

Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil

Diagnostic criteria and treatment of childhood tuberculosis

Comité Nacional de Neumonología

Coordinadora: *Dra. Norma González.*

Colaboradores: *Dr. Víctor Pawluk, Dra. Elena Bonifachich, Dra. Cristina Cerqueiro, Dra. Sandra Inwentarz, Dra. Elsa Bisero, Dra. Graciela Luque, Dra. Miriam Bruno, Dr. Pablo Melonari, Dra. Miriam Calvari y Dra. Alicia Aletti.*

Participantes de la discusión y redacción de esta guía:

Comité Nacional de Neumonología: *Dra. Norma González, Dr. Víctor Pawluk, Dra. Elena Bonifachich, Dra. Cristina Cerqueiro, Dra. Sandra Inwentarz, Dra. Elsa Bisero, Dra. Graciela Luque, Dr. Fernando Vila, Dra. Laura Moreno, Dra. Virginia D'Alessandro, Dr. Fernando Meneghetti, Dra. Verónica Aguerre, Dr. Julio Nadeo, Dra. Patricia Paba, Dra. Silvia Pereyro, Dr. Fernando Ferrero, Dra. Verónica Giubergia, Dr. Claudio Castaños, Dr. Fernando Rentería, Dr. Juan Gagnetten, Dra. Corina Magadan, Dra. Sandra Bertelegni, Dra. Doris Primrose, Dr. Federico Gini Cambaceres, Dra. María Eugenia Ginestest, Dra. Cappellino Marcela, Dra. Araceli Luz Benítez, Dra. Karina Moncada, Dr. Pablo Bodas, Dra. Ana Victoria Castiñeiras, Dra. Mariela López, Dra. Silvina Smith, Dra. Marianela Bonini, Dra. Cecilia Lepera, Dra. Beatriz Reches, Dra. María Eugenia Bonilla Rocha, Dra. Karina Velázquez, Dra. Laura Lagrutta, Dr. Nicolás Castiglioni, Dr. Diego Dagnino, Dra. Vivian Leske, Dra. María Sandra Baratta, Dra. María Marta Quiñoñes, Dra. Gisela Martinchuk Migliazza, Dr. Santiago Vidaurreta, Dr. Emilio Tugender, Dra. Verónica Gimeno Ros, Dra. Mariel Vanoni, Dra. Marcela Fraga, Dra. Selva Di Coste, Dra. Lorena Lombardero, Dra. Liliana Gauna, Dra. Gabriela Andrada, Dra. Lina Abram, Dr. Hernán Talamoni, Dr. Alejandro Teper, Dra. Inés Marques, Dra. Elisabeth Bujedo, Dra. Verónica Kohn, Dr. Daniel Álvarez, Dra. Gabriela Szulman, Dr. Néstor Pisapia, Dra. Adriana Márquez, Dra. Judith Pierini, Dra. Daniela Petti, Dra. Liliana Spossi, Dra. Marina Delgado, Dra. Teresa Solís, Dra. Edith Macha Marín, Dra. Patricia Martínez, Dra. Carolina Barrías, Dra. Alicia Michelini, Dra. Anahí Kruger, Dra. Hilda Giugno, Dra. Nadia Tucci del Papa, Dra. Bárbara Vaccaro, Dr. Damián Taire, Dra. Stella Maris Piñón, Dra. Liliana Gallardo, Dra. Alejandra Meneguzzi, Dra. Sandra Barría, Dra. Silvina Cipriani, Dr. Ricardo Piñero, Dra. Nancy Amarilla, Dr. Raúl Robles, Dra. Yanina Loto.*

Comité de Infectología: *Dra. Miriam Bruno, Dr. Pablo Melonari, Dra. Miriam Calvari y Dra. Alicia Aletti.*

Correspondencia:
Dra. Norma González:
negonza@intramed.net

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Bacteriología: *Dra. María Inés Urteneche, Dra. Susana Poggi.*

ÍNDICE

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA DE LA INFECCIÓN Y LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA	3
EPIDEMIOLOGÍA.....	4
DIAGNÓSTICO	4
Diagnóstico clínico	5
Anamnesis	5
Manifestaciones clínicas	5
Diagnóstico radiológico.....	5
Prueba tuberculínica	6
Diagnóstico bacteriológico.....	6
Otros métodos de diagnóstico.....	8
TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR	8
TUBERCULOSIS EN EL RECIÉN NACIDO.....	8
FORMAS CLÍNICAS	9
Infección tuberculosa (primoinfección).....	9
Forma moderada (o común)	9
Forma grave	9
TRATAMIENTO.....	10
Fármacos.....	10
Modalidades de tratamiento.....	11
Fases del tratamiento antituberculoso.....	12
Esquemas de tratamiento antituberculoso	12
Controles durante el tratamiento	12
Tratamiento en situaciones especiales.....	12
Efectos adversos e interacciones medicamentosas.....	13
PREVENCIÓN.....	14
Vacuna con bacilo de Calmette-Guérin.....	14
Quimioprofilaxis.....	16
ESTUDIO DE CONTACTOS	17
SITUACIONES ESPECIALES	17
Virus de la inmunodeficiencia humana/sida	17
Tuberculosis farmacorresistente	18
Anexo 1: BIOSEGURIDAD.....	20
Anexo 2: DEFINICIONES OPERATIVAS	22
SINOPSIS	23
BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA	24
TABLAS	26

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA DE LA INFECCIÓN Y LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA

El agente etiológico de la tuberculosis es el *Mycobacterium tuberculosis* o bacilo de Koch. Se trata de un bacilo aerobio estricto, ácido-alcohol resistente, sin movilidad, de crecimiento lento y que se inactiva con rayos ultravioleta y temperaturas mayores de 60°C. Existen varias especies similares que integran el complejo *M. tuberculosis*: *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. canettii* y *M. pinnipedii*. Por extensión, se aplica también el nombre de tuberculosis a la enfermedad causada por el *M. bovis*. El bacilo de Calmette-Guérin (BCG), el *M. bovis* atenuado, puede ocasionar una enfermedad indistinguible clínicamente de la tuberculosis en huéspedes inmunocomprometidos. Las enfermedades producidas por micobacterias no tuberculosas reciben el nombre de micobacteriosis.

La transmisión de la tuberculosis es fundamentalmente aérea (95% de los casos): ingresa al aparato respiratorio a través de secreciones expulsadas por la tos de enfermos contagiantes. Otras vías de ingreso al organismo, mucho menos frecuentes, son la vía transplacentaria, sobre todo, en los casos de tuberculosis miliar o genitourinaria de la madre, que determina una tuberculosis congénita; la vía digestiva, por ingestión de leche no pasteurizada (*M. bovis*); la cutáneo-mucosa, en casos de inoculación accidental de material contaminado con micobacterias; y la inoculación vacinal y diseminación sanguínea del bacilo BCG.

Luego del ingreso por la vía aérea, durante varias semanas, por lo general, de 5 a 8 (rango de 4 a 90 días), el *M. tuberculosis* crece lentamente y sin impedimentos en el interior de los macrófagos alveolares aún inactivos. El foco de infección suele ser único, localizado en los sectores medios o inferiores del pulmón, y puede, eventualmente, diseminarse a los vértices y a otras partes del organismo (diseminación linfohematógena prealérgica). Este es el período de incubación biológica, que transcurre desde el contagio hasta que se inicia la reacción inmunológica específica.

Una vez alcanzada la carga bacilar suficiente, aparece la reacción inflamatoria y se desencadena la inmunidad celular, que frena el crecimiento bacteriano.

En la primoinfección tuberculosa, el complejo primario está compuesto por chancro de inoculación, linfangitis y adenopatía satélite. El chancro puede localizarse en cualquier parte del territorio

pulmonar; es más frecuente en la periferia y en el pulmón derecho. Su tamaño es variable, incluso puede no ser detectable por radiología; sin embargo, si la necrosis fue suficientemente intensa, puede quedar una calcificación. La linfangitis es la expresión de la propagación de la infección desde el chancro hacia los ganglios regionales.

En la mayoría de los casos, este proceso de primoinfección es controlado por la inmunidad mediada por células, aunque puede quedar un pequeño número de bacilos viables, en estado latente, dentro del granuloma. No se considera a estos individuos como enfermos, pero están en riesgo de enfermarse si no se les administra quimioprofilaxis.

Alrededor del 10% de los adultos infectados, con inmunidad normal, desarrollará una tuberculosis activa a lo largo de su vida; la mitad de ellos, en los dos primeros años luego de la infección. El riesgo de enfermarse varía con la edad: es mayor en lactantes (40%-50%) y niños menores de 5 años (15%-25%), desciende entre los 5 y los 10 años, y aumenta nuevamente en los adolescentes.

El término "latente" suele aplicarse al período de incubación clínica que media entre la infección y la enfermedad tuberculosa. Se caracteriza por la ausencia de signos y síntomas de tuberculosis, y se lo reconoce por la hiperergia cutánea a la tuberculina.

Cuando la respuesta del huésped frente a la infección resulta inadecuada, surge la enfermedad, puesta de manifiesto por la presencia de síntomas y signos clínicos, aunque solo puede confirmarse por el aislamiento del *M. tuberculosis*.

La tuberculosis puede desarrollarse a continuación de la primoinfección cuando fracasan los mecanismos de la inmunidad: **tuberculosis primaria**. Puede manifestarse como una forma grave (meningitis, tuberculosis miliar), pero, habitualmente, se caracteriza por presentar formas neumoganglionares o pleurales.

Sin embargo, si se considera la población general, el mayor número de casos de tuberculosis se observan varios años después de la primoinfección, durante el transcurso de la vida del infectado (**tuberculosis extraprimaria**) por reactivación endógena, si declina su inmunidad, o por reinfección exógena ante un nuevo contacto. Esto da otra forma de presentación, habitualmente cavitaria y que permite diseminar la infección en la comunidad por ser bacilífera. Esta forma clínica, también llamada tuberculosis "tipo adulto", puede observarse en niños de segunda infancia y adolescentes.

EPIDEMIOLOGÍA

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa, granulomatosa crónica, que se desarrolla en un determinado contexto de riesgo ambiental, social, sanitario e individual. Es prevenible, curable y su prevalencia tiende a disminuir naturalmente; sin embargo, en las últimas décadas, factores demográficos, socioeconómicos, el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y la farmacoresistencia han complicado su control.

El riesgo de infección de un sujeto depende de la cantidad de enfermos bacilíferos en la población y de factores del individuo (estado inmunitario, edad y experiencia histórica de su grupo poblacional con el bacilo). Cada paciente bacilífero puede infectar entre 10 y 16 personas por año. En poblaciones con gran cantidad de enfermos contagiantes, las mayores tasas de incidencia se observan en niños pequeños y adultos jóvenes. Por el contrario, cuando la cantidad de bacilíferos en la población es baja, la mayor incidencia se verifica en ancianos.

El mayor riesgo de infección se encuentra entre los contactos próximos al paciente bacilífero, especialmente aquellos que comparten la vivienda, lo que se agrava cuando existe hacinamiento y falta de ventilación. En estos casos, las tasas de infección pueden llegar al 60%.

La tuberculosis es una enfermedad de grupos cerrados: familias, cárceles, cuarteles, asilos, etc. Debido a la rápida inactivación del bacilo por los rayos ultravioleta, la posibilidad de contagio en espacios abiertos es baja.

Una vez infectado, el riesgo de enfermarse del individuo depende de su situación inmunológica. La progresión hacia la enfermedad es mayor cuanto más cercana es la primoinfección y disminuye con los años. Existen factores de riesgo que favorecen la transmisión del bacilo y la progresión de la infección a la enfermedad, como la edad, la inmunodepresión, el hacinamiento, la desnutrición, el estrés, el alcoholismo y las migraciones.

Desde mediados del siglo xx, se ha verificado un descenso de las tasas de morbilidad y de mortalidad debido a las mejoras en las condiciones de vida y a la introducción de medicación antituberculosa específica. Sin embargo, esta tendencia se ha modificado en las últimas décadas a partir de la aparición de la infección por VIH, por lo que esta condición se convierte en un importante factor de riesgo de enfermedad.

Si se tiene en cuenta que, con un tratamiento oportuno y adecuado, la tuberculosis se cura, la tasa de mortalidad pasa a ser un indicador útil

para evaluar los programas de control. Sin tratamiento, el 50% de los adultos enfermos de tuberculosis mueren dentro de los 2 años; de los sobrevivientes, el 25% pasa a la cronicidad y el 25% restante se cura espontáneamente.

En 2013, en Argentina, se notificaron 8974 casos nuevos de tuberculosis. La tasa nacional fue de 21,3 por 100 000 habitantes, pero muestra marcadas diferencias regionales, y se registran tasas más altas que el promedio nacional en Jujuy, Salta, Formosa, Ciudad de Buenos Aires, Chaco, Santa Cruz y provincia de Buenos Aires. La distribución de la tasa de incidencia de enfermedad según grupos de edad muestra que aumenta en menores de 5 años, adolescentes y adultos jóvenes (50% de los casos nuevos se registraron en población de entre 20 y 44 años), lo cual es característico de países con gran cantidad de pacientes bacilíferos.

Ese mismo año, se notificaron al Programa Nacional de Control de la Tuberculosis 844 casos nuevos en menores de 15 años (grupo pediátrico) y 854 casos nuevos en adolescentes (de 15 a 19 años). Las muertes por tuberculosis pediátrica y del adolescente en 2013 fueron de 15 y 19 casos, respectivamente.

El Plan de Trabajo para la Tuberculosis Infantil: hacia Cero Muertes, lanzado a nivel mundial por la Organización Mundial de la Salud (OMS), Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), UNICEF, Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER), entre otros, crea conciencia sobre la necesidad urgente de abordar el tema con el compromiso de redoblar esfuerzos para evitar que los niños mueran de enfermedades que pueden prevenirse, como la tuberculosis. Centrando la atención en la necesidad de afrontar el problema, en el mes de abril de 2014, la Sociedad Argentina de Pediatría y el Ministerio de Salud de la Nación han asumido el compromiso de iniciar acciones tendientes a implementar esta iniciativa en nuestro país.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de tuberculosis en la infancia se basa, habitualmente, en una fuerte presunción, que surge de la suma de elementos clínicos, radiológicos y el antecedente de contacto con un foco tuberculoso. Pero la única manera de confirmar el diagnóstico es el hallazgo del bacilo tuberculoso en secreciones o tejidos, lo cual es muy poco frecuente en pacientes pediátricos.

Diagnóstico clínico

Anamnesis

Antecedentes de contacto: El hallazgo del foco de contagio tuberculoso es de gran ayuda para el diagnóstico en pediatría. Si, durante la anamnesis, no surge ningún enfermo de tuberculosis conocido, se debe buscar el foco bacilífero entre los contactos sintomáticos respiratorios, ya que puede tratarse de un paciente que aún no se ha diagnosticado.

Cuanto más pequeño es el niño (lactante, pre-escolar), mayor es la posibilidad de encontrar al caso infectante en el núcleo familiar; sin embargo, también pueden haberlo contagiado los enfermos bacilíferos no convivientes que hayan estado en contacto reiterado con él.

Una vez que se ha identificado al enfermo contagiante, se debe interrogar acerca del lugar de atención, los estudios bacteriológicos realizados, los tratamientos (drogas, duración, abandonos), la coinfección con VIH, las comorbilidades o la drogadicción.

Antecedentes personales: La vacunación con BCG previa **no descarta tuberculosis**. Se debe determinar la fecha de vacunación, la evolución del nódulo, la presencia de cicatriz.

Se debe interrogar sobre pruebas tuberculínicas previas, en busca de primoinfección no tratada o viraje tuberculínico.

Si recibió tratamientos antituberculosos o quimioprolifaxis previos, se debe determinar la fecha, las drogas, la duración, las intolerancias, los abandonos o las interrupciones.

Se deben evaluar factores de riesgo de inmunodepresión: enfermedades, como sarampión, varicela o coqueluche (en los últimos 3 meses), diabetes, desnutrición, inmunodepresión congénita o adquirida, enfermedades hematológicas, tratamiento prolongado con corticoides, inmunomoduladores o inmunosupresores.

Manifestaciones clínicas

Se debe recordar que los individuos con infección tuberculosa no son enfermos, por lo tanto, no presentan síntomas ni signos de enfermedad.

La mayoría de los niños enfermos de tuberculosis pulmonar pueden hallarse asintomáticos o con pocos síntomas. Los síntomas más comunes son los siguientes:

- Tos.
- Síndrome febril.
- Falta de apetito o anorexia.
- Pérdida de peso o falta de progreso.
- Cansancio o falta de actividad.

Los síntomas suelen persistir durante más de dos semanas sin mejorar con los tratamientos habituales para los diagnósticos diferenciales más comunes (antibióticos, broncodilatadores, dieta con adecuado aporte calórico).

El eritema nodoso o la queratoconjuntivitis flictenular pueden presentarse como manifestaciones de hiperergia a las proteínas del bacilo de Koch.

Los lactantes y niños pequeños tienen más probabilidades de presentar síntomas, como fiebre, pérdida o progreso inadecuado de peso, decaimiento y síntomas respiratorios. Estos últimos dependerán de la forma clínica y de la extensión de la lesión pulmonar. En la tuberculosis primaria, inicialmente, son escasos, pero, con el agrandamiento de los ganglios mediastínicos, pueden hallarse signos y síntomas de compresión de la vía aérea, como tos y sibilancias.

Los niños mayores y adolescentes pueden presentar formas primarias como la descrita o tuberculosis pulmonar extraprimaria, similar a la del adulto, con el clásico síndrome de impregnación bacilar (tos, astenia, anorexia, sudoración nocturna, pérdida de peso y febrícula), semiología de cavitación a nivel pulmonar y expectoración hemoptoica o hemoptisis. Suelen tener baciloscopías de esputo positivas, por lo que se recomienda que utilicen barbijo quirúrgico (véase el anexo de bioseguridad). Sin embargo, algunos pacientes llegan a la consulta con escasa sintomatología, como tos crónica o adelgazamiento.

Diagnóstico radiológico

Radiografía de tórax

En la tuberculosis primaria, se observan, con frecuencia, adenopatías intratorácicas, sobre todo, de los grupos mediastínicos anteriores, peritraqueales e hiliares. Estas pueden ser muy ostensibles o apenas detectables. La radiografía de tórax de perfil es sumamente útil para evaluar este compromiso.

Con la progresión del foco ganglionar, puede observarse obstrucción total de la vía aérea y colapso del parénquima (atelectasia) u obstrucción parcial con efecto valvular e hiperinsuflación.

Con la progresión del foco parenquimatoso, puede observarse consolidación (neumonía) con derrame pleural o sin él, masa pulmonar, diseminación intrabronquial y consolidación multifocal o bronconeumonía, cavitación o diseminación hematogena (miliar).

La enfermedad pulmonar tipo adulto que

suele observarse en niños mayores y adolescentes se caracteriza por presentar lesiones que predominan en los lóbulos superiores con tendencia a la formación de cavernas y diseminación por el árbol bronquial hacia los campos inferiores.

Tomografía axial computada

La radiografía de tórax de frente y perfil es suficiente para realizar el diagnóstico en la mayoría de los casos. En pacientes sintomáticos con radiología dudosa o no concluyente, puede realizarse el estudio tomográfico del tórax. Si se desea explorar el mediastino para buscar adenopatías, debe suministrarse contraste intravenoso.

Ecografía

Es útil para el estudio de serosas (pleura, pericardio, peritoneo) y de compromiso ganglionar.

Prueba tuberculínica

Es un método cuantitativo de medición de la reacción de hipersensibilidad retardada a las proteínas de *M. tuberculosis*. Solo evidencia el contacto previo del individuo con el bacilo. Es utilizada para lo siguiente:

- Diagnosticar infección tuberculosa en un individuo.
- Como elemento auxiliar en el diagnóstico de tuberculosis.
- Determinar la prevalencia o incidencia de la infección tuberculosa en una población (esto no es aplicable en nuestro país dada la amplia cobertura con BCG).

Dosis: La dosis estandarizada recomendada por la OMS y la UICTER es 2 UT de derivado proteico purificado (*purified protein derivative*; PPD, por sus siglas en inglés) en 0,1 ml.

Técnica de aplicación: La aplicación de la tuberculina se realiza mediante una inyección intradérmica (técnica de Mantoux). La zona apropiada para la aplicación es la cara dorsal del antebrazo, en la unión del tercio proximal con los dos tercios distales.

Lectura de la prueba: La prueba tuberculínica se debe leer entre las 48 y las 72 horas de aplicación. La lectura se limita a la induración (pápula); no se debe tener en cuenta la zona de enrojecimiento o eritema. Se determina su diámetro en milímetros (transversal en relación con el eje del brazo).

Cuando la reacción es muy intensa, puede estar acompañada de ampollas, vesículas o necrosis epidérmica en la zona de la induración. Estas cir-

cunstancias deben registrarse porque manifiestan una sensibilidad especial a la tuberculina, y debe interpretarse como una respuesta positiva.

Interpretación de los resultados: El objetivo principal de la prueba tuberculínica es distinguir entre quienes están infectados con *M. tuberculosis* y quienes no lo están.

En nuestro país, se ha adoptado como límite para considerar a un individuo infectado una prueba tuberculínica con un tamaño igual a 10 milímetros o mayor. En los individuos VIH positivos y otros inmunocomprometidos, este límite es de 5 milímetros.

Conversión o viraje tuberculínico: Se habla de conversión o viraje tuberculínico cuando un sujeto tuberculino negativo se convierte en tuberculino positivo o se presenta una diferencia de más de 10 mm entre una y otra lectura en un plazo inferior a 2 años. Se estima que esto representa una infección reciente con *M. tuberculosis*.

Falsos positivos

- Aplicación incorrecta (no es un falso positivo estricto, sino un error técnico).
- Error de lectura (ídem).
- Efecto *booster*.
- Reacción cruzada a otras micobacterias.

Falsos negativos

- Almacenamiento y aplicación incorrectos.
- Error de lectura.
- Enfermedad tuberculosa grave (anergia tuberculínica).
- Coexistencia de enfermedades virales (sarampión, varicela, VIH, enfermedad de Epstein-Barr) o bacterianas (*Bordetella pertussis*).
- Tratamientos inmunosupresores, que incluyen el uso de corticoides.
- Depleción del complemento.
- Desnutrición grave, deshidratación.
- Vacunación reciente (6 semanas) con vacunas a virus vivos.
- Recién nacido.
- Inmunodeficiencias.
- Enfermedades linfoproliferativas (linfomas, leucemias, sarcoidosis).

Diagnóstico bacteriológico

El diagnóstico de certeza de tuberculosis se realiza mediante el hallazgo del bacilo en el órgano afectado. Debido a que la enfermedad en edades pediátricas suele ser paucibacilar, la baciloscopia y las técnicas de amplificación de ácido desoxirribonucleico (ADN) pueden ser negativas, y el mayor rendimiento diagnóstico se obtiene con el cultivo.

Obtención de muestras

- *Espuito*: La muestra se recolectará en un frasco estéril; se obtendrá, preferentemente, por la mañana y se remitirá al laboratorio lo antes posible. Es conveniente obtener de 2 a 3 muestras en días sucesivos. Siempre se deberá intentar remitir la muestra inmediatamente, aunque puede conservarse a menos de 20 °C hasta 7 días en la heladera.
- *Contenido gástrico*: El niño pequeño, habitualmente, no expectora; por consiguiente, para obtener secreciones broncopulmonares, se debe recurrir a la búsqueda del bacilo ácido-alcohol resistente (BAAR) en el contenido gástrico. Debe realizarse por la mañana, con 3 o 4 horas de ayuno. Se introducirá una sonda nasogástrica estéril y se aspirará el contenido gástrico (por lo general, de 5 a 10 ml). Si no se obtiene material, se instilarán de 10 a 30 ml de agua destilada y se aspirará nuevamente. La muestra obtenida debe ser procesada lo antes posible. Si esto no se puede hacer en el plazo de 4 horas, se debe neutralizar la acidez con 3 ml de bicarbonato de sodio 1 M o 100 mg de carbonato de calcio. La demora en el procesamiento de la muestra determina un mayor riesgo de contaminación y un menor rendimiento. Es conveniente enviar 2 o 3 muestras en días sucesivos.
- También podrá recurrirse a la técnica de “esputo inducido”, que se lleva a cabo por medio de la nebulización previa con solución salina hipertónica. En este caso, se debe administrar previamente un broncodilatador (salbutamol) para disminuir el riesgo de sibilancias. Como es una muestra muy salivosa, se debe aclarar que se remite “esputo inducido”.
- *Otras muestras*: Todas las muestras extrapulmonares deben cultivarse. En el caso de la orina, se obtendrán 2 muestras en días consecutivos o día por medio, y debe remitirse el mayor volumen posible (incluso, recolección de varias micciones). La muestra debe ser procesada inmediatamente porque el pH ácido afecta la viabilidad del bacilo. En la tuberculosis ganglionar periférica, puede obtenerse material por punción-aspiración o biopsia. Si el ganglio drena espontáneamente, se aspirará el material con solución salina y técnica estéril. No deben usarse hisopos o torundas de algodón. En las muestras de tejidos o biopsias, debe evitarse la desecación agregando agua destilada estéril. El líquido cefalorraquídeo (LCR) debe procesarse de

inmediato o conservarlo a 4°C por no más de 12 horas.

Examen microbiológico directo: baciloscopía

Es un método de detección rápida. En el laboratorio, se realiza un extendido del material y, mediante coloración de Ziehl-Neelsen, se puede evidenciar la presencia de BAAR en las muestras de cualquier líquido o tejido. Requiere 15 minutos para su lectura. Además de su valor diagnóstico, este procedimiento tiene importancia epidemiológica, puesto que detecta a los pacientes bacilíferos, fuente de transmisión de la enfermedad. Tiene menor sensibilidad que el cultivo, ya que, para obtener un resultado positivo, requiere que la muestra presente, como mínimo, 5000-10000 bacilos/ml. Su especificidad es baja, dado que no diferencia otras micobacterias. Otra técnica de coloración utiliza auramina-rodamina. Requiere un microscopio de fluorescencia, pero reduce el tiempo de identificación del germen a 1 o 2 minutos. De todas maneras, se debe realizar la confirmación de BAAR por medio de la coloración clásica (Ziehl-Neelsen).

Para la información de los resultados, se debe seguir un método estandarizado (Organización Panamericana de la Salud –OPS–), que informe las baciloscopías en cruces (*Tabla 1*).

Cultivo

Es el método de elección para el diagnóstico e identificación del bacilo. Es la técnica de mayor sensibilidad en la detección de *M. tuberculosis* por requerir la presencia de 10 a 100 bacilos/ml en la muestra para obtener un resultado positivo.

- *Cultivo tradicional*: Los medios de Löwenstein-Jensen y Stonebrink son los más utilizados y seguros, aunque se requieren entre 4 y 8 semanas para aislar el germen y otras 3-4 semanas para realizar las pruebas de sensibilidad.
- *Técnicas automatizadas*: Los métodos fluorométricos, como el MGIT 960, y los colorimétricos, como el MB BactAlert, permiten disminuir a 10-15 días las primeras lecturas positivas, reducir el tiempo de estudio de sensibilidad a drogas y diferenciar rápidamente entre micobacterias tuberculosas y otras micobacterias. Sus desventajas son el mayor costo, la mayor complejidad en los aparatos de bioseguridad y la mayor contaminación.

Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos

Estas técnicas permiten la detección rápida (en pocas horas) de muestras positivas para tubercu-

losis, aún con escaso número de bacilos por mililitro de muestra, pero no reemplazan el cultivo y no deben solicitarse sistemáticamente.

Xpert MTB/RIF: Es una prueba rápida que detecta tanto el bacilo como la resistencia a la rifampicina en el mismo estudio. Este método purifica, concentra, amplifica mediante una prueba de reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*; PCR, por sus siglas en inglés) e identifica secuencias de ácido nucleico específicas del genoma de *M. tuberculosis*. Los resultados se obtienen a partir de muestras de esputo en menos de 2 horas. La OPS/OMS recomiendan su uso en adultos y niños para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. **Un resultado negativo no descarta la enfermedad.**

Otros métodos de diagnóstico

- *Métodos de diagnóstico serológico*: Las técnicas denominadas *Interferon Gamma Release Assays (IGRAs)* se basan en la medición de interferón gama producido por linfocitos T sensibilizados frente a *M. tuberculosis* o en la determinación del número de células que lo producen. Miden la respuesta inmune a antígenos específicos del *M. tuberculosis*, por lo que la vacunación con BCG previa no produce falsos resultados positivos (puede dar reacciones cruzadas con *M. kansasii*, *M. szulgai* y *M. marinum*). Al igual que la prueba tuberculínica, un resultado de IGRA positivo no diferencia la infección de la enfermedad tuberculosa, y un resultado negativo tampoco la descarta. No ha demostrado ventajas para el diagnóstico de tuberculosis con respecto a la PPD.
- *Detección de adenosin deaminasa (ADA)*: Refleja la presencia de linfocitos T activados que producen la enzima adenosin deaminasa. Dado que la prueba no detecta ningún componente específico del bacilo ni de la respuesta inmune, solo puede ser utilizada como un complemento de los resultados de otros exámenes clínicos y bacteriológicos. Es necesario descartar otras enfermedades que también pueden estimular la producción de esta enzima, como linfomas, enfermedades reumatológicas y neoplasias.

Un valor elevado de ADA en una muestra de *líquido pleural* claro con predominio de linfocitos puede contribuir al diagnóstico de tuberculosis. El valor de corte establecido para los líquidos pleurales es de 60 U/l, ya que el nivel de

ADA es mayor a ese valor en alrededor del 80% de los pacientes con tuberculosis pleural. Puede realizarse la determinación de ADA *en otras serosas*: en el LCR, el valor de corte para tuberculosis es mayor de 10 U/L y, en líquido ascítico, de 40 U/L.

TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

Las localizaciones extrapulmonares constituyen entre el 15% y el 20% de todas las formas de tuberculosis; en la asociación con VIH/sida, la proporción es mayor.

Las formas extrapulmonares más frecuentes en nuestro país son la pleural, ganglionar y, en menor medida, meníngea, miliar, abdominal y osteoarticular.

Pueden acompañarse de tuberculosis pulmonar en actividad de cualquier magnitud o de lesiones pulmonares o ganglionares mediastinales curadas (calcificaciones, cicatrices fibróticas).

Los síntomas generales de la tuberculosis extrapulmonar son similares a los de la pulmonar. A estos síntomas y signos se agregan los específicos para cada localización, por ejemplo:

- Agrandamiento no doloroso de ganglios linfáticos, con o sin fistulización.
- Deformidad de la columna vertebral (giba).
- Meningitis a líquido claro con aumento de la presión intracraneal.
- Derrame pleural.
- Derrame pericárdico.
- Distensión abdominal con ascitis.

Debido al escaso número de bacilos presentes en las localizaciones extrapulmonares, tienen menor proporción de confirmación bacteriológica que las formas pulmonares. Dependiendo del órgano afectado, el cultivo confirma entre un 20% y un 80% de los casos; sin embargo, aun cuando su rendimiento sea bajo, siempre debe realizarse el examen microbiológico directo y el cultivo de líquidos y muestras de tejidos relacionados con el sitio de localización sospechoso.

En la tuberculosis extrapulmonar, la anatomía patológica de biopsias tisulares y los exámenes de laboratorio, como la prueba de ADA, constituyen un aporte valioso para el diagnóstico (*Tabla 2*).

TUBERCULOSIS EN EL RECIÉN NACIDO

La presentación clínica de la tuberculosis en esta etapa de la vida es inespecífica y, por lo general, de compromiso multiorgánico (pulmones, hígado, sistema nervioso central). Los neonatos

son particularmente vulnerables para el desarrollo de enfermedad grave diseminada aguda y puede semejar sepsis, por lo que resulta fundamental para sospecharla el antecedente epidemiológico.

La tuberculosis puede adquirirse durante la etapa perinatal:

- Por vía transplacentaria, hematógena, ingresando al hígado del feto a través de la vena umbilical.
- Por aspiración o ingestión de líquido amniótico o secreciones cervicovaginales infectados.
- Por vía inhalatoria, por el contacto con enfermos bacilíferos cercanos (familiares, otras pacientes o personal de Neonatología).

Si la mujer embarazada presenta síntomas de tuberculosis, no debería postergarse el diagnóstico, especialmente en las pacientes sintomáticas respiratorias. Siempre que se sospeche la transmisión de la madre enferma al niño, se debe realizar el estudio bacteriológico de la placenta.

La tuberculosis congénita es la que se adquiere por las dos primeras vías mencionadas; suele presentarse en las primeras semanas de vida y la mortalidad es alta.

La tuberculosis neonatal es la adquirida después del nacimiento a través de la exposición a un caso bacilífero.

Generalmente, es difícil distinguir entre tuberculosis congénita y neonatal, pero el manejo es el mismo. En ambos casos, los síntomas son inespecíficos e incluyen letargo, fiebre, mala actitud alimentaria, bajo peso al nacer y poco aumento de peso. Los signos clínicos también son inespecíficos y pueden incluir dificultad respiratoria, neumonía sin respuesta al tratamiento, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, distensión abdominal con ascitis o un cuadro clínico de "sepsis neonatal" con tuberculosis diseminada. Se deben tomar las muestras para enviar a cultivo y confirmar el diagnóstico (contenido gástrico, LCR, orina, etc.), descartar comorbilidades, como el VIH, e iniciar el tratamiento correspondiente a una forma grave de tuberculosis diseminada.

El recién nacido asintomático, de madre con tuberculosis activa, debe ser estudiado y, luego de determinar que no está enfermo, recibir quimioprofilaxis con isoniácida (10 mg/kg/día) durante 6 meses y controlarlo regularmente para asegurarse de que no desarrolle enfermedad. Se debe controlar la aparición del nódulo de BCG: si aparece precozmente, confirma el contacto con el bacilo tuberculoso previo a la vacunación.

FORMAS CLÍNICAS

Infección tuberculosa (primoinfección)

Es el primer contacto fértil del bacilo tuberculoso con el organismo; pone en marcha el mecanismo inmunológico correspondiente y se observa PPD positiva o viraje tuberculínico (entre 3 y 8 semanas después del ingreso del bacilo). No presenta manifestaciones de enfermedad, solo prueba tuberculínica positiva. En el 90%-95% de los casos, la curación se produce en forma espontánea.

Aunque, por razones de organización del texto, este apartado se encuentre aquí, se debe recordar que los infectados no son enfermos, por lo que no corresponde su notificación como tal. Como su riesgo de enfermarse está aumentado, deben recibir quimioprofilaxis.

Forma moderada (o común)

Pueden presentar síntomas respiratorios, aunque, con frecuencia, los pacientes son asintomáticos y se diagnostican al realizar el catastro familiar; es decir, al estudiar los contactos del enfermo bacilífero detectado (caso índice). La prueba tuberculínica es positiva y la radiografía de tórax, patológica. La lesión parenquimatosa es pequeña; en general, se acompaña con adenopatías hiliares o mediastinales. En esta forma, el complejo primario debe carecer de atelectasia, reacción perifocal significativa y lesiones extendidas. También se consideran formas moderadas de tuberculosis las localizaciones extrapulmonares no graves, sin compromiso pulmonar: ganglionar periférica única, pleural unilateral y reacciones de hiperergia, como el eritema nodoso y la queratoconjuntivitis flictenular.

Forma grave

Los pacientes son sintomáticos, la radiografía es patológica y la prueba tuberculínica es positiva, aunque puede ser negativa si el paciente se encuentra en estado de anergia.

Pertenecen a este grupo la tuberculosis miliar, pulmonar progresiva (broncogena y cavitaria) y las formas pulmonares complicadas con atelectasia, perforación gangliobronquial y perforación ganglioesofágica (excepcional). También se considera grave la tuberculosis asociada a enfermedades que alteran las condiciones inmunológicas (colagenopatías, diabetes y enfermedades inmunodepresoras) y la tuberculosis extrapulmonar ganglionar diseminada, osteoarticular, genitourinaria, abdominal, pericárdica, meníngea, el empiema o la pleural bilateral.

TRATAMIENTO

Actualmente, todos los enfermos de tuberculosis tienen posibilidades de curarse, pero, a pesar del notable poder de la quimioterapia, las tasas de curación no son satisfactorias. El éxito del tratamiento depende de un diagnóstico acertado, la elección adecuada del esquema terapéutico, la correcta dosificación de las drogas y el cumplimiento. La administración del tratamiento debe ser supervisada en todo momento. El estímulo y la facilitación de la adherencia al tratamiento son esenciales para lograr el éxito.

Los objetivos del tratamiento de la tuberculosis son los siguientes:

- Curar al paciente y recuperar/mejorar la calidad de vida.
- Prevenir la muerte por tuberculosis activa o sus secuelas.
- Prevenir la recaída de tuberculosis.
- Reducir la transmisión de tuberculosis en la población.
- Prevenir el desarrollo y la transmisión de tuberculosis resistente a drogas.

Fármacos

Se pueden distinguir tres aspectos funcionales de la acción de los medicamentos antituberculosos: la actividad bactericida precoz (destrucción rápida de gran cantidad de bacilos que se multiplican activamente), la actividad esterilizante (destrucción de poblaciones de bacilos que se multiplican de manera lenta e intermitente) y la prevención de la aparición de resistencia a la medicación. Una misma droga puede ser excelente en una de estas funciones y mediocre en otras.

Las poblaciones de *M. tuberculosis* de multiplicación rápida son las que tienen mayor número de mutantes resistentes naturales. Por su gran magnitud, determinan la gravedad de la enfermedad, las diseminaciones y la eliminación de gran número de bacilos al exterior. Al destruir los bacilos resistentes, las drogas esterilizantes disminuyen el riesgo de aparición de recaídas.

Los medicamentos antituberculosos empleados en la actualidad cumplen, en su conjunto, con los siguientes requisitos:

- Potencia bactericida contra los bacilos metabólicamente activos.
- Actividad esterilizante contra los bacilos de metabolismo semiactivo y persistentes.
- Prevención de la selección de bacilos resistentes durante el tiempo del tratamiento.

Como no se conoce ningún agente quimioterápico que posea en sí mismo todas estas propie-

dades, se deben utilizar tres o cuatro drogas en forma combinada en los primeros dos meses (fase inicial intensiva) para eliminar la mayor parte de la población bacilar rápidamente y obtener la negativización bacteriológica en el plazo más breve posible. En los meses restantes (fase de continuación), se administran, por lo menos, dos drogas, cuyo objetivo es reducir el número de bacilos persistentes a fin de evitar recaídas después de haber finalizado el tratamiento.

Los principales fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis son isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), estreptomycin (S) y etambutol (E).

H y R son las drogas más efectivas y previenen la aparición de cepas emergentes resistentes. Salvo situaciones excepcionales, estos dos fármacos deben estar presentes en todo esquema inicial; su asociación con pirazinamida ha permitido abreviar el tratamiento de las formas graves.

Otro elemento para tener en cuenta en el tratamiento es la elección de drogas convenientes para el uso intermitente. Esto se relaciona con la capacidad de recuperación de los bacilos, que, una vez expuestos a las drogas, tardan hasta 5 días en reiniciar su reproducción. H, R, Z, S y E son aptas para uso intermitente.

Existen otras drogas antituberculosas que solo están indicadas en caso de intolerancia grave a alguna de las drogas de primera línea o resistencia comprobada (Tabla 3). Pueden ser más tóxicas, menos eficaces, más caras e inducir rápidamente resistencia; su empleo debe consultarse con centros especializados con experiencia en su manejo que concentren este tipo de pacientes.

Isoniacida: Bactericida intracelular y extracelular. Buena absorción por vía oral, con rápido inicio de acción. Excelentes niveles terapéuticos en el LCR, el caseum y las cavernas. De todos los fármacos esenciales, la H es la más económica, mejor tolerada y más potente. Debe incluirse en todos los regímenes ordinarios.

- *Presentación:* comprimidos de 100 y 300 mg.
- *Dosis:* 10 mg/kg/día (rango: 7-15* mg/kg/día); no deben superarse los 300 mg/día.* Según estudios de farmacocinética realizados en niños pequeños, se aconseja utilizar las dosis mayores (15 mg/kg/día) en los menores de 2 años (acetiladores rápidos). En los regímenes intermitentes (trisemanal), la dosis debe ser de 10 mg/kg/día (máximo de 600 mg/dosis) tanto en adultos como en niños.
- *Vía de administración:* oral.

- Se debe suplir la administración con 5-10 mg/día de piridoxina en embarazadas, desnutridos y VIH positivos.

Rifampicina: Bactericida intracelular y extracelular, con un inicio de acción muy rápido. El porcentaje de mutantes resistentes es muy bajo en las cepas salvajes.

- *Presentación:* cápsulas o comprimidos de 150 y 300 mg. Suspensión (5 ml = 100 mg).
- *Dosis:* 10-15 mg/kg/día por vía oral, en ayunas. Dosis máximas de 600 mg/día. No se modifica la dosis en el tratamiento intermitente.
- *Vía de administración:* oral.

Pirazinamida: Bactericida en el ambiente ácido dentro de los macrófagos. Tiene alto poder esterilizante. La importancia de su acción durante las primeras semanas del tratamiento radica en que contribuye a la destrucción de los bacilos intracelulares y a la prevención de las recaídas. Tiene muy buena concentración en el LCR, por lo cual su inclusión es imprescindible en los esquemas para tratar la meningitis tuberculosa.

- *Presentación:* comprimidos de 250 mg y 500 mg.
- *Dosis:* 25-35 mg/kg/día, hasta un máximo de 2000 mg/día.
- *Vía de administración:* oral.

Etambutol: Bacteriostático. Penetra bien en el LCR en presencia de meninges inflamadas.

- *Presentación:* comprimidos de 400 mg.
- *Dosis:* 20 mg/kg/día (rango: 15-25 mg/kg/día), hasta un máximo de 1200 mg/día.
- *Vía de administración:* oral.

Estreptomina: Bactericida en el medio alcalino extracelular. Actúa sobre los bacilos que se multiplican con rapidez, en especial, los que se encuentran sobre las paredes de las cavidades. Por su mecanismo de acción, puede ser muy útil de las primeras cuatro a ocho semanas de tratamiento en las lesiones cavitarias, que contienen muchos de estos bacilos. La nefro y la ototoxicidad la desplazan a droga de segunda línea. No atraviesa meninges sanas.

- *Presentación:* liofilizado, en frasco-ampolla de 1 g.
- *Dosis:* 15-20 mg/kg/día, con una dosis máxima de 1 g. La dosis es la misma en los regímenes diarios y en los intermitentes.
- *Vía de administración:* intramuscular.

Medicamentos combinados

La aceptación de los medicamentos, al igual que la tolerancia a ellos por el paciente, es de suma importancia para cumplir el tratamiento, por lo que la asociación de los tres medicamentos básicos para la primera fase (HRZ) y de los dos utilizados en la fase de mantenimiento (HR) en un solo preparado farmacéutico disminuye sustancialmente el número de comprimidos, aumenta el cumplimiento y, en consecuencia, facilita la curación del paciente. Además, impide el abandono selectivo de uno o más medicamentos y su consecuencia, la farmacoresistencia y la tuberculosis crónica. También disminuye el riesgo de que se emplee rifampicina de manera aislada para otras enfermedades diferentes a la tuberculosis.

Existen tres asociaciones: H-R, H-R-Z y H-R-Z-E en comprimidos. Estas asociaciones deben cumplir los requerimientos de la OMS sobre biodisponibilidad. La posología se determinará sobre la base de la dosis de isoniacida.

Isoniacida-rifampicina

Cada tableta contiene 300 mg de rifampicina y 150 mg de isoniacida.

Isoniacida-rifampicina-pirazinamida

Cada tableta contiene 75 mg de isoniacida, 150 mg de rifampicina y 400 mg de pirazinamida.

Isoniacida-rifampicina-pirazinamida-etambutol

Cada tableta contiene 75 mg de isoniacida, 150 mg de rifampicina, 400 mg de pirazinamida, 275 mg de etambutol.

Modalidades de tratamiento

Existen dos modalidades de tratamiento: el directamente observado y el autoadministrado.

En todos los casos, se deberá tener en cuenta que se recomienda la administración de las drogas en una sola toma diaria, en ayunas. Se debe recordar que las dosis diarias no son iguales para los tratamientos diarios y los intermitentes.

Tratamiento directamente observado

Es la modalidad de elección. Significa que el enfermo toma los medicamentos bajo la observación de otra persona, el "supervisor del tratamiento" (miembros del equipo de salud, maestros, policías o personas que tengan representatividad en la comunidad a la que pertenece el enfermo), quien tiene la responsabilidad de garantizar su ingestión. El supervisor debe haber recibido capacitación adecuada. Este procedimiento asegura que el paciente tome los medicamentos prescritos

en las dosis e intervalos indicados. Con el tratamiento directamente observado (TDO), también se evita que el enfermo tenga que realizar largos recorridos para tomar los medicamentos, ya que el tratamiento se lleva a un lugar cercano al domicilio, donde la persona que observa registra su asistencia, lo que permite llevar un control de las posibles deserciones y actuar con rapidez para recuperar al enfermo. Es importante que el TDO sea aceptado por el paciente y que esté de acuerdo con el lugar en que lo recibirá y con el supervisor asignado, ya que se prolonga por varios meses. También es importante que el personal de salud en general y el supervisor en particular estimulen el cumplimiento mediante el buen trato y las explicaciones sencillas.

Tratamiento autoadministrado

Esta modalidad implica el suministro periódico de la medicación al paciente, quien pasa a ser el único responsable de su correcta ingestión. Permite una deserción muy elevada y, consecuentemente, promueve el aumento de la resistencia. Por esta razón, el tratamiento debe ser supervisado. Cuando no pueda ser supervisado por personal de salud, se deberá identificar a alguna persona del entorno del paciente que se responsabilice de supervisarlos. En esta modalidad, nunca se debe indicar un régimen intermitente.

Fases del tratamiento antituberculoso

El tratamiento de la tuberculosis consta de dos fases. La primera (fase intensiva) está dirigida a esterilizar rápidamente las lesiones e impedir la transmisión de la enfermedad. Esta fase dura dos meses; el tratamiento debe ser continuo (diario) y se utilizan no menos de tres drogas.

La segunda (fase de continuación) dura no menos de cuatro meses; se utilizan dos drogas y permite el tratamiento intermitente (trisemanal) bajo la modalidad TDO.

Esquemas de tratamiento antituberculoso

Sobre la base de lo expuesto en apartados anteriores, se establecen esquemas de tratamiento adecuados a la gravedad de las diferentes formas clínicas (*Tabla 4*). Si el paciente tiene más de una localización de la tuberculosis, se debe indicar el esquema de tratamiento de la localización de mayor gravedad.

Controles durante el tratamiento

Clínico

El control clínico periódico es importante pa-

ra monitorear la toxicidad, la adhesión y la eficacia del tratamiento. Deberá ser quincenal en la primera fase y mensual en la segunda. Debe incluir examen físico, control de peso, monitoreo de reacciones adversas y tolerancia a fármacos, cumplimiento del tratamiento y control de contactos.

Laboratorio

Como los porcentajes de reacciones adversas son bajos, el monitoreo rutinario de laboratorio, enzimas hepáticas y ácido úrico no es imprescindible. En casos de tuberculosis grave, especialmente meningitis y enfermedad diseminada, debe realizarse el monitoreo hepático en los primeros meses del tratamiento.

Radiología

Las imágenes radiológicas pueden tardar varios años en resolverse y algunas persisten como secuelas. Una vez que se haya completado el esquema terapéutico con recuperación clínica y bacteriológica, no es indispensable una radiografía de tórax normal para dar por finalizado el tratamiento. Como regla general, se sugiere radiografía de tórax inicial, a los dos meses y al finalizar el tratamiento.

Bacteriológico

En los casos con baciloscopías positivas o con lesiones pulmonares extensas, se debe solicitar baciloscopía y cultivo inicial, baciloscopía al finalizar el segundo mes (antes de pasar a la segunda fase y, si el resultado es positivo, se debe realizar cultivo y prueba de sensibilidad) y baciloscopía al final del tratamiento.

Los niños con baciloscopía positiva de lavado gástrico o broncoalveolar (BAL) no deberían someterse a nuevos procedimientos para realizar estudios microbiológicos si tienen buena evolución clínica y radiológica.

Tratamiento en situaciones especiales

Embarazo y lactancia

La mayoría de los medicamentos antituberculosos son seguros para ser utilizados en una embarazada. La excepción es la estreptomina, que, por ser ototóxica para el feto, no debe ser utilizada.

Las drogas antituberculosas no contraindican la lactancia. Si la madre es bacilífera o inicia el tratamiento, los niños deben recibir quimioprofilaxis y la madre debe utilizar barbijo.

En todas las mujeres embarazadas o en pe-

río de lactancia que están tomando isoniaci-
da, se recomienda un suplemento de piridoxina
(25 mg/día).

Antecedentes de hepatopatía

En pacientes con enfermedad hepática avan-
zada o insuficiencia hepática, debe realizarse un
examen de la función hepática antes de iniciar el
tratamiento. Si el nivel de transaminasas es ma-
yor de tres veces el valor normal al inicio del tra-
tamiento, deben emplearse regímenes con drogas
de menor toxicidad hepática:

- *Fase inicial:* 6 meses de S, E, levofloxacina (Lfx)
y cicloserina (Cs).
- *Fase de continuación:* 18 meses de E, Lfx y Cs.

Si la situación clínica y funcional lo permite, se
puede intentar incorporar al esquema R y/o H, lo
cual posibilita acortar la duración del tratamiento.
Se recomienda consultar a un experto en tubercu-
losis para tratar a pacientes con enfermedad he-
pática avanzada o inestable.

Se debe realizar un monitoreo clínico y exá-
menes de la función hepática a los pacientes con
enfermedad hepática preexistente durante el tra-
tamiento.

Insuficiencia renal

A todos los pacientes con enfermedad renal se
les debe solicitar un *clearance* de creatinina de 24
horas. En pacientes que se encuentren en diálisis,
se debe administrar el tratamiento antituberculo-
so al terminar cada sesión.

La H y la R son metabolizadas por el hígado
y se eliminan por vía biliar, de modo que pueden
administrarse en las dosis e intervalos habituales
en los pacientes con insuficiencia renal grave. La
Z también es metabolizada por el hígado, pero
sus metabolitos pueden acumularse en pacientes
con insuficiencia renal avanzada (con un *clearance*
menor de 30 ml/min) o con hemodiálisis; en esos
casos, la frecuencia de la Z no debe ser diaria, si-
no trisemanal, en dosis de 25 mg/kg. El esquema
sería 2HRZ₃/6HR.

El E es excretado por el riñón, y se debe ajus-
tar la dosis según el *clearance* (con filtrado de 10-
49 ml/min: 50%-100% de la dosis; < 10 ml/min, y
hemodializados: 25%-50% de la dosis).

La S debería evitarse en pacientes con falla re-
nal, por riesgo aumentado de nefro y ototoxici-
dad. Si la S debe ser usada, la dosis es de 15 mg/
kg, 2 o 3 veces por semana, máximo de 1 gramo
por dosis, y, de ser posible, se deben controlar los
niveles séricos.

Corticoides en el tratamiento de la tuberculosis

La acción antiinflamatoria de los corticoides
puede evitar situaciones o secuelas graves, por
lo que debe recomendarse en las siguientes cir-
cunstancias:

- **Tuberculosis meníngea y pericárdica.**
- **Adenopatía que cause atelectasia o
compresión de la vía aérea, que se acompañe
de manifestaciones clínicas (disnea o
sibilancias).**
- **Derrame pleural con repercusión sobre la
función respiratoria.**
- **Forma miliar con insuficiencia respiratoria.**
- **Forma grave y tóxica con repercusión en el
estado general.**

La droga recomendada es prednisona, a razón
de 1-2 mg/kg/día (o dosis equivalente de otros
corticoides) durante 3-4 semanas, y se debe supri-
mir en forma progresiva.

Efectos adversos e interacciones medicamentosas

Si bien todas las drogas antituberculosas pue-
den originar efectos adversos y hasta el 10% de los
pacientes tratados pueden presentarlos, la mayo-
ría cumple su tratamiento sin inconvenientes se-
rios (*Tabla 5*).

Las drogas antituberculosas, frecuentemente,
presentan interacciones con otras medicaciones;
algunas de ellas pueden ser muy significativas
(*Tabla 6*).

Manejo de las reacciones adversas a los fármacos antituberculosos

Se debe realizar un seguimiento clínico con el
fin de detectar y manejar en forma oportuna los
efectos adversos a la medicación. Es necesario
descartar que las manifestaciones se deban a al-
gún cuadro intercurrente. Las reacciones adversas
a los fármacos antituberculosos pueden ser me-
nores (normalmente, no es necesario suspender
el tratamiento antituberculoso) o mayores (por lo
general, requieren la suspensión del tratamiento).

Manejo de las reacciones cutáneas

Las reacciones de hipersensibilidad, general-
mente, suelen aparecer en forma precoz, a me-
nudo, dentro de la primera fase del tratamiento.

Si el paciente presenta picazón o prurito sin
exantema y no hay otra causa evidente, se debe
tratar sintomáticamente con antihistamínicos y
humectación de la piel, y continuar con el tra-
tamiento antituberculoso observando al paciente en

forma cercana. Si desarrolla exantema cutáneo, se deben suspender todas las drogas antituberculosas y evaluar el compromiso de otros órganos, como hígado, riñón, o alteraciones hematológicas.

Una vez que la reacción se resuelva, se deben reintroducir las drogas antituberculosas de a una por vez, comenzando por la menos probable de ser la causante de la reacción (H o R) en la menor dosis y aumentando progresivamente en 3-5 días. Se debe continuar el procedimiento añadiendo una droga por vez. Si aparece una reacción luego de agregar alguna droga, se identifica su causante y no se debe continuar administrándola. De ser necesario, se debe rotar a algún régimen alternativo (se debe consultar con un experto en tuberculosis).

Si el exantema se acompaña de fiebre y compromiso sistémico, se debe internar al paciente y descartarse síndrome de reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*; DRESS, por sus siglas en inglés).

Manejo de la hepatitis inducida por drogas

Los medicamentos de primera línea que pueden causar hepatitis inducida por drogas son Z, H y R. Además, esta última puede dar ictericia asintomática sin hepatitis (colestasis).

Ante un paciente que desarrolle ictericia, acompañada de síntomas clínicos y alteraciones de laboratorio características de hepatitis durante el tratamiento, se deben suspender todos los medicamentos y descartar otras causas posibles, por ejemplo, infecciones virales.

Se pueden tolerar aumentos de transaminasas de hasta 5 veces el valor normal siempre que el paciente se mantenga asintomático, pero, en presencia de síntomas, un aumento de transaminasas de 3 veces sobre el valor normal indica que hay que suspender el tratamiento de inmediato.

Se debe controlar al paciente hasta que el hepatograma vuelva a valores normales y los síntomas se resuelvan. Una vez que esto se logre, se deben reintroducir las drogas de a una por vez, comenzando por E, luego de una semana de tolerancia reintroducir la R, después la H y, finalmente, agregar Z. Si la hepatitis ha sido grave, se puede prescindir de esta última. Si los síntomas recurrentes o hay un aumento de las transaminasas, se debe suspender la última droga introducida.

Al reintroducir los fármacos, se debe comenzar con dosis bajas, con un incremento progresivo a lo largo de los días hasta llegar a dosis plenas al

final de la semana. Se deben solicitar pruebas de la función hepática cada 3 días aproximadamente.

Existen dos situaciones en las que se debe indicar un régimen alternativo con E, S y Lfx. Una de ellas es cuando el paciente tiene una tuberculosis avanzada y no es conveniente suspender el tratamiento; la otra, cuando los síntomas y signos de hepatitis no mejoran con la suspensión de la medicación.

Se debe consultar a un experto en tuberculosis para el manejo de estos casos, así como ante situaciones que requieran regímenes alternativos.

El Programa Nacional de Control de la Tuberculosis facilita la consulta de estos casos al Comité de Expertos en Retratamiento (CONAER) a través de la siguiente dirección de correo electrónico: pncbt.ar@gmail.com.

PREVENCIÓN

En los programas de control de la tuberculosis, existen tres estrategias principales de prevención:

1. Búsqueda activa de casos y su tratamiento oportuno para reducir las fuentes de infección.
2. Vacunación con BCG para disminuir la susceptibilidad a la infección.
3. Quimioprofilaxis secundaria a todo paciente infectado con riesgo de enfermarse y quimioprofilaxis primaria a los contactos de alto riesgo expuestos a un enfermo bacilífero.

Vacuna con bacilo de Calmette-Guérin

Esta vacuna está desarrollada a base de *Mycobacterium bovis* vivo atenuado. El *M. bovis*, al igual que *M. tuberculosis*, son patógenos intracelulares y la inmunidad que desarrollan es fundamentalmente de tipo celular. El efecto de la vacuna es limitar la multiplicación de bacilos tuberculosos y su diseminación hematogena tras la infección primaria. No actúa sobre la reinfección exógena y no está comprobado su papel en la reactivación endógena. Aplicada al nacer, su mayor efecto protector se ejerce sobre las formas graves diseminadas, miliar o meníngea.

La vacuna BCG es la más difundida en el mundo. Está incorporada al Programa Ampliado de Inmunización (PAI) desde 1974. Se puede aplicar junto con otras vacunas. La duración del efecto protector no se conoce con certeza, aunque se estima que es de alrededor de 10 años.

Características de la vacuna

La vacuna BCG es una preparación liofilizada, constituida por bacterias vivas obtenidas de

un cultivo de bacilos bovinos atenuados (bacilo de Calmette-Guérin). Esta cepa tiene disminuida la virulencia, pero conserva la capacidad para proteger contra la tuberculosis, crear sensibilidad a la tuberculina y dejar cicatriz en la mayoría de los vacunados.

Se presenta liofilizada en frasco-ampolla de 10, 20 o más dosis y ampollas de 1 a 2 ml o más; se debe reconstituir con la cantidad de diluyente indicada por el laboratorio productor. Una vez reconstituida, debe ser utilizada dentro de las 8 horas, es decir, en la jornada de trabajo.

La potencia de la vacuna depende de la cepa utilizada, de la dosis y de la correcta conservación y manejo. Se requiere un sistema de refrigeración y vigilancia permanente de la temperatura hasta su uso, antes de que expire la fecha de vencimiento. No se debe exponer la vacuna a la acción de la luz solar ni otra fuente de rayos ultravioleta. Actualmente, el método de preparación está estandarizado; la OMS es la responsable del control de la calidad de la vacuna.

Técnica de aplicación

La dosis por aplicar es de 0,1 ml en todas las edades, en inyección intradérmica, un centímetro por debajo de la inserción inferior del músculo deltoides, en la línea media de la cara externa del brazo (en la unión del tercio superior con el tercio medio). Debe producir una pápula aplanada, pálida, de bordes netos y aspecto de "cáscara de naranja". Se usará solamente alcohol como antiséptico.

Evolución de la lesión vaccinal

La pápula desaparece rápidamente. A las dos o tres semanas, se desarrolla un nódulo, que llega a su máximo tamaño (10 mm) hacia la cuarta semana, y aparece una costra, que se desprende y deja una pequeña úlcera. Esta puede supurar hasta dos o tres meses, luego de los cuales queda una cicatriz plana, blanquecina, ligeramente deprimida, de 4 a 7 mm de diámetro. No se aplicarán antisépticos o apósitos en la zona. Un 5%-10% de los vacunados no presentan cicatriz y esto no indica que hay que revacunar al paciente si existe certificación de colocación de la vacuna.

Esquema de vacunación

La vacunación inicial se efectuará en todo recién nacido con peso de nacimiento de 2000 g o más antes de salir de la maternidad.

No hay evidencia de que la revacunación con BCG aporte protección adicional.

Los niños de 1 mes de vida a 6 años que no hubieran sido vacunados con BCG al nacer (sin cicatriz y/o registro de vacunación) se vacunarán una vez descartada la tuberculosis, siempre que no presenten alteraciones inmunológicas.

Niños infectados por virus de inmunodeficiencia humana

La BCG está contraindicada en los pacientes infectados por VIH debido a la mayor frecuencia de efectos adversos locales y de diseminación en esta población. La eventual ventaja de prevención de una forma grave de tuberculosis no compensa el riesgo de eventos adversos graves, aun en niños con VIH asintomáticos.

En el niño expuesto perinatalmente al VIH, para la aplicación de la vacuna BCG, se debe considerar lo siguiente:

- Las intervenciones realizadas para la prevención de la transmisión vertical, con riesgo menor del 2% con profilaxis efectiva.
- El riesgo de infección por *M. tuberculosis* (epidemiología local).
- La accesibilidad a los métodos de diagnóstico para la infección por VIH.
- La posibilidad de seguimiento clínico y de laboratorio.

Los niños con dos estudios virológicos negativos (uno de los cuales se haya realizado después del primer mes de vida) pueden recibir la vacuna BCG si no fueron alimentados a pecho. Si no se dispone de metodología para realizar la evaluación en los primeros meses de vida, se considerará la vacunación teniendo en cuenta los riesgos y beneficios.

Los niños VIH positivos que hubiesen recibido la vacuna BCG al nacer deben ser seguidos en forma estrecha para poder identificar y tratar precozmente cualquier complicación relacionada con dicha vacuna.

Complicaciones

Las reacciones locales, úlcera mayor de 8 mm y/o persistencia superior a los 4 meses, adenopatías axilares, supraclaviculares y/o cervical del mismo lado de la vacunación, no suelen ser consideradas como complicaciones.

Las complicaciones sistémicas y las asociadas a inmunodeficiencias deben recibir tratamiento. La osteítis ha sido descrita en algunos países en relación con la cepa, la virulencia y la dosis de la vacuna. Aunque, excepcionalmente, se han descrito diseminaciones vaccinales generalizadas y meningitis por BCG en inmunocompetentes, esto ha ocurrido, sobre todo, en inmunocomprometidos.

Se debe evaluar la inmunidad del individuo (serología para VIH, criterios de sospecha de inmunodeficiencia primaria) ante la aparición de complicaciones de la vacunación con BCG: abscesación, fístula persistente, linfadenitis supuradas, osteítis u osteomielitis, diseminación, reactivación de la lesión inicial. Si, en dichas situaciones, se comprueba la inmunodeficiencia, el paciente debe recibir tratamiento con drogas antituberculosas (excepto pirazinamida, a la que el *M. bovis* es resistente), además del tratamiento de la enfermedad de base, por lo que se sugiere la consulta con el especialista.

Contraindicaciones

- Inmunodepresión primaria o secundaria (inmunodeficiencias congénitas, linfomas, leucemias, neoplasias generalizadas, VIH positivos).
- Enfermedades con grave compromiso del estado general.
- Afecciones generalizadas de la piel.
- Enfermedades infecciosas agudas en curso (especialmente, sarampión y varicela).
- Tratamiento prolongado con esteroides o drogas inmunosupresoras.

Las afecciones leves, como el resfrío común, no constituyen una contraindicación.

Quimioprofilaxis

Es la administración de medicamentos antituberculosos a pacientes vírgenes de infección tuberculosa, con el objeto de evitar la aparición de la enfermedad (quimioprofilaxis primaria) o el desarrollo de la enfermedad en infectados, a partir de una infección hasta entonces latente (quimioprofilaxis secundaria).

Quimioprofilaxis primaria

Se debe realizar a todo niño con prueba tuberculínica negativa, asintomático y cuya radiografía de tórax sea normal, que se encuentre en contacto con un enfermo contagiante.

Se emplea isoniacida a razón de 10 mg/kg/día (máximo de 300 mg/día) en una toma diaria. Al mismo tiempo, se debe realizar el estudio de foco a todos los convivientes. Se efectuará un control mensual clínico y se repetirá el estudio tuberculínico y radiológico a los tres meses para cerciorarse de que el niño no se hallaba en el período prealérgico. La profilaxis se mantendrá 6 meses en los menores de 5 años.

En los niños de 5 a 15 años tuberculino negativos, asintomáticos, contactos de enfermos baci-

líferos, se puede suspender la quimioprofilaxis luego de descartar viraje tuberculínico, en el control del 3.º mes de iniciada la quimioprofilaxis, si ha cesado su exposición por más de dos meses y si se ha completado el estudio de contactos y no hay otros enfermos bacilíferos (Tabla 7).

Se debe recordar que, si el paciente no fue vacunado previamente, deberán recibir vacuna BCG los menores de 6 años, luego de finalizar la quimioprofilaxis.

Quimioprofilaxis secundaria

Es la conducta frente a la primoinfección tuberculosa, detectada por una reacción tuberculínica positiva, el viraje tuberculínico durante un período menor de 2 años o la presencia de un nódulo precoz en un paciente no vacunado con BCG previamente (aparición del nódulo antes de cumplirse 10 días desde la inoculación).

Se realiza con 10 mg/kg/día de isoniacida (máximo de 300 mg/día) durante 6 meses.

Quimioprofilaxis en el virus de la inmunodeficiencia humana

La identificación de la infección con *M. tuberculosis* puede ser dificultosa en los infectados por VIH, ya que muy pocos responden a la prueba tuberculínica y los cambios radiológicos no son típicos. En pacientes VIH positivos en contacto con un enfermo de tuberculosis contagiante y habiendo descartado enfermedad tuberculosa, se hará profilaxis con isoniacida por 9 meses.

Quimioprofilaxis en la tuberculosis resistente

Si se debe efectuar quimioprofilaxis a un paciente expuesto a una fuente infectante con bacilos resistentes a isoniacida, se emplean 10 mg/kg/día de rifampicina (máximo de 600 mg) durante 4 meses.

En caso de contacto con tuberculosis multirresistente, no se ha demostrado, hasta el momento, la eficacia de ningún esquema preventivo, por lo que debe efectuarse un seguimiento clínico, radiológico y bacteriológico estrecho durante, por lo menos, dos años. En los contactos de mayor riesgo de progresión a la enfermedad (niños menores de 5 años, VIH positivos y desnutridos graves), se debe consultar con un especialista.

Otras situaciones especiales

Los pacientes con falla renal crónica que reciben hemodiálisis presentan un riesgo de desarrollar tuberculosis activa de 10 a 25 veces mayor que

la población general, y los que padecen diabetes mellitus, de 2 a 4 veces mayor.

Otras condiciones clínicas con riesgo aumentado incluyen desnutrición, inmunodepresión, trasplante, miastenia gravis, enfermedades reumáticas, neoplasias, tratamientos con inmunomoduladores. En todos los casos, se realizará una investigación exhaustiva del medio para descartar la fuente infectante, a la vez que se efectuará una prueba tuberculínica, una radiografía de tórax y una baciloscopia. Se procederá a iniciar quimioprofilaxis o tratamiento, según corresponda.

ESTUDIO DE CONTACTOS

Los objetivos del estudio de contactos son los siguientes:

- Identificar a las personas que estuvieron expuestas al bacilo de la tuberculosis.
- Diagnosticar si han desarrollado una tuberculosis activa o tienen una infección tuberculosa.
- Tratar en forma precoz a los enfermos que han desarrollado una tuberculosis activa.
- Tratar a los portadores de infección latente luego de descartar tuberculosis activa.
- Reconstruir la cadena de transmisión de la infección tuberculosa para identificar el caso fuente.
- Cortar la cadena de transmisión.

Las personas que han estado en contacto con un paciente cuya enfermedad tiene localización laríngea y/o pulmonar con baciloscopia positiva (enfermo bacilífero) o presentan lesiones extensas o cavidades tienen mayor riesgo de tener una infección tuberculosa latente y, eventualmente, desarrollar la enfermedad. Una infección reciente tiene una probabilidad diez veces mayor de desarrollar tuberculosis que una antigua.

Por el contrario, los pacientes con lesiones pulmonares con baciloscopia negativa, los casos que no se confirman por bacteriología y los que presentan localizaciones extrapulmonares (excepto la laríngea) tienen un potencial infectante significativamente menor. Esto NO significa que los contactos de estos grupos de pacientes no deban ser estudiados porque, en estas situaciones, el caso contagiante puede surgir del estudio de contactos.

Categoría de contactos

Contactos íntimos: Son las personas que pernoctan bajo el mismo techo de un enfermo con diagnóstico de tuberculosis o aquellas que tienen un contacto diario con el enfermo igual a 6 horas

o mayor. Este grupo tiene mayor riesgo de infectarse y de desarrollar una tuberculosis activa.

Contactos frecuentes: Son las personas que tienen un contacto diario menor de 6 horas con un enfermo con diagnóstico de tuberculosis. Generalmente, son aquellos que no conviven, pero tienen una relación con el paciente de tipo personal, escolar, laboral o de otra índole, que favorece la transmisión de la infección tuberculosa.

Contactos esporádicos u ocasionales: Son las personas que tienen contacto con un enfermo con diagnóstico de tuberculosis, pero no en forma diaria.

Acciones por seguir para el estudio de contactos:

1. Evaluar y clasificar el caso índice: resultados de bacteriología, características radiológicas de la enfermedad, síntomas, tiempo de evolución, tipo de relación con los contactos, antecedentes de tratamiento antituberculoso y factores de riesgo asociados.
2. Selección y censado de los contactos: se debe comenzar siempre el estudio por los contactos íntimos. Cuando entre ellos se haya detectado algún caso, o bien un número elevado de infectados o conversores a la tuberculina, se pasará a hacer el estudio de los contactos frecuentes y, sobre la base de los resultados de esos estudios, se decidirá si se estudian o no los contactos ocasionales.
3. Diagnóstico de infección o enfermedad: se estudiarán los contactos mediante examen físico, prueba tuberculínica, radiografía de tórax y examen microbiológico de esputo a los sintomáticos respiratorios ("sintomático respiratorio" es la persona que presenta tos y expectoración por más de 2 semanas).
4. Conducta terapéutica: se indicará quimioprofilaxis (*Tabla 7*) o tratamiento según corresponda a cada caso.
5. Seguimiento: control clínico para descartar la enfermedad ante la aparición de síntomas.

SITUACIONES ESPECIALES

Virus de la inmunodeficiencia humana/sida

Los individuos infectados por tuberculosis que se infectan por VIH presentan un mayor riesgo de desarrollar tuberculosis activa (10% por año). Además, los sujetos infectados por VIH que se infectan por *Mycobacterium tuberculosis* también presentan un mayor riesgo de desarrollar tuberculosis activa (que alcanza, aproximadamente, al

40% de los infectados). Además, se produce en forma más rápida y con mayor mortalidad que en los inmunocompetentes.

Debido a la interacción entre ambas enfermedades, **se debe descartar la coinfección con VIH en todo paciente con diagnóstico de tuberculosis** e investigar exhaustivamente la presencia de tuberculosis en todo niño con infección por VIH.

Las manifestaciones clínicas y radiológicas de los pacientes coinfectados con VIH pueden ser similares a las de los niños inmunocompetentes, en especial, si la tuberculosis antecede al inmunocompromiso.

En pacientes con déficit inmunológico grave, la tuberculosis puede presentarse como formas atípicas, con infiltrados pulmonares difusos o con compromiso extrapulmonar de varios órganos.

Los signos y síntomas de tuberculosis son inespecíficos y no se distinguen clínicamente de las enfermedades debidas a otras etiologías.

Es frecuente que estos pacientes no presenten reactividad tuberculínica, por lo que es necesario un alto índice de sospecha para diagnosticar correctamente la tuberculosis en este grupo.

Deberán obtenerse muestras para cultivo, tipificación y antibiograma de todos los niños infectados por VIH con sospecha de tuberculosis. Es necesario descartar las infecciones por micobacterias no tuberculosas y determinar la sensibilidad a las drogas antituberculosas de la cepa infectante, ya que se ha comunicado un mayor índice de farmacoresistencia en la población con VIH. Es importante pesquisar exhaustivamente los antecedentes del foco de contagio bacilífero para adecuar el régimen terapéutico inicial según su sensibilidad hasta tener la información bacteriológica del niño.

El esquema de tratamiento debe incluir cuatro drogas iniciales durante los 2 primeros meses. La duración total del tratamiento es de 12 meses, y debe realizarse un estricto monitoreo de los efectos adversos a los medicamentos, especialmente de la función hepática.

El inicio del tratamiento antirretroviral es una prioridad, especialmente en presencia de enfermedad avanzada, debido a que el grado de inmunosupresión en los pacientes coinfectados con tuberculosis y VIH aumenta la mortalidad. Se deben tener en cuenta las interacciones medicamentosas, la toxicidad y el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune, por lo que se recomienda que el manejo de estos niños siempre se consulte con especialistas.

Tuberculosis farmacoresistente

La resistencia del *M. tuberculosis* a las drogas que se utilizan en el tratamiento de la enfermedad es un problema en aumento.

El *M. tuberculosis* tiene mutaciones espontáneas con una frecuencia predecible en los cromosomas, que le confieren resistencia a los agentes antimicrobianos. Estas mutaciones no están vinculadas al uso de medicamentos, sino que son espontáneas y previas a ellos. Esta proporción de mutantes "espontáneamente" resistentes (resistencia natural) varía entre 1 en 10^5 y 1 en 10^8 para las drogas principales (isoniacida, estreptomycin, rifampicina, etambutol, pirazinamida). Cuando se administra monoterapia (una sola droga útil), se selecciona la población bacilar: mueren los bacilos sensibles y se siguen reproduciendo los resistentes. Así, se logran cepas resistentes *in vivo* (resistencia secundaria o adquirida), que luego se transmiten de uno a otro individuo.

Si bien es poco probable que se indique un solo medicamento frente a un caso de tuberculosis, se pueden indicar dos desconociendo que los bacilos que el paciente alberga ya son resistentes a uno de ellos. Esto es lo que se denomina "monoterapia encubierta". Si el paciente, por cuenta propia, elige los medicamentos que toma, de la misma manera, selecciona mutantes bacilares resistentes en sus lesiones.

En nuestro país, los aislamientos de *M. tuberculosis* resistentes en niños comenzaron en la segunda mitad de la década de los noventa, coincidentemente con el incremento de resistencia en la población adulta.

Resistencia bacteriana múltiple o multiresistencia

Es aquella cepa de *M. tuberculosis* que presenta resistencia a las dos drogas de primera línea más efectivas: isoniacida y rifampicina, acompañada o no de resistencia a otras drogas antituberculosas. Si la resistencia bacteriana es a una de ellas (aunque existan otros medicamentos comprometidos), pero se conserva la sensibilidad a la otra, sea esta isoniacida o rifampicina, es preferible seguir denominándola polirresistencia bacteriana.

Algunas cepas de *M. tuberculosis* con resistencia a fármacos que se han aislado en los últimos años presentan un patrón de resistencia aún mayor, por lo que se denomina tuberculosis extensamente resistente (XDR) a la enfermedad causada por bacilos multiresistentes con resistencia a quinolonas e inyectables.

Se debe sospechar tuberculosis con farmacoresistencia en los siguientes casos:

- Niño que empeora o persiste con baciloscopías

positivas al finalizar la fase inicial, a pesar de estar bajo un tratamiento adecuado y supervisado (se deben descartar otros diagnósticos diferenciales y comorbilidades).

- Niño con antecedente de tratamientos irregulares, no supervisados, abandonos o con mala adherencia.
- Niño en contacto con un adulto con tuberculosis con resistencia a fármacos conocida.
- Procedencia de una comunidad con elevadas tasas de tuberculosis farmacorresistente.
- Contacto con un caso de tuberculosis con lo siguiente:
- Fracaso terapéutico (baciloscopías positivas luego de 4 meses de tratamiento supervisado).
- Retratamiento.
- Caso crónico (tuberculosis a pesar de 2 tratamientos previos).
- Poca adherencia al tratamiento.

Las pruebas de sensibilidad a fármacos deben solicitarse sistemáticamente en todos estos casos y se debe informar al laboratorio la sospecha de resistencia. Estas pruebas deben realizarse en laboratorios de referencia sometidos a controles de calidad.

Es difícil tratar la tuberculosis farmacorresistente debido a la complejidad de los regímenes medicamentosos necesarios, la mayor incidencia de reacciones adversas que generan las drogas de segunda línea y los altos costos de la medicación. Los esquemas terapéuticos deben ajustarse individualmente al patrón de resistencia bacteriana observada en el niño o en el foco de contagio, adaptando la dosis de cada fármaco al peso del paciente y respetando el intervalo de administración de cada medicamento (*Tabla 8*). En todos los casos, estos pacientes deben ser consultados o referidos a centros que cuenten con un apropiado equipamiento para el aislamiento microbiológico, el suministro de medicamentos específicos, los profesionales entrenados en el monitoreo de efectos adversos de las drogas de segunda línea, el seguimiento estrictamente supervisado y el tratamiento observado de manera directa.

Se puede remitir la consulta al CONAER del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis, a través de la siguiente dirección de correo electrónico: pncfb.ar@gmail.com.

ANEXO 1: BIOSEGURIDAD

Al *Mycobacterium tuberculosis* le corresponde el nivel 3 en la clasificación de peligrosidad (microorganismos que pueden causar la muerte o los de riesgo moderado, pero con los cuales los procedimientos de trabajo –aerosoles– incluyen alto riesgo de infección). El bacilo se transmite mediante partículas en suspensión en el aire o núcleos de gotitas, que se generan cuando las personas bacilíferas tosen, expectoran, estornudan, cantan y/o hablan. También se producen cuando se manipula material infeccioso en los laboratorios, quirófanos o salas de autopsias.

La transmisión de la tuberculosis en los establecimientos de salud es un problema que obliga a planificar acciones concretas para su prevención y control. Está demostrado que la tasa de tuberculosis en estas instituciones puede llegar a ser de 10 a 50 veces superior a la de la población general.

Habitualmente, el riesgo de infección está condicionado por el tiempo de contacto, la carga bacilar y las condiciones ambientales (a menor dimensión y ventilación del ambiente, mayor posibilidad de infección).

Condiciones medioambientales que disminuyen el riesgo de transmisión

Áreas comunes

La ventilación apropiada es una de las medidas más efectivas para reducir la transmisión de la tuberculosis. El sol es una fuente natural y económica de rayos ultravioleta.

Debe priorizarse la atención rápida del paciente, ya que el menor tiempo de permanencia disminuye la cantidad de aerosoles producidos por sus tos. La sala de toma de muestras y la central de tratamiento deben estar separadas de la sala de espera y deben contar con ventilación (ventanas amplias al exterior).

En los enfermos sospechosos de padecer tuberculosis, deben evitarse, en lo posible, las nebulizaciones. De ser necesarias, se harán en la sala de toma de muestras o en otra cuyas condiciones de ventilación sean similares. Las máscaras u otro material utilizado deben sumergirse en hipoclorito por 1 hora y luego lavarse con detergente y abundante agua.

A menudo, se considera que la mayoría de los niños no contagian la tuberculosis; sin embargo, existe un alto riesgo de enfermedad tuberculosa insospechada y sin tratar entre los adultos que acompañan o visitan a estos niños.

No se debe internar a un paciente bacilífero a

menos que sea estrictamente necesario. En este caso, deberá ser aislado del resto hasta la negativización de la baciloscopía. Los pacientes VIH positivos con tuberculosis confirmada o presunción clínica de tuberculosis deben permanecer en la sala de aislamiento mientras estén internados. Los pacientes con riesgo de multirresistencia (antecedente de tratamientos irregulares, mala evolución o contactos con multirresistentes) deberán permanecer en salas de aislamiento, aun cuando su baciloscopía de diagnóstico sea negativa.

Si un paciente bacilífero debe ser trasladado dentro del hospital, tiene que utilizar barbijo tipo quirúrgico (mascarillas o protectores bucales).

Salas de internación común

Deben tener ventilación con buen flujo de aire, con ventanas al exterior. No se debe nebulizar ni efectuar maniobras similares que creen aerosoles.

Salas de aislamiento

Deben contar con ventilación, buen flujo de aire y ventanas amplias al exterior. Si no se dispone de estas, se pueden utilizar extractores de aire, que deben ubicarse en la pared opuesta a cualquier entrada de aire y cerca del techo. Se recomiendan extractores con filtros HEPA que produzcan entre 6 y 10 cambios de aire por hora. Las puertas deben permanecer cerradas para evitar corrientes de aire.

Salas de nebulización o fibrobroncoscopia

Deben ser ventiladas después de su uso o expuestas a luz ultravioleta. El material utilizado debe ser esterilizado convenientemente.

Quirófanos y salas de autopsias

Deben ser desinfectados con hipoclorito, luz ultravioleta o ambos.

Laboratorio

Se deberán manipular las muestras evitando la formación de aerosoles y de acuerdo con las normas generales de bioseguridad 3 en laboratorios.

Áreas de diagnóstico microbiológico

Toda manipulación de material potencialmente infeccioso debe ser realizada en áreas alejadas de la circulación general. No se deben utilizar ventiladores ni acondicionadores de aire que generen flujos de aire mientras se está trabajando con material infeccioso. Se debe trabajar en áreas con pisos y paredes lavables, limpiarlos diariamente con agua con lavandina al 10%. No se debe

barrer en seco, encerar ni utilizar plumeros para la limpieza. No hay que tener, en el área de trabajo, elementos innecesarios ni sacar de ella libros de registro o elementos allí utilizados. Se debe usar siempre máscara y guardapolvo de mangas largas y cerrado, y no sacarlo del centro de salud, donde debe ser desinfectado y lavado (con agua caliente y enjuague con agregado de lavandina). Todo material utilizado en la zona debe descartarse adecuadamente antes de abandonarla. Al finalizar la jornada, se efectuará una desinfección con hipoclorito o desinfectante adecuado; de ser posible, se debe utilizar, además, luz ultravioleta. Se deben limpiar los pisos, las paredes y las mesadas con un trapo humedecido con hipoclorito al 10%.

Los hospitales o servicios especializados son clasificados de *muy alto riesgo*, por lo que deben redoblar el cumplimiento de las medidas de bioseguridad.

Protección del personal de salud

El personal de salud con enfermedades o tratamientos inmunosupresores o diabéticos no deben trabajar en contacto con pacientes bacilíferos o en áreas de riesgo.

Se deberá efectuar una evaluación médica clínica anual sistemática a todo el personal expuesto. Además, se efectuará baciloscopía (cultivo, de ser posible) y radiología cuando tengan síntomas respiratorios.

Los que trabajen en salas de aislamiento, o expuestos a pacientes contagiantes o que manipulen muestras de pacientes bacilíferos, deben utilizar barbijos tipo N-95 o HEPA.

El fenol es el desinfectante de elección en la tuberculosis; sin embargo, debe tenerse en cuen-

ta que se absorbe por la piel y puede causar problemas renales con el tiempo. Además, es un tóxico ambiental, por lo que se debe utilizar con moderación.

Toda institución deberá contar con instrucciones escritas y difundidas sobre el manejo de pacientes con tuberculosis y sus muestras biológicas. En cada sección, deben estar expuestas las normas básicas de bioseguridad específicas del área. Se deberá efectuar un registro de accidentes que pudieran poner en riesgo al personal y un seguimiento de ellos por control clínico, radiológico y bacteriológico.

Precauciones para la toma, la conservación y el traslado de las muestras

En lo posible, las muestras deben ser recolectadas al aire libre o en un lugar bien ventilado hacia el exterior y con puertas cerradas hacia áreas de circulación de público. Para el transporte, se deben acomodar los envases en una caja rígida, resistente, impermeable, con cierre hermético y divisiones interiores, y ubicarla en otra caja sin divisiones de tamaño ligeramente mayor, rellorando los espacios vacíos para evitar movimientos. Es conveniente utilizar una doble envoltura de las muestras con polietileno.

Medidas para el control de la tuberculosis en la comunidad

Se debe educar a la comunidad sobre la prevención y el control de la tuberculosis. Transmitir los conceptos en forma clara y sin estigmatizar al paciente o su familia favorecerá el cumplimiento de las medidas de aislamiento y la adherencia al tratamiento.

ANEXO 2: DEFINICIONES OPERATIVAS

- **Caso de tuberculosis:** paciente al que se le ha diagnosticado la enfermedad y se ha decidido tratarlo con un esquema completo de tratamiento antituberculoso.
- **Caso índice:** es la persona que cumple con la definición de caso de tuberculosis, a partir del cual se origina el estudio de contactos. Es el primer caso que llama la atención del investigador y origina una serie de acciones necesarias para conocer un foco de infección.
- **Caso fuente:** es la persona que ha transmitido la tuberculosis a otra. No siempre el caso índice es el caso fuente. A veces, este se identifica al estudiar los contactos del caso índice.
- **Contactos:** son las personas que comparten temporalmente un espacio común con un caso índice de tuberculosis, cualquiera sea la localización de la enfermedad (pulmonar o extrapulmonar) y con o sin confirmación bacteriológica.

Definiciones de casos para su notificación al Programa de Control de la Tuberculosis

- **Casos nuevos:** son aquellos que no han recibido previamente tratamiento contra la tuberculosis o lo han recibido por menos de un mes (sin importar si la baciloscopia o el cultivo eran positivos o no).
- **Casos previamente tratados:** son aquellos pacientes que han recibido tratamiento contra la tuberculosis anteriormente, por más de un mes, y son diagnosticados de nuevo como enfermos de tuberculosis activa. El riesgo de que sean portadores de cepas con farmacorresistencia es mayor que en los casos nuevos.
- Dentro de los casos previamente tratados, existen 4 grupos:
 - **Recaída:** paciente con tuberculosis en cualquiera de sus formas, quien, en el pasado, ha sido notificado con tratamiento completo o curado por un médico y ha vuelto con baciloscopia y/o cultivo de esputo positivo.
 - **Abandono:** paciente que realizó el tratamiento por más de un mes y lo retoma luego de haberlo interrumpido por dos meses consecutivos o más, con baciloscopia de esputo positiva o negativa, y que clínica y radiológicamente tiene evidencia de tuberculosis activa.
 - **Fracaso:** paciente en tratamiento que presenta bacteriología positiva (baciloscopia y/o cultivo de esputo) al final del cuarto mes de haber iniciado un primer tratamiento.
 - **Fracaso operativo:** cuando el tratamiento no es supervisado.
 - **Fracaso terapéutico:** bajo tratamiento directamente observado.

SINOPSIS

CUÁNDO SOSPECHAR TUBERCULOSIS

- En todo niño en contacto con un foco tuberculoso.
- En pacientes con cuadro compatible con síndrome de impregnación: pérdida de peso, síndrome febril prolongado, disminución del apetito, sudoración nocturna, astenia, hemoptisis.
- En pacientes con cuadro respiratorio persistente sin respuesta a tratamientos previos, radiología sugestiva de tuberculosis o ambos.
- Con eritema nodoso, conjuntivitis flictenular.
- En pacientes inmunodeprimidos o VIH positivos.
- Con PPD positiva.

CÓMO CONFIRMAR LA SOSPECHA DE TUBERCULOSIS

En la mayoría de los casos, el diagnóstico es difícil de confirmar y se basa en una fuerte sospecha, cuyo antecedente de contacto es el elemento de mayor importancia.

De certeza: identificación del bacilo. Caso de tuberculosis confirmado bacteriológicamente.

- Baciloscopia y/o cultivo: de esputo, lavado gástrico, líquido pleural, aspirado bronquial, lavado broncoalveolar, LCR, líquido ascítico, orina, punciones o biopsias tisulares.

De sospecha o fuerte presunción:

- Viraje tuberculínico o PPD positiva y signo-sintomatología y/o radiología compatible con tuberculosis.
- Anatomía patológica con granulomas con necrosis caseosa (biopsia pleural u otros tejidos).

CÓMO CURAR AL PACIENTE CON TUBERCULOSIS

- Se debe determinar la forma clínica:
 - Infectado: PPD positiva, asintomático, radiografía de tórax normal.
 - Forma moderada o común: PPD positiva,

asintomático o no, radiografía de tórax patológica (complejo primario).

- Forma grave: PPD positiva o negativa, con signos y síntomas de tuberculosis, radiografía de tórax patológica (miliar, broncogénica, cavitaria, fístulas o perforaciones). Tuberculosis extrapulmonar (menígea, osteoarticular, diseminada, renal, abdominal, empiema). Comorbilidades: diabetes, VIH, inmunodeficiencias.
- Se debe elegir la conducta (tratamiento o quimioprofilaxis).
- Se debe implementar la modalidad de tratamiento y su seguimiento.

Modalidades

TDO: es el ideal.

- Tratamiento autoadministrado, supervisado por el familiar a cargo.

Controles:

- Clínico: mensual.
- Radiológico: al inicio, a los 2 meses y al finalizar el tratamiento.
- Se debe corroborar la negativización del foco de infección.
- Se debe supervisar o controlar el correcto cumplimiento del tratamiento.
- Se debe favorecer la adherencia.

CÓMO CONTROLAR EL FOCO DE INFECCIÓN

- Se deben evaluar los contactos:
 - Identificación de cada uno de los convivientes y otros contactos.
 - Evaluación clínica, PPD y radiografía de tórax a todos los niños.
 - Evaluación clínica, radiografía de tórax a los adultos.
 - Baciloscopia a los adolescentes y adultos sintomáticos respiratorios (tos y expectoración de 15 o más días de evolución).
- Se debe controlar la vacunación BCG:
 - Controlar la constancia de vacunación.
 - Verificar la existencia de la cicatriz de BCG.
 - Vacunar con BCG cuando corresponda.
- Se debe indicar quimioprofilaxis:
 - A niños no enfermos en contacto con un ca-

so de tuberculosis contagiante.

- Isoniacida: 10 mg/kg/día (7-15 mg/kg/día, máximo de 300 mg).

CÓMO NOTIFICAR

LOS CASOS DE TUBERCULOSIS

- Se debe completar y remitir la planilla de notificación (es una enfermedad de denuncia obligatoria) de los pacientes enfermos. Los infectados no se notifican, pues no son enfermos.

QUÉ INFORMACIÓN SE DEBE DAR AL PACIENTE Y A SU FAMILIA

- Qué es la tuberculosis.
- Formas de contagio y cadena de transmisión.
- Enfermedad curable.
- Tratamiento de varios meses y constante.
- Concepto de resistencia (implicancia clínica y prevención).
- Medidas higiénico-dietéticas.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Abbate E, Ballester D, Barrera L, Brian MC, et al. Consenso Argentino de Tuberculosis. *Rev Arg Med Resp* 2009;9:61-99.
- Azzopardi P, Bennett CM, Graham SM, Duke T. Bacille Calmette-Guérin vaccine-related disease in HIV-infected children: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13(11):1331-44.
- Bonifachich E, Chort M, Astigarraga A, Diaz N, et al. Protective effect of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination in children with extra-pulmonary tuberculosis, but not the pulmonary disease. A case-control study in Rosario, Argentina. *Vaccine* 2006;24: 2894-99.
- Bossio JC, Arias SJ, Fernández HR. Tuberculosis en Argentina: desigualdad social y de género. *Salud colectiva* 2012;8 (Supl 1):S77-91.
- Cuevas LE, Browning R, Bossuyt P, Casenghi M, et al. Evaluation of Tuberculosis Diagnostics in Children: 2. Methodological Issues for Conducting and Reporting Research Evaluations of Tuberculosis Diagnostics for Intrathoracic Tuberculosis in Children. Consensus From an Expert Panel. *J Infect Dis* 2012;205 (Suppl 2):S209-15.
- Farga V, Caminero JA. Tuberculosis. 3ra. Ed. Santiago de Chile: Mediterráneo. 2011.
- Feja K, Saiman L. Tuberculosis in children. *Clin Chest Med* 2005;26:295-312.
- Graham SM, Ahmed T, Amanullah F, Browning R, et al. Evaluation of Tuberculosis Diagnostics in Children: 1. Proposed Clinical Case Definitions for Classification of Intrathoracic Tuberculosis Disease. Consensus From an Expert Panel. *J Infect Dis* 2012;205 (Suppl 2):S199-208.
- Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) Dr. Emilio Coni. Notificación de Casos de Tuberculosis en la República Argentina Período 1980-2012. Disponible en: http://www.anlis.gov.ar/iner/wp-content/uploads/2014/03/NotificaciónTB_2012_web.pdf
- Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, et al. Childhood Pulmonary Tuberculosis Old Wisdom and New Challenges. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1078-90.
- Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselting AC, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(4):392-402.
- Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselting AC, et al. The clinical epidemiology of childhood pulmonary tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8(3):278-85.
- Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Starke JR, et al. A proposed radiological classification of childhood intra-thoracic tuberculosis. *Pediatr Radiol* 2004;34: 886-94.
- Ministerio de Salud, Organización Panamericana de la Salud, Sociedad Argentina de Pediatría, UNICEF. Atención integral de niños, niñas y adolescentes con VIH. 2012. Disponible en: http://www.sap.org.ar/docs/NNA_VIH_Web.pdf.
- Mittal H, Das S, Faridi MMA. Management of newborn infant born to mother suffering from tuberculosis: Current recommendations & gaps in knowledge. *Indian J Med Res* 2014;140:32-39.
- Moreno Pérez D, Andrés Martín A, Altet Gómez N, Baquero-Artigao F, et al. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. *An Pediatr (Barc)* 2010; 73(3):143.e1-143.e14.
- Organización Panamericana de la Salud. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Normas y Guía Técnica. Parte I Baciloscopía. 2008. Disponible en: <http://www1.paho.org/Spanish/AD/DPC/CD/tb-labs-bacilos-copia.pdf>.

- Perez Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in Children. *N Engl J Med* 2012;367:348-61.
- Programa Nacional de Control de la Tuberculosis: Normas Técnicas. 2013. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000278cnt-normas-tecnicas-2013-tuberculosis.pdf>.
- Seddon JA, Furin JJ, Gale M, Del Castillo Barrientos H, et al. Caring for Children with Drug-Resistant Tuberculosis Practice-based Recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186: 953-64.
- Seddon JA, Hesselning AC, Godfrey-Faussett P, Fielding K, et al. Risk factors for infection and disease in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis* 2013;13:392.
- Seddon JA, Perez-Velez CM, Schaaf HS, Furin JJ, et al. Consensus Statement on Research Definitions for Drug-Resistant Tuberculosis in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2013;2:100-09.
- Singh M, Mynak ML, Kumar L, Mathew JL, et al. Prevalence and risk factors for transmission of infection among children in household contact with adults having pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child* 2005;90:624-28.
- Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Neumología y Comité Nacional de Infectología. Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil. *Arch Argent Pediatr* 2002; 100(2):159-78.
- Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Neumología y Comité Nacional de Infectología. Tuberculosis infantil. Modificaciones a los criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil. *Arch Argent Pediatr* 2007;105(1):54-5.
- Starke JR. Tuberculosis in children. *Semin Respir Crit Care Med* 2004; 25(3):353-64.
- TB CARE I. International Standards for Tuberculosis Care, Edition 3. TB CARE I, The Hague, 2014. Disponible en: <http://www.tbcare1.org/publications>.
- Whittaker E, Kampmann B. Perinatal tuberculosis: new challenges in the diagnosis and treatment of tuberculosis in infants and the newborn. *Early Human Development* 2008;84(12):795-99.
- World Health Organization. Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. 2010. (WHO/HTM/TB/2010.13).
- World Health Organization. Safety of BCG vaccine in HIV infected infants. *Weekly epidemiol record* 2007; 82(3):17-24.
- World Health Organization. Use of BCG vaccine in HIV infected infants. *Weekly epidemiol record* 2010; 85(5):32-33.
- World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva. 2006. (WHO/HTM/ TB/2006.371).
- World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd ed. Geneva. 2014. (WHO/HTM/TB/2014.03).
- World Health Organization. Ethambutol efficacy and toxicity: literature review and recommendations for daily and intermittent dosage in children. Geneva. 2006. (WHO/HTM/ TB/2006.365).
- World Health Organization Roadmap for Childhood Tuberculosis. Geneva 2013. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/89506/1/9789241506137_eng.pdf.
- Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, et al. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet* 2005; 365:130-4.

TABLAS

TABLA 1. Método estandarizado para informar las baciloscopías (Organización Panamericana de la Salud)

Informe de baciloscopía	
No se encuentran BAAR en 100 campos observados.	(-)
Menos de 1 BAAR por campo, en promedio, en 100 campos observados.	(+)
• Entre 1 y 10 BAAR por campo, en promedio, en 50 campos.	(++)
• Más de 10 BAAR por campo, en 20 campos observados.	(+++)

BAAR: bacilos ácido-alcohol resistentes.

TABLA 2. Tuberculosis extrapulmonar: exámenes diagnósticos según la localización

Localización	Metodología diagnóstica
Ganglionar periférica	• Biopsia o punción-aspiración con aguja fina (anatomía patológica, baciloscopía y cultivo).
Miliar (diseminada)	• Radiografía de tórax, TAC o RNM cerebral y punción lumbar (para el diagnóstico de compromiso del SNC), fondo de ojo, ecografía abdominal.
Menígea	• Punción lumbar (medición de la presión de LCR, citoquímico, baciloscopía y cultivo) y TAC o RNM cerebral.
Pleural	• Punción pleural (citoquímico, baciloscopía y cultivo, ADA), biopsia pleural.
Abdominal (por ej., peritoneal)	• Ecografía abdominal, punción-aspiración de líquido ascítico (citoquímico, baciloscopía y cultivo).
Osteoarticular	• Imágenes, punción/biopsia (anatomía patológica, baciloscopía y cultivo).
Pericárdica	• Ecocardiograma, punción pericárdica (citoquímico, baciloscopía y cultivo).

TAC: tomografía axial computada; RNM: resonancia nuclear magnética; SNC: sistema nervioso central; LCR: líquido cefalorraquídeo; ADA: adenosin deaminasa.

TABLA 3. Fármacos antituberculosos

Grupo 1	Fármacos orales de primera línea: isoniacida (H), rifampicina (R), etambutol (E), pirazinamida (Z).
Grupo 2	Inyectables: estreptomina (S), kanamicina (Km), capreomicina (Cm), amikacina (Am).
Grupo 3	Fluoroquinolonas: levofloxacina (Lfx), moxifloxacina (Mfx), ofloxacina (Ofx).
Grupo 4	Fármacos orales de segunda línea: etionamida (Eto), protionamida (Pto), cicloserina (Cs), ácido paraaminosalicílico (PAS).
Grupo 5	Medicamentos cuya efectividad es dudosa: amoxicilina/clavulánico, clofazimina, linezolid, tioacetazona, meropenem, claritromicina, altas concentraciones de H.

TABLA 4. Esquemas de tratamiento según la forma clínica

Presentación clínica	Fase intensiva	Fase de continuación
Tuberculosis moderada: <ul style="list-style-type: none"> Pulmonar con baciloscopía negativa y complejo primario no complicado. Extrapulmonar no grave: pleuresía unilateral, cutánea y ganglionar periférica única. 	2HRZ	4HR o 4H ₃ R ₃ *
Tuberculosis grave: <ul style="list-style-type: none"> Pulmonar con baciloscopías positivas. Pulmonar con baciloscopías negativas y lesiones pulmonares extensas (miliar, opacidad de un segmento o de un lóbulo, bronconeumonía) y/o cavernas. Extrapulmonar grave (pericárdica, pleuresía bilateral, empiema pleural, genitourinaria osteoarticular, abdominal, meníngea). Asociada al VIH/sida u otras alteraciones inmunológicas. 	2HRZE	4HR o 4H ₃ R ₃ * <ul style="list-style-type: none"> En pacientes con lesiones pulmonares extensas y de mala evolución, miliar, meníngea u osteoarticular y enfermos con VIH/sida u otra inmunodeficiencia, se recomienda una fase de continuación de 7 a 10 meses con HR diaria.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

* La fase de continuación intermitente trisemanal se puede emplear solamente en poblaciones sin VIH y bajo supervisión estricta del tratamiento.

TABLA 5. Efectos adversos de las principales drogas antituberculosas

Droga	Efectos adversos	
	Poco frecuente	Excepcional
Isoniacida	Hepatitis Hipersensibilidad cutánea Neuropatía periférica	Convulsiones Anemia hemolítica Síntomas mentales Anemia aplástica Anemia sideroblástica Agranulocitosis Reacción lupoide Artralgia Ginecomastia
Rifampicina	Hepatitis Reacciones cutáneas Reacciones gastrointestinales Púrpura trombocitopénica Fiebre Síndrome gripal	Taquipnea Shock Anemia hemolítica Falla renal aguda
Pirazinamida	Hepatotoxicidad Náuseas Vómitos Exantema Anorexia Artralgias Hiperuricemia Hipersensibilidad cutánea	Gota Fotosensibilidad
Etambutol	Neuritis retrobulbar Artralgia Hepatitis	Hipersensibilidad cutánea Neuropatía periférica
Estreptomicina	Nefrotoxicidad Ototoxicidad Vómitos Dolor en el sitio de inyección Hipersensibilidad cutánea	

TABLA 6. Principales interacciones medicamentosas de las drogas antituberculosas

Droga	Interacción
Isoniacida	Aumenta los niveles de fenitoína, carbamazepina y diazepam (en individuos acetiladores lentos).
Rifampicina	Aumenta la toxicidad hemopoyética del AZT. Su efectividad es disminuida por HAART. Incrementa el metabolismo de anticonceptivos, analgésicos opioides, corticoides, anticoagulantes warfarínicos, hipoglucemiantes orales, quinidina, digital, ketoconazol, ciclosporina, anticonvulsivos, tacrolimus.
Estreptomina	Potencia el bloqueo neuromuscular (curare). Contraindicada en miastenia gravis.

HAART: terapia antirretroviral de gran actividad.

TABLA 7. Quimioprofilaxis en contactos pediátricos

Quimioprofilaxis	< 15 años (asintomáticos y con examen físico y radiografía de tórax normal) contactos de enfermos contagiantes	< 5 años: H 6 meses.
		5-15 años PPD positivos: H 6 meses.
		5-15 años PPD negativos: H hasta descartar viraje tuberculínico.*

* En niños de 5 a 15 años, con PPD negativa, asintomáticos, contactos de enfermos bacilíferos, se puede suspender la quimioprofilaxis luego de descartar viraje tuberculínico en el control del tercer mes si han cesado su exposición por más de dos meses.

TABLA 8. Medicamentos de segunda línea: dosis y efectos adversos

Fármaco	Dosis diaria (dosis máxima)	Efectos adversos
Amikacina Kanamicina Capreomicina	15-20 mg/kg (1 g).	Ototoxicidad Nefrotoxicidad
Etionamida/protionamida	15-20 mg/kg/día (1 g) • repartidos en 2 o 3 dosis.	Hepatotoxicidad Reacciones gastrointestinales Neurotoxicidad Hipersensibilidad Hipotiroidismo
PAS (ácido para-amino salicílico)	150-200 mg/kg/día (10 g) • repartidos en 2-3 dosis.	Hepatotoxicidad Reacciones gastrointestinales Hipersensibilidad
Cicloserina/terizidona	10-20 mg/kg/día (1 g) • repartidos en 2 dosis.	Psicosis, depresión Cambios de personalidad Convulsiones Rash cutáneo
Moxifloxacina	7,5-10 mg/kg/día (400 mg).	Reacciones gastrointestinales Rash cutáneo Cefalea Insomnio
Levofloxacina	10 mg/kg/día (750 mg).	Ídem moxifloxacina
Linezolid	10 mg/kg/día (600 mg).	Reacciones gastrointestinales Trombocitopenia Neuropatía periférica