

SOCIEDAD CHILENA DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

Órgano oficial de difusión de la **Sociedad Chilena de Neumología Pediátrica (SOCHINEP)**
y de la **Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica (SOLANEP)**



CONTENIDO

ACTUALIZACIÓN EN TUBERCULOSIS PEDIÁTRICA

- Epidemiología
- Clínica
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Prevención





22-23-24 OCTUBRE 2015

XI Congreso Chileno de Neumología Pediátrica

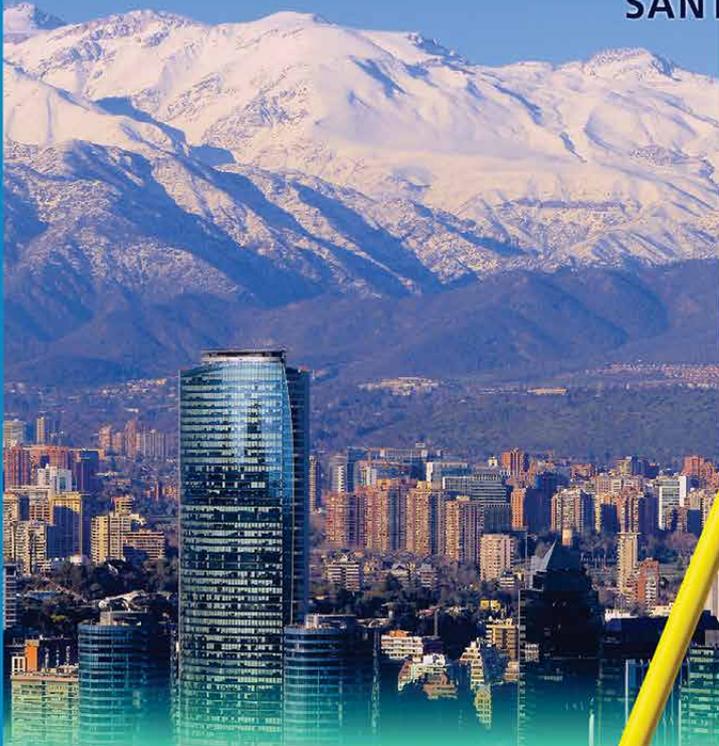
HOTEL PLAZA EL BOSQUE NUEVA LAS CONDES
AV. MANQUEHUE 656 · LAS CONDES
SANTIAGO

Invitados Extranjeros

Dr. Peter Sly 

Dr. Héctor Gutiérrez 

Dr. Claudio Castaños 



Auspiciado por el Ministerio de Salud
Evento libre del humo del tabaco

Directores

Dr. Selim Abara

Dr. Jury Hernández

Coordinadores

Dra. Hortensia Barrientos

Dra. Lilian Rubilar

Dr. José Perillán

COSTO DE INSCRIPCIÓN	Socios*	No Socios
Médicos	\$40.000	\$65.000
Otros Profesionales	\$30.000	\$45.000
Becados Neumología	Sin Costo	
Otros Becados y Estudiantes	\$20.000	

*: Con cuotas al día.

Inscripciones:

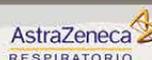
www.eventotal.cl

dragana@eventotal.cl

Camino El Alba 8670

Las Condes, Santiago

Tel: 222 20 4553



NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

OCTUBRE 2015 VOLUMEN 10 NÚMERO 4 Páginas 144 - 200

Órgano oficial de difusión de la
Sociedad Chilena de Neumología Pediátrica (SOCHINEP)
y de la *Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica (SOLANEP)*

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

EDITOR RESPONSABLE

Dra. Solange Caussade

Pediatra Especialista en Enfermedades Respiratorias
Profesor Asociado Adjunto
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Santiago, Chile

CO-EDITOR

Dr. Iván Stand

Pediatra Neumólogo
Clínica Portoazul
Docente PostGrado
Universidad Metropolitana
Barranquilla, Colombia

COMITÉ EDITORIAL

Dra. María Lina Boza

Pediatra Especialista en
Enfermedades Respiratorias
Jefe Unidad Respiratorio Infantil
Hospital San Borja - Arriarán
Profesor Adjunto de Pediatría
Universidad de Chile
Santiago, Chile

Dra. Carolina Cruz

Pediatra Especialista en
Enfermedades Respiratorias
Hospital Dr. Roberto del Río
Santiago, Chile

Dr. Agustín León

Pediatra Especialista en
Enfermedades Respiratorias
Clínica Santa María
Santiago, Chile

Dr. Claudio Castaños

Pediatra Neumonólogo
Jefe Servicio de Neumonología
Hospital de Pediatría
Juan Pedro Garrahan
Docente Universidad Nacional
de Buenos Aires
Buenos Aires, Argentina

Dr. Pablo Jorquera

Pediatra Especialista en
Enfermedades Respiratorias
Hospital Dr. Sótero del Río
Santiago, Chile

Dra. Marcela Linares

Pediatra Especialista en
Enfermedades Respiratorias
Clínica Indisa
Docente
Universidad Finis Terrae
Santiago, Chile

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

OCTUBRE 2015 VOLUMEN 10 NÚMERO 4 Páginas 144 - 200

CONTENIDO / CONTENTS

EDITORIAL

Dr. Iván Stand / Dra. Solange Caussade	147
--	-----

ARTÍCULOS ORIGINALES / ORIGINAL ARTICLES

• Situación de la tuberculosis en la población infantil en la región de las Américas, 2013 Situation of childhood tuberculosis in the American region, 2013 Dr. Oleguer Parés-Badell, Dra. Anna Volz , Dr. Jorge Victoria, Dra. Mirtha del Granado	148-154
• Historia natural de la tuberculosis, fisiopatogenia de la infección y la enfermedad en el niño Natural history of tuberculosis, infection and disease pathogenesis in children Dra. Magnolia Arango	155-159
• Tuberculosis extrapulmonar en el niño Extrapulmonary tuberculosis in children Dr. Jurg Niederbacher	160-168
• La utilidad de la reacción tuberculina The usefulness of the tuberculin skin test Dr. Clemax Couto Sant'Anna	169-173
• Alternativas actuales para la confirmación diagnóstica de la tuberculosis en pacientes pediátricos Current alternatives for diagnostic confirmation of pediatric tuberculosis Dr. Rafael Laniado-Laborín	174-178
• Las facetas radiológicas de la tuberculosis pulmonar Radiological aspects of pulmonary tuberculosis Dr. Cristián Quezada, Dra. María Elena Guarda	179-185
• Tratamiento de la tuberculosis en pediatría. Actualización de la normativa Treatment of tuberculosis in pediatrics. Update. Dra. Tania Herrera	186-188
• BCG 1948 – 2014: ¿la misma cepa? BCG 1948 – 2014: is the same strain yet? Dr. Rodolfo Villena	189-193

EDITORIAL

Con mucho agrado les presentamos esta tercera edición del año 2015 de la revista NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA. Elegimos como tema la Tuberculosis, enfermedad aún de alta prevalencia en algunos países. Aunque en los países industrializados su incidencia ha disminuido considerablemente, su erradicación no será posible mientras no exista un control de la enfermedad a nivel mundial. Y para lograr este objetivo, en nuestro caso enfocado a los niños, es que debemos antes que nada prevenirla, sospechar su presencia, buscarla a través de antiguos y nuevos métodos diagnósticos, tratarla según guías establecidas, y notificarla.

Agradecemos a los autores de las revisiones temáticas, todos ellos autoridad en el tema Tuberculosis, quienes con generosidad nos entregan su conocimiento y experiencia. Queremos destacar el prestigio de cada uno de ellos, y el honor de consolidar y reunir en esta edición aportes de reconocidos profesionales médicos provenientes de varios países americanos: Colombia, Bolivia, Brasil, México y Chile.

Esperamos que el contenido de esta revista les sea útil, y que contribuya a recordar que la tuberculosis es una enfermedad que aún no ha sido derrotada.

Dr. Iván Stand
Dra. Solange Caussade

Santiago, octubre de 2015

SITUACIÓN DE LA TUBERCULOSIS EN LA POBLACIÓN INFANTIL EN LA REGIÓN DE LAS AMÉRICAS, 2013

Situation of childhood tuberculosis in the American region, 2013

Dr. Oleguer Parés-Badell, Dra. Anna Volz G, Dr. Jorge Victoria, Dra. Mirtha del Granado C

Organización Panamericana de la Salud. Unidad de VIH, Hepatitis, Tuberculosis e Infecciones de Transmisión Sexual. Departamento de Enfermedades Transmisibles y Análisis de Salud

SITUATION OF CHILDHOOD TUBERCULOSIS IN THE AMERICAN REGION, 2013

Tuberculosis (TB) in children has been neglected by most countries in the Region of the Americas. After 2006 the TB surveillance and control among children was emphasized with the implementation of the World Health Organization's (WHO) "Stop TB strategy". Since then the countries strengthened TB control in children and age-disaggregated data was collected. These advances have made possible this descriptive study of childhood epidemiological situation by using the information annually reported by the National Tuberculosis Program (NTP) to WHO. The analysis was performed by scenarios (quintiles of WHO estimated incidence) of TB notification rate in children under 4 years old, 5 - 14 years old, and the percentage of TB notification in children under 15 years old compared to the total of TB cases reported. The conclusion was that in countries with medium-to-high and high-level TB incidence, the detection of cases in children is poor. This is especially evident in children under the 5 years old who are at high risk of developing severe forms of TB and who die as a result.

Key words: tuberculosis, children, America.

RESUMEN

La tuberculosis (TB) en niños ha sido relegada por la mayoría de los países de la Región de las Américas. Después del año 2006 con la implementación de la estrategia "Alto a la TB" de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se enfatizó la vigilancia y el control de la TB en población infantil. Desde entonces los países fortalecieron el control de la TB en niños y recolectaron datos desagregados por edad. Estos avances han hecho posible realizar este estudio que describe la situación epidemiológica de la TB en la población infantil a partir de la información reportada anualmente por los Programas Nacionales de Tuberculosis (PNT) de los países a la OMS. El análisis se realizó por escenarios (quintiles de la incidencia estimada por OMS) de las tasas de notificación de la TB en menores de 4 años, de 5 y más años, y del porcentaje de la notificación de la TB en menores de 15 años respecto al total de casos de TB notificados. Se concluyó que en países de mediana-alta y alta incidencia de TB, la detección de casos en niños es deficiente, especialmente en menores de 5 años que tienen alto riesgo de desarrollar formas severas de TB y de morir por esta causa.

Palabras claves: Tuberculosis, niños, América.

INTRODUCCIÓN

Los Programas Nacionales de Tuberculosis (PNT) de las Américas usualmente han priorizado la atención de la TB en la población adulta opacando el impacto de esta enfermedad en la población infantil. En el año 2006 con el lanzamiento de la estrategia "Alto a la TB" y la publicación de las "Guías para los Programas Nacionales de Tuberculosis en el manejo de la tuberculosis en niños", la OMS dio visibilidad a la problemática de la TB en la población infantil y sentó las bases para su control (1). Los PNT actualizaron las guías nacionales, fortalecieron los sistemas de vigilancia de la TB y la notificación en niños por grupos etarios; sin embargo, este proceso se desarrolló heterogéneamente entre los países, con rezago en algunos.

Para el 2013 la OMS estimó que en el mundo nueve millones de personas desarrollaron la TB de las cuales al menos

550.000 (IC: 470.000 – 640.000) eran niños, número de casos que corresponde al 6% de todos los casos estimados. De acuerdo a estimaciones 1.1 millones de personas murieron a causa de la TB, de estas muertes 80.000 correspondieron a niños no infectados por el VIH (1). Para la Región de las Américas las estimaciones de casos nuevos de TB fue de 285.000 (IC: 254.000 -327.000) con 17.000 (IC:12.200 – 23.100) muertes debido a esta enfermedad (2). La OMS no realizó estimaciones de TB en niños por Región. En las Américas y para fines del presente análisis se extrapoló que el 6% del total de casos estimados correspondió a menores de 15 años, por tanto, se esperaba 17.100 (IC: 15.200 – 19.600) casos de niños con TB para el 2013.

A nivel mundial en el 2013, los países notificaron 6 millones de casos nuevos de TB lo que representó el 58% de lo estimado; en las Américas la notificación fue de 220.487 casos nuevos de TB con una detección del 78%, es decir hubo una brecha entre los casos notificados y estimados de 3 millones en el mundo y cerca de 65.000 en las Américas.

El presente artículo tiene el objetivo de describir la situación epidemiológica de la TB en la población infantil de la Región de las Américas, a partir de la información reportada anualmente por los PNT de los países a la OMS.

Correspondencia:

Dra. Mirtha del Granado
OPS/OMS

Unidad de HIV, Hepatitis, Tuberculosis e Infecciones
de Transmisión Sexual (CHA/HT)

525, 23rd Street NW
Washington DC 20037

Correo electrónico: delgrana@paho.org

METODOLOGÍA

Se realizó un análisis descriptivo de los datos recolectados por los sistemas de vigilancia de la TB de los PNT de 36 países de la Región de Las Américas y que son reportados anualmente a la OMS para la publicación del Reporte Mundial de Tuberculosis, 2014 (1). Los datos analizados correspondieron a la notificación de casos incidentes (nuevos más recaídas) de TB en todas sus formas (pulmonares con bacteriología confirmada, pulmonares con bacteriología negativa o no realizada y los extrapulmonares) en personas menores y mayores de 15 años. Para el análisis de tendencia se utilizó los datos del 2008 al 2013 excluyendo al Perú, país que no notificó datos desagregados por edad entre el 2008 y el 2012. Se realizó un análisis detallado de la presencia de la tuberculosis en niños solo para el 2013, debido a que se contó con información de todos los países para ese año.

Los países fueron clasificados en 5 escenarios de acuerdo a los quintiles de incidencia estimada por la OMS en el 2013 (3). El primer escenario está compuesto por países de baja incidencia de TB (<10 por 100.000), el segundo escenario por países con incidencia de ≥ 10 a <27 por 100.000, el tercer escenario por países con incidencia de ≥ 27 a <41 por 100.000, el cuarto escenario por países con incidencia de ≥ 41 a <57 por 100.000 y el quinto conformado por países con alta incidencia

(≥ 57 por 100.000). Para el cálculo de las tasas de incidencia notificada de TB se utilizaron las poblaciones publicadas por las Naciones Unidas (4).

