP, Triasih, R, Nugraha RP. A Rare Case of Laryngeal Tuberculosis in Children. *Online Journal of Otolaryngology* . 2017.
107. Swain S, Das A., Sahu M. Isolated laryngeal tuberculosis in a 10-year-old boy: A case report. *Pediatr Pol* 2018; 93 (3): 280–283 <https://doi.org/10.5114/polp.2018.77444>
108. Singh B, Balwally AN, Nash M, Har-El G, Lucente FE. Laryngeal tuberculosis in HIV-infected patients: a difficult diagnosis. *Laryngoscope*. 1996;106(10):1238-1240.
109. Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar y formas complicadas de tuberculosis pulmonar. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 69:271-8.
110. Santin M, García-García JM, Rigau D, Altet N, Anibarro L, Casas I, et al. . Sumario ejecutivo de la guía de práctica clínica sobre el uso de las pruebas de liberación de interferón-gamma para el diagnóstico de infección tuberculosa. *Arch Bronconeumol* 2016; 9: 477-481.
111. Plan para la Prevención y Control del Tratamiento de la Tuberculosis en España. Ministerio de Sanidad y Consumo. Consejo Interterritorial de la Salud 2008. *Arch Bronconeumol*. 2009;45:139-44 Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/docs/planTuberculosis.pdf>
112. Grupo de Trabajo de la GPC sobre Diagnóstico, Tratamiento y Prevención de la Tuberculosis. Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico, tratamiento y la prevención de la tuberculosis. Guías de práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Edit. Edita: Ministerio de Ciencia e Innovación (NIPO: 477-09-054-9). Madrid, 2011. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_473_Tuberculosis_AIAQS_compl.pdf