Se calculó las proporciones de TB en niños respecto a los casos totales notificados por cada país, las tasas de notificación de TB para la población total y para los menores de 15 años. El grupo de menores de 15 años, fue dividido en 2 subgrupos; los menores de 5 y los de 5 a 14 años. Se construyó razones de tasas de notificación comparando la tasa de niños de 0 a 4 respecto a la tasa de los niños de 5 a 14 años, se calcularon los intervalos de confianza del 95% (95% CI) para las razones de las tasas de notificación. Para realizar los cálculos y gestionar la base de datos se utilizó el programa Microsoft Excel®.

RESULTADOS

Notificación de la tuberculosis en población infantil

En la región de las Américas del total de 220.487 casos nuevos de TB notificados en el año 2013 (Tabla 1), 11.379 casos correspondieron a TB infantil (0 a 14 años), lo que representa el 5,2% de los casos nuevos notificados. De este subtotal 4.552 correspondieron a niños de 0 a 4 años y 6.727 a niños entre 5 a 14 años.

CASOS DE TB NOTIFICADOS POR GRUPO DE EDAD

Escenarios y Países	0- 4 años	5-14 años	0-14 años	> 15 años	Total	% casos notificados en niños respecto el total
Región de las Américas	4.552	6.727	11.379	209.108	220.487	5,2%
Escenario 1						
Canadá	49	59	108	1.530	1.638	6,6%
Estados Unidos de América	297	181	478	8.635	9.113	5,2%
Antigua y Barbuda	1	0	1	9	10	10,0%
Bahamas	0	3	3	30	33	9,1%
Barbados	0	0	0	4	4	0,0%
Cuba	2	7	9	748	757	1,2%
Jamaica	5	5	10	86	96	10,4%
Puerto Rico	0	0	0	50	50	0,0%
Santa Lucía	0	1	1	8	9	11,1%
Sub total	354	256	610	11.100	11.710	5,2%
Escenario 2						
Costa Rica	14	18	32	378	410	7,8%
México	297	508	805	19.903	20.708	3,9%
Trinidad y Tobago	7	6	13	237	250	5,2%
Argentina	369	524	893	8.040	8.933	10,0%
Chile	15	44	59	2.353	2.412	2,4%
Sub total	702	1.100	1.802	30.911	32.713	5,5%

Tabla 1. Notificación de casos de TB por países y escenarios, grupos etarios y porcentaje de casos menores de 15 años con TB respecto del total de casos. Las Américas, 2013

Escenario 3						
Belice	2	2	4	117	121	3,3%
El Salvador	71	129	200	1.976	2.176	9,2%
Colombia	252	319	571	11.166	11.737	4,9%
Venezuela (Rep. Bolivariana de)	210	251	461	6.094	6.555	7,0%
Surinam	6	6	12	129	141	8,5%
Uruguay	29	23	52	829	881	5,9%
Sub total	570	730	1.300	20.311	21.611	6,0%
Escenario 4						
Honduras	61	101	162	2.819	2.981	5,4%
Nicaragua			59	2.893	2.952	2,0%
Panamá	71	42	113	1.311	1.424	7,9%
Ecuador	82	152	234	5.043	5.277	4,4%
Brasil	1.097	1.550	2.647	73.373	76.020	3,5%
Paraguay	95	88	183	2.072	2.255	8,1%
Sub total	1.406	1.933	3.398	87.511	90.909	3,7%
Escenario 5						
Guatemala			41	3.270	3.311	1,2%
República Dominicana	7	45	52	4.398	4.450	1,2%
Haití	892	1.013	1.905	15.135	17.040	11,2%
Bolivia (Estado Plurinacional de)	102	333	435	7.892	8.327	5,2%
Perú	515	1.299	1.814	27.917	29.731	6,1%
Guyana	4	18	22	657	679	3,2%
Sub total	1.520	2.708	4.269	59.269	63.538	6,7%

Tabla 1.(continuación) Notificación de casos de TB por países y escenarios, grupos etarios y porcentaje de casos menores de 15 años con TB respecto del total de casos. Las Américas, 2013

El 65,1% del total de las notificaciones de TB de todas las edades de la Región se concentró en 4 países: Brasil (76.020), Perú (29.731), México (20.708) y Haití (17.040). En cuanto a la notificación entre niños, el 63,8% de los casos fue reportado por el Brasil (2.647), Haití (1.905), Perú (1.814) y Argentina (893).

La tasa de notificación de TB en la región de las Américas para el año 2013 fue de 22,7 notificaciones por 100.000 habitantes (Tabla 2). Haití con una notificación de 165,2 casos por 100.000 representa la mayor tasa en la Región, seguida por el Perú (97,9), Guyana (84,9) y Bolivia (78,0). Por otro lado, Jamaica (3,45), Estados Unidos de América (2,85), Barbados (1,41) y Puerto Rico (1,36) presentaron las tasas de notificación más bajas.

La tasa de notificación de TB infantil, fue de 4,87 por 100.000 para la Región, siendo ligeramente más elevada entre los niños de 0 a 4 años (5,93) que entre los niños de 5 a 14 años (4,28). Haití es el país con la tasa más alta de notificación de casos de TB infantil (52,83 por 100.000), seguida del Perú, Bolivia, todos países del 5to escenario, y El Salvador del 3er escenario. Guatemala, Guyana del 5to escenario presentaron una tasa de notificación infantil baja (0,66 y 7,62 respectivamente), en relación a la notificación en adultos (35,49 y 128,6). Cabe resaltar que ambos países no desagregaron la notificación de TB infantil en los grupos etarios de 0 a 4 años y de 5 a 14 años.

Países	CASOS DE TB NOTIFICADOS POR 100.000					RAZÓN DE TASAS: 0-4 VS 5-14			RAZÓN DE TASAS: >15 VS 0-14		
	0- 4 años	5-14 años	0-14 años	> 15 años	Total	Razón	IC-95%		Razón	IC-95%	
Panamá	19,2	5,8	10,3	47,3	36,9	3,3	2,3	4,9	4,6	3,8	5,5
Estados Unidos de América	1,4	0,4	0,8	3,4	2,8	3,3	2,7	4,0	4,4	4,0	4,8
Uruguay	11,9	4,6	7,0	31,1	25,9	2,6	1,5	4,5	4,5	3,4	5,9
Trinidad y Tobago	7,2	3,3	4,7	22,3	18,6	2,2	0,7	6,5	4,8	2,7	8,4
Surinam	12,8	6,0	8,1	32,9	26,1	2,1	0,7	6,7	4,1	2,2	7,3
Jamaica	2,1	1,0	1,3	4,2	3,4	2,1	0,6	7,3	3,2	1,7	6,2
Paraguay	12,4	6,1	8,3	45,1	33,2	2,0	1,5	2,7	5,4	4,7	6,3
Belice	5,2	2,7	3,6	53,3	36,5	1,9	0,3	13,7	15,0	5,5	40,6
Haití	71,5	43,0	52,8	225,5	165,2	1,7	1,5	1,8	4,3	4,1	4,5
Costa Rica	3,8	2,3	2,8	10,1	8,4	1,7	0,8	3,3	3,6	2,5	5,2
Venezuela (Rep. Bolivariana)	7,1	4,4	5,3	28,0	21,6	1,6	1,3	1,9	5,3	4,8	5,8
Brasil	7,4	4,6	5,5	48,2	37,9	1,6	1,5	1,7	8,8	8,5	9,1
Canadá	2,5	1,6	1,9	5,2	4,7	1,6	1,1	2,3	2,8	2,3	3,4
Colombia	5,6	3,6	4,3	31,9	24,3	1,6	1,3	1,8	7,5	6,9	8,1
Argentina	10,8	7,9	8,9	25,6	21,6	1,4	1,2	1,6	2,9	2,7	3,1
México	2,6	2,2	2,3	22,7	16,9	1,2	1,1	1,4	9,8	9,2	10,6
Honduras	6,1	5,4	5,7	53,7	36,8	1,1	0,8	1,5	9,5	8,1	11,1
El Salvador	11,4	10,1	10,5	44,5	34,3	1,1	0,8	1,5	4,2	3,7	4,9
Ecuador	5,1	4,9	5,0	45,7	33,5	1,0	0,8	1,4	9,2	8,1	10,5
Perú	17,6	22,3	20,8	129,0	97,9	0,8	0,7	0,9	6,2	5,9	6,5
Chile	1,2	1,8	1,6	16,9	13,7	0,7	0,4	1,2	10,6	8,2	13,8
Cuba	0,4	0,5	0,5	7,9	6,7	0,7	0,1	3,3	16,1	8,3	31,1
Bolivia (Est. Plurinacional)	7,9	13,7	11,7	113,5	78,0	0,6	0,5	0,7	9,7	8,8	10,7
Guyana	4,7	8,8	7,6	128,6	84,9	0,5	0,2	1,6	16,9	11,0	25,8
República Dominicana	0,7	2,2	1,7	60,6	42,8	0,3	0,1	0,7	36,6	27,9	48,2
Guatemala	0,0	0,0	0,0	35,5	21,1						
Nicaragua	0,0	0,0	0,0	70,8	47,6						
Antigua y Barbuda	13,8	0,0	4,5	13,3	11,1				3,0	0,4	23,6
Bahamas	0,0	5,7	3,7	10,1	8,7				2,7	0,8	8,9
Santa Lucía	0,0	3,4	2,3	5,8	4,9				2,5	0,3	20,1
Región de Las Américas	6,0	4,3	4,8	28,5	22,8	1,4	1,3	1,4	5,9	5,8	6,0

Tabla 2. Incidencia de TB según grupos etarios. Las Américas, 2013.

TENDENCIA DE LAS TASAS DE NOTIFICACIÓN

Se realizó el análisis de la tendencia de la tasa de notificación en niños de 0 a 4 años y en niños mayores de 4 años, de igual manera se analizó la tendencia de la tasa de TB en niños por escenario del 2008 al 2013. El Perú fue excluido del análisis porque solo notificó casos de TB pediátrica en el 2013.

La Figura 1 muestra que la tendencia de las tasas de notificación en población infantil se mantiene plana, en contraste

con las de mayores 15 años. La Figura 2 ilustra las tasas de notificación de la población infantil por escenario, en la misma se observa una tendencia estadísticamente significativa a la disminución de 2,5% por año de la tasa del tercer escenario. El comportamiento de la notificación en los otros escenarios muestra una tendencia plana. El quinto escenario presenta una fluctuación importante en el 2009 debido a la ausencia de información de Haití.

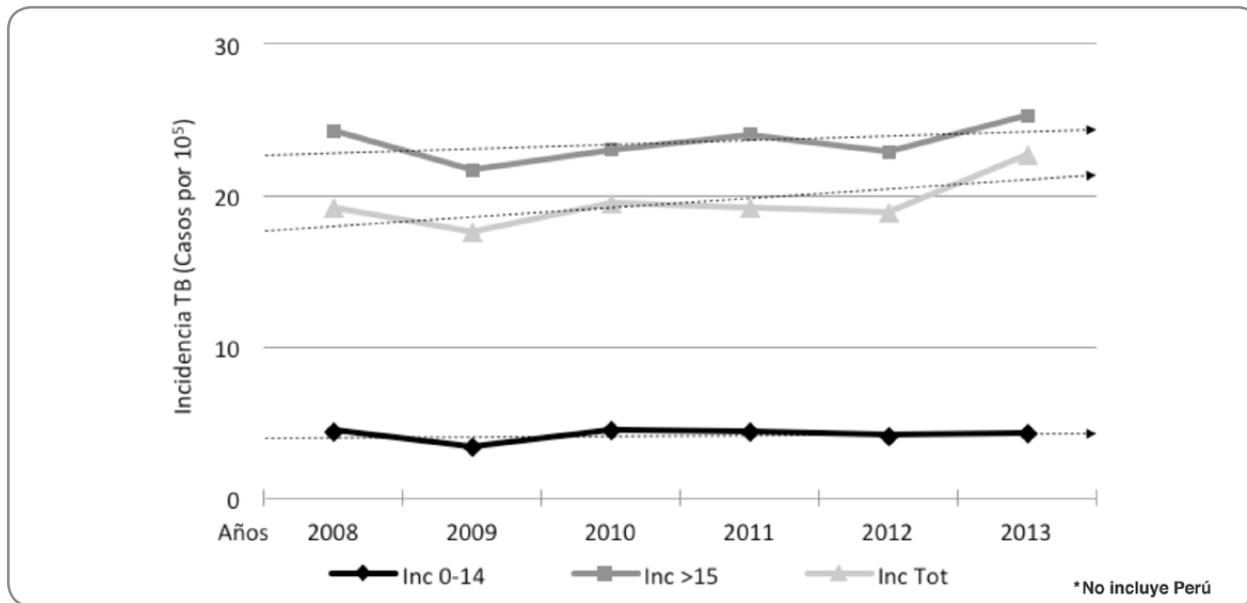


Figura 1. Tendencia de la incidencia de TB en 0-4 años. > 15 años y todos. Las Américas. 2008-2013.

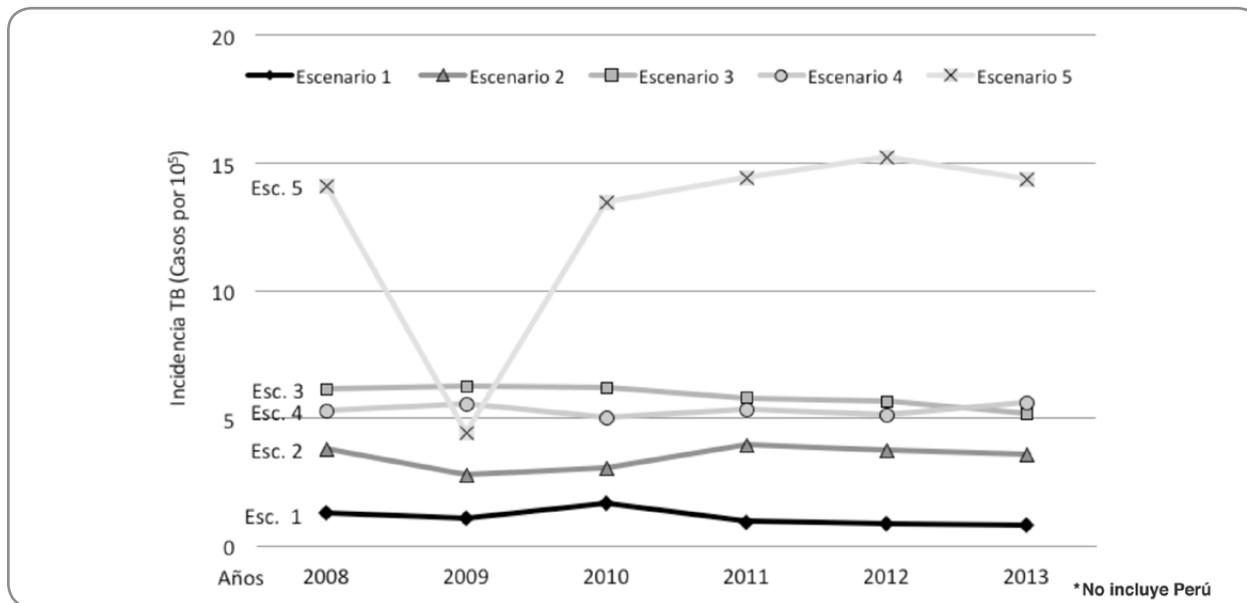


Figura 2. Tendencia de la incidencia de TB en niños de 0-14 años por escenarios. Las Américas. 2008-2013.

Proporción de la notificación de la TB en la población infantil respecto a la notificación total

La proporción de la notificación de TB infantil respecto al total de casos presenta variaciones importantes entre los países, con un rango que oscila entre el 11,2% y el 1,2% entre los países que notificaron algún caso de TB en niños (Tabla 1). De acuerdo a los escenarios y tomando como referencia el promedio regional de la proporción de niños notificados del total, podemos observar que entre los países de baja incidencia (1er escenario), Cuba notificó 1,2%, porcentaje muy por debajo de la media regional; entre los países del 2do, 3er y 4to escenario, Belice, Brasil, Ecuador y México, notificaron porcentajes de entre 3 al 4,5%; Chile y Nicaragua tuvieron porcentajes de notificación inferior al 3% y en el escenario de los países de alta incidencia, (5to escenario) Guyana notificó el 3,2%, Guatemala y República Dominicana notificaron 1,2% es decir porcentajes inferiores a la media regional.

Razón de tasas de notificación

Se efectuó un análisis de la razón de tasas de notificación de TB entre niños menores de 5 años respecto a los de 5 y más años de edad. Dicha razón esta basada en el hecho que el riesgo de desarrollar la enfermedad es mucho más elevado después de la infección primaria en niños menores de 4 años que en los niños mayores (5). En la Región de Las Américas la notificación de casos en menores de 5 años es significativamente más alta (1,4 veces más $p < 0.05$), que en niños de 5 a 14 años (Tabla 2). Los países con una mayor notificación de casos, más de 2 veces, en niños menores en comparación a la notificación entre niños mayores fueron Panamá con 3,3 (IC95% 2,3-4,9), Estados Unidos de América con 3,3 (IC95% 2,7-4,0), y Uruguay con 2,6 (IC95% 1,5-4,5). La mayoría de los países de la Región de las Américas presentaron una razón de tasas de notificación mayor de 1,0. Sin embargo, países como Cuba y Chile (1er y 2º escenario respectivamente) presentaron razones inferiores a 1,0 y llamativamente países de alta incidencia de TB en la población general como República Dominicana, Bolivia, Perú y Guyana también presentaron razones inferiores a 1 (5º escenario).

La relación entre la notificación de TB entre mayores de 15 años y menores de 15 en general fue superior a 1,0, siendo para la Región de 5,9 (IC95% 5,8-6,0), República Dominicana presentó el valor más alto con 36,6 (IC95% 27,9-48,2).

DISCUSIÓN

La información obtenida por la OMS, es representativa de los pacientes con TB en los países, ya que la misma se extrae de los registros de notificación de casos, de los cuadernos y tarjetas de seguimiento del tratamiento, de las historias clínicas y de los registros de laboratorios. Este estudio utiliza las notificaciones de casos de TB oficiales obtenidas por la OMS calculando la tasa de notificación como proxy de la de incidencia de TB en las Américas. Los casos de TB notificados en las Américas representan el 77% (95% CI: 67%-87%) de los casos incidentes estimados en el año 2013 (2). La OMS obtiene información de la vigilancia de TB desde el año 1994 y verifica la calidad y representatividad de las notificaciones (1).

De acuerdo a estimaciones, la Región de las Américas tiene la tasa de incidencia de TB más baja de las regiones de la OMS y es una de las que alcanzó a cumplir anticipadamente las metas de los Objetivos de Desarrollo del Milenio referidas a

la TB. Sin embargo, en el 2013 la Región dejó de diagnosticar o notificar cerca de 65.000 casos nuevos de TB, de los cuales, 5.721 correspondieron a niños, que representan al 8.8% de los casos perdidos.

La notificación de TB en niños correspondió solo el 5.2% del total de casos registrados por los sistemas de vigilancia de los PNT, con grandes variaciones entre los escenarios de análisis y también entre los países de un mismo escenario. Variaciones que podrían ser explicadas debido a fallas en la detección vinculados a problemas del acceso a servicios de salud, pobre cumplimiento de las guías nacionales de los PNT, limitada capacitación del personal de salud para el diagnóstico de la TB en niños y falta de riguroso cumplimiento del control de contactos en todo caso de tuberculosis diagnosticado. A estos problemas se tiene que adicionar los obstáculos propios del diagnóstico de TB en niños y el bajo rendimiento de la tecnología de diagnóstico existente en los países.

Cuba, Chile y México (1er y 2do escenario) catalogados como de baja incidencia e incidencia media-baja, y Brasil (3er escenario de media-alta incidencia) presentaron proporciones de niños respecto al total notificado y razones de tasas en niños menores de 4 años respecto a mayores a 5 años muy por debajo de los promedios regionales. Estos países han realizado grandes avances en el acceso universal de salud, sin embargo, la detección de la TB en la población infantil no parece corresponder a la realidad. Cuba desde el 1995 reforzó su sistema sanitario y fortaleció el control de la TB en el ámbito nacional, esfuerzos traducidos en un descenso de las tasas de incidencia entre niños y adultos, y en la disminución de los tiempos de diagnóstico entre niños y adultos (6) que en parte podría explicar la baja tasa de incidencia de TB en niños. El PNT de Chile reconoce un deterioro de la operatividad del programa de control de la TB, con una baja cobertura del estudio de contactos, que podría explicar los hallazgos encontrados en el presente análisis (7); en México se identificó problemas en la realización de las actividades de control de contactos y en la recolección de la información (8) que estaría afectando la detección y/o la notificación de casos de TB en niños.

Nicaragua (4to escenario), Guatemala, República Dominicana y Guyana (5to escenario) presentan proporciones de casos de TB infantil muy bajos respecto a la notificación total de casos lo cual apunta a una baja detección de casos de TB en la población infantil. En países de alta incidencia se espera que este porcentaje fluctue entre el 8 y el 10% (9, 10) muy por encima de lo notificado entre los países de este escenario. A su vez la República Dominicana, Bolivia, Perú y Guayana países de alta incidencia, reportaron una razón de tasas inferior a 1 mostrando una baja detección de TB en niños menores de 5 años, población en alto riesgo de desarrollar la enfermedad y morir por la misma. Esto permite identificar un posible subdiagnóstico de TB en niños, especialmente entre los menores de 5 años. Haití, país de alta incidencia de la TB y con una epidemia generalizada de VIH notifica 11% de niños del total de casos.

Este análisis presenta limitaciones debido al uso de datos de los sistemas de vigilancia e información de los PNT, un ejemplo es en el caso de Perú que no reportó casos de TB infantil los años previos al 2013, Granada y San Vicente y las Granadinas que no notificaron información de TB para el año 2013, mientras que Guatemala y Nicaragua no desagregaron por subgrupos de edad la notificación de TB entre los casos infantiles. No se pudo analizar la magnitud de la tuberculosis multirresistente y la infección por el VIH en los niños enfermos con TB, tampoco se analizó el resultado de las cohortes de tratamiento por no tener disponibilidad

de la información. Además de las dificultades en el diagnóstico y notificación de los casos de TB, especialmente en los niños (11), probablemente existen problemas en la calidad de la información en los países, con programas de control y/o sistemas de vigilancia menos efectivos. Estas limitaciones deben ser consideradas al interpretar los resultados del estudio.

No existen estimaciones de la carga de TB en niños avaladas por la OMS. Se han publicado tres estudios recientes de estimados para el mundo con importantes variaciones entre los mismos, que oscilan entre 200,000 casos nuevos en 2013 (12) y 970,000 casos nuevos en 2010 (9). El tercero estima 650,977 casos nuevos en 2010 en 22 países con alta carga de TB (13). Para la región de las Américas, Jenkins HE et al estimaron 27,199 (24,935-29,635) casos de TB infantil en el 2010 (9), y de acuerdo a la notificación para ese mismo año la detección habría alcanzado el 33%. El presente estudio tomó como referencia el porcentaje de niños del total de casos estimados a nivel mundial.

No existe un indicador consensuado para comparar la notificación de TB infantil a nivel de los países en referencia a los dos subgrupos etarios presentados. En el presente estudio se presenta la razón de tasas de ambos subgrupos etarios y se la interpreta en función al riesgo de desarrollar la enfermedad (5).

De acuerdo al análisis efectuado se patentiza la necesidad de mejorar la detección y el tratamiento de la TB en la población infantil, especialmente en los países de mediana-alta y alta incidencia (4to, 5to escenario) países que tienen la mayor carga de la enfermedad (Brasil, Haití y Perú), dado que el tratamiento de la TB en niños es efectivo, incluso en caso de multidrogoresistencia, si es que el mismo se realiza luego de un diagnóstico temprano y si se utilizan los fármacos adecuados (9,14). La detección de casos en niños de 0 a 4 años en países que muestra razones de tasas menores a 1,0 podría ser deficiente. La baja detección de la TB entre los niños de 0 a 4 años conlleva graves consecuencias debido al mayor riesgo de desarrollar formas severas de la enfermedad y al acrecentado riesgo de muerte entre los mismos (5).

Es necesario fortalecer el control de la TB en la población infantil con intervenciones de acuerdo a las nuevas recomendaciones internacionales, especialmente referidas a la incorporación de nuevos métodos diagnósticos como el Xpert/MTB/Rif® (15) con mayor sensibilidad que la baciloscopia en población infantil, y la introducción del control de la TB en otros programas como el de salud materno-infantil, VIH/sida y salud escolar (16,17). Los PNT deberían introducir indicadores específicos para el monitoreo y análisis rutinarios de las actividades de la detección y la notificación de casos de TB en niños, así como de la calidad de atención especialmente referido al análisis de cohortes de tratamiento diferenciado en los 2 subgrupos de la TB infantil. Una mejora de las estimaciones de los casos incidentes de TB infantil permitirá optimizar el monitoreo y la evaluación de las actividades de control, así como las predicciones sobre los recursos necesarios para diagnosticar y tratar a los niños afectados por esta enfermedad.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2014 Geneva: WHO; 2014 [04/27/2015]. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. Pan American Health Organization. Tuberculosis in the Américas. Regional Report 2014. Epidemiology, Control and Financing. Washington DC: Pan American Health Organization; 2015. Available at: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=readall&cid=5626&Itemid=40776&lang=14
3. Organización Pan Americana de la Salud. Lineamientos para la implementación de la Estrategia Fin de la Tuberculosis en las Américas, 2016-2025 (en prensa), 2015
4. United Nations DoEaSA. World Population Prospects> The 2012 Revision 2015 [28/07/2015]. Available at: http://esa.un.org/unpd/wpp/unpp/panel_population.htm
5. Marais Ben J. Childhood Tuberculosis: Epidemiology and Natural History of Disease. *Indian J Pediatr* 2011; 78:321-327
6. Abreu G, González JA, González E, Bouza I, Velázquez A, Pérez T, Rubán R, González M, Sánchez R, Muñoz R, Sánchez L. Cuba's Strategy for Childhood Tuberculosis control, 1995-2005. *Medic Rev* 2011;13:29-34
7. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Tuberculosis. Informe de Situación Chile 2014. Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis. Departamento de Enfermedades Transmisibles. División de Prevención y Control de Enfermedades. Santiago, junio de 2015. Disponible en: http://web.minsal.cl/sites/default/files/Informe_tbc_2014.pdf
8. Secretaría de Salud de Mexico, Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades (CENAPRECE). Misión de Evaluación Externa del Programa de Control de la Tuberculosis, Organización Panamericana de la Salud y Programa Nacional de Control de la Tuberculosis de México, Agosto 2013. Disponible en: http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/descargas/pdf/reporte_final_mexico.pdf
9. Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, Parr JB, Keshavjee S, Pérez-Vélez CM, Pagano M, Becerra MC, Cohen T. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. *Lancet* 2014;383:1572-9
10. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med* 2012; 367: 348-61.
11. Eamranond P, Jaramillo E. Tuberculosis in children: reassessing the need for improved diagnosis in global control strategies. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:594-603
12. Murray CJ, Ortblad KF, Guinovart C, Lim SS, Wolock TM, Roberts DA, et al. Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384:1005-70
13. Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, Seddon JA. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study. *The Lancet Global health* 2014;2:e453-9
14. Ettehad D, Schaaf HS, Seddon JA, Cooke GS, Ford N. Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12:449-56
15. Detjen AK, DiNardo AR, Leyden J, Steingart KR, Menzies D, Schiller I, Dendukuri N, Mandalakas AM. XpertMTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015;3:451-461
16. Marais BJ, Schaaf HS. Childhood tuberculosis: an emerging and previously neglected problem. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24:727-49
17. Marais BJ. Strategies to improve tuberculosis case finding in children. Editorial International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Health solution for the poor. Vol 5 No 2 Published 21 June 2015

HISTORIA NATURAL DE LA TUBERCULOSIS. FISIOPATOGENIA DE LA INFECCIÓN Y LA ENFERMEDAD EN EL NIÑO

Natural history of tuberculosis. Pathogenesis of infection and disease in children

Dra. Magnolia Arango L

Neumóloga Pediatra

Profesora Titular, Universidad Nacional de Colombia

NATURAL HISTORY OF TUBERCULOSIS. PATHOGENESIS OF INFECTION AND DISEASE IN CHILDREN

The multiple manifestations of tuberculosis (TB) are a result of the relationships between *Mycobacterium tuberculosis*, the host and the environmental, social and cultural conditions. In TB pathogenesis, three factors must be considered: the virulence of the bacillus, the potential of cellular destruction and caseous necrosis, and the immune response and hypersensitivity to the infection.

Key words: tuberculosis, mycobacterium tuberculosis, children, pathogenesis.

RESUMEN

La expresión múltiple de la tuberculosis se debe a la relación entre el *Mycobacterium tuberculosis*, el huésped y las condiciones medioambientales, sociales y culturales. En la patogenia de la tuberculosis se deben tener en cuenta tres factores: la virulencia del bacilo, la capacidad de producir destrucción celular y necrosis caseosa y la respuesta inmunitaria e hipersensibilidad a la infección.

Palabras clave: Tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, niños, patogenia.

INTRODUCCIÓN

La existencia de una infección o enfermedad como la tuberculosis (TB) infantil, resulta de una compleja interacción entre el huésped y sus características genéticas, inmunitarias, de nutrición y de salud, factores socioeconómicos, culturales y medio-ambientales en los que están inmersos el niño y su familia y la exposición a un bacilo como el *Mycobacterium tuberculosis* que ha ocasionado la enfermedad más antiguamente conocida.

Su historia natural comprende la secuencia biológica entre la exposición al bacilo, la infección, el paso a enfermedad y los desenlaces posibles mediados por diferentes condicionantes.

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

El género *Mycobacterium* apareció hace 150 millones de años hasta hacerse contemporáneo a los homínidos (3 millones de años); ha acompañado a la especie humana desde que inició su asentamiento durante el Neolítico en África. El actual complejo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canetti*), existe desde hace aproximadamente 15.000 - 20.000 años, con evolución

paralela a la del *Homo sapiens*. Su evidencia paleontológica se ha encontrado en restos vertebrales humanos de hace 7.000 a 11.000 años. La progresión y transmisión como patología deriva de la urbanización de las comunidades humanas.

Se ha encontrado en restos humanos americanos prehispanicos (Canadá, Estados Unidos, México, República Dominicana, Panamá, Colombia, Venezuela, Perú, Chile y Argentina) por estudios patológicos y visualización de bacilos. Con la detección del ADN bacilar se ha confirmado en momias indígenas precolombinas (Chile, Perú y Colombia) (1). Las formas graves frecuentes en poblaciones indígenas americanas se atribuyen a débil inmunidad previa, a *Mycobacterium* libres o poco virulentos de *M. tuberculosis*, o *M. bovis* que explicarían la susceptibilidad de indígenas modernos a bacilos virulentos o cepas europeas.

En la familia *Mycobacteriaceae* hay tres complejos: el *Mycobacterium tuberculosis* (Bacilo de Koch, BK), el *Mycobacterium leprae* y el *Mycobacterium non-tuberculosis*. Del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, produce enfermedad en la mayoría de casos la variedad humana, el *M. tuberculosis*; el *M. bovis* ocasionalmente produce patología por ingestión de leche contaminada.

De los *Mycobacterium non-tuberculosis* (*M. avium*, *M. intracellulare*, siendo más de 100 especies), muchos son saprófitos, otros oportunistas y algunos patógenos (2). Generalmente no son virulentos en huéspedes inmunocompetentes; producen *Mycobacteriosis* en inmunodeficientes o con enfermedades de base.

El *M. tuberculosis* es la bacteria más letal que ha

Correspondencia:

Dra Magnolia Arango L

Ciudad Universitaria, Facultad de Medicina

Universidad Nacional de Colombia

E-mail: marangode@unal.edu.co , magnoliarango@gmail.com

existido en la historia a pesar de ser inmóvil, de crecimiento lento, sin vectores o reservorios animales muy eficientes, carecer de esporas, endotoxinas o enzimas histolíticas; además es dependiente del aire para transmitirse (sobrevive pocas horas al sol y la ventilación). La potencialidad de lesionar se debe a tres factores: capacidad de enfermar a través de toda la vida del huésped, habilidad de producir enfermedad pulmonar y diseminarse por tos y el hecho de no inmovilizar al huésped ni producirle necesariamente la muerte. A su patogenicidad también contribuyen la alta densidad poblacional humana, las precarias condiciones de vida y el debilitamiento del huésped (3).

El M. tuberculosis infecta sin ser dominado fácilmente por los mecanismos de defensa debido a su pared lipídica (ácidos micólicos) que lo hace resistente a antibióticos usuales y le confieren las propiedades de tinción (retienen coloración roja al tratarlos con ácido-alcohol, técnica de Ziehl Nielsen). Es resistente al frío, la desecación y la congelación y sensible a la luz solar directa, la ventilación y el calor húmedo y es destruido por la pasteurización (>80°C). Es aerobio estricto, se multiplica cada 20 horas en lesiones con suficiente O₂ y pH de 7,4 (por ejemplo en cavernas) pero puede sobrevivir en ambientes anaerobios en donde queda en estado durmiente con escasa actividad durante años o décadas; esta adaptabilidad al medio externo mantiene la endemia pues los sanos infectados constituyen un reservorio; la multiplicación lenta del bacilo origina manifestaciones inespecíficas que originan consultas tardías, perpetuando la transmisión (4).

El Mycobacterium tuberculosis puede afectar varias especies animales pero en el humano es endémico y se perpetúa como patógeno.

La patogenicidad y capacidad de infectar y enfermar del BK, se relacionan con su virulencia y habilidad de eludir la destrucción por los macrófagos no sensibilizados al iniciar la infección así como a la inducción de hipersensibilidad celular retardada.

MEDIO AMBIENTE Y FACTORES DE RIESGO SOCIALES, ECONÓMICOS Y CULTURALES

La TB ocasiona aún gran morbilidad y mortalidad; en muchas regiones del mundo es endémica, en algunas epidémica; afecta a los más pobres en países de bajos recursos y a quienes están en condiciones de pobreza en países desarrollados (5). Afecta directamente a los niños y sus familias haciéndose más vulnerables cuanto más haya precariedad socio-económica y de sus condiciones de vida (vivienda, hacinamiento, alimentación); incrementan el riesgo el desplazamiento por conflictos bélicos y la explotación infantil.

La ausencia y baja cobertura de inmunización con BCG, la coinfección TB/VIH, la resistencia a medicamentos, la inmunosupresión y enfermedades de base, han aumentado la susceptibilidad de los niños en quienes la TB es reflejo de la prevalencia en adultos y evento centinela que indica transmisión reciente y progresiva del BK.

Según OMS/OPS, los mayores factores de riesgo en niños para infectarse, enfermar o tener una progresión grave, son:

- Contacto intradomiciliario frecuente con bacilíferos
- Edad inferior a cinco años
- Coinfección con VIH
- Desnutrición grave

Hay poblaciones en mayores condiciones de vulnerabilidad: los indígenas y afroamericanos marginados e igualmente los desplazados y los habitantes de calle (6). Aunque todos estos factores son trascendentes, no se puede olvidar que todos los niños son susceptibles pues no tienen inmunidad innata.

El desconocimiento de la situación real de la enfermedad y sus riesgos, la insuficiente detección de sintomáticos respiratorios, infectados y enfermos y los tratamientos inadecuados, contribuyen al aumento de la exposición al bacilo y a que no se corte la cadena de transmisión. En varios países de Latinoamérica hay niños no registrados oficialmente ni cobijados por ningún sistema de salud y no se benefician de actividades de saneamiento, educación, prevención o vacunación. En TB, los condicionantes y la enfermedad actúan en doble sentido: sus determinantes hacen perder factores protectores y empeoran los de riesgo produciéndose la patología; a su vez, ésta desencadena eventos que deterioran más el estado precario de salud y de forma de vida. Alguien carente de recursos, desnutrido y enfermo, va a agravar todos los componentes de la enfermedad misma: deterioro de las condiciones de vida material, desempleo, desnutrición, etc. y se crea un nefasto círculo vicioso. Se suma el estigma social que aún pesa sobre los enfermos quienes por miedo al rechazo, la discriminación y el marginamiento, consultan tardíamente, permanecen sin diagnóstico o no son beneficiarios de ninguna actividad de apoyo (7).

Siempre se ha considerado que la TB es una "enfermedad de la pobreza" y aunque es una entidad infecto-contagiosa, se reconoce planamente que las condiciones socio-económicas, culturales y ambientales y la exclusión social en las que viven las poblaciones vulnerables, favorecen su ocurrencia (8). En regiones donde hay menos recursos y poco acceso a la atención hay mayor número de casos, más patologías que aplazan el diagnóstico, dificultades para comprobarlo y se subestima la carga de la enfermedad; no conocemos con precisión el número de casos reales en regiones donde el problema es mayor (9). Por ser el estado de salud y bienestar de los niños dependiente de la familia y en especial de las madres, conviene recordar que en muchos países su salud es bastante precaria; se estima que en el mundo hay 2.900.000 casos de TB en mujeres, con mortalidad de 410.000 (10), hecho que conlleva consecuencias graves: orfandad, pobreza, abandono, etc (11).

HUÉSPED

La genética del bacilo define la capacidad de infección o enfermedad; las características genéticas del huésped también determinan la eficiencia de movilización de las defensas y de respuesta adecuada. El papel del genotipo y fenotipo para infectarse o enfermar o no con el BK está en estudio. Habría genes programados para regular la resistencia natural, la actividad macrofágica, la presentación de antígenos, la producción de ácido nítrico, de vitamina D como inmunoregulador, la modulación

del interferón y las citocinas; estos procesos están relacionados además con el complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) y determinarían la susceptibilidad diferencial y heterogeneidad de la TB. Se están estudiando factores epigenéticos medio-ambientales relacionados (12).

Los niños están más expuestos tempranamente en el hogar (cada enfermo bacilífero contagia entre 16 a 20 personas de su entorno) y son más vulnerables a la infección; su respuesta inmune aún en sanos es insuficiente para eliminar todos los BK de la infección, no son eficientes en contenerlos en el granuloma inicial y pueden desarrollar enfermedad severa y diseminada.

Los factores de riesgo de infección o de progresión a enfermedad se relacionan directamente con el sistema inmune del niño quién puede infectarse en cualquier edad pero la probabilidad, frecuencia y gravedad son mayores cuanto menor es. El 50% de los expuestos se infectan, con mayor riesgo de progresión a enfermedad grave, extrapulmonar o diseminación en <2 años, desnutridos, adolescentes e inmunodeficientes (13). La mortalidad en <1 año es del 50%. La mitad de enfermos que no reciban tratamiento morirán en los próximos 5 a 8 años.

Conviene enfatizar que aumentan la susceptibilidad, progresión, gravedad y mortalidad: la desnutrición, la deficiencia de vitamina D; la ausencia de BCG; la infección por VIH (20 veces más), los inmunosupresores, antagonistas TNF (Factor de Necrosis Tumoral) y las condiciones debilitantes: diabetes, falla renal o hepática, cáncer, neumoconiosis y las infecciones virales (sarampión, varicela, influenza) y bacterianas (tos ferina).

Hay tres desenlaces posibles del contacto: el niño expuesto no infectado, la infección latente y quién progresa a enfermedad activa. Es importante definir estos estadios; la dificultad radica en que la transición entre infección latente y enfermedad es un continuum que a veces es indefinido y subclínico.

FISIOPATOGENIA

Transmisión, contagio, inoculación, infección y enfermedad

La principal vía de transmisión y contagio es por aerosoles que contienen bacilos viables, inhalados por personas susceptibles en general en espacios cerrados. En aire ambiente abierto los bacilos se dispersan y mueren por la luz ultravioleta; algunos permanecen viables en partículas aerosolizadas de nuevo. La fuente de infección casi siempre es un adulto o adolescente con lesiones pulmonares comunicadas al aire que expelen partículas infectantes formando aerosoles transportadores del BK a través de la tos, el habla, la risa, el canto, los estornudos y la expectoración.

La contagiosidad depende de la severidad del cuadro, la frecuencia de la tos, el tamaño del inóculo y la cepa y virulencia del *M. tuberculosis* y si la persona contagiosa recibe o no tratamiento anti-TB.

INFECCIÓN

Los niños se infectan casi siempre por exposición doméstica o contacto estrecho con un bacilífero del medio familiar, generalmente padres o convivientes enfermos; otras

fuentes son: cuidadores externos, maestros, expendedores de comida, etc. Los bacilíferos son la mayor fuente de transmisión y contagio.

Otras vías de infección de menor frecuencia son la ingestión, en especial de *M. bovis* o por contaminación accidental por las diferentes micobacterias.

La inmunidad natural innata contra la infección consiste en mecanismos como la nutrición normal, la integridad cutánea y de mucosas respiratorias y digestivas, sus secreciones normales, la anatomía de las vías respiratorias, el clearance mucociliar, la flora residente y las respuestas inflamatorias e inmunológicas iniciales, representadas por macrófagos, linfocitos (NK, natural killers) y neutrófilos.

Las microgotas inhaladas que contienen 2-3 bacilos, alcanzan los alvéolos. En niños inmunocompetentes la respuesta se inicia con macrófagos alveolares no activados y células dendríticas; los antígenos bacilares alteran las células epiteliales y producen una inflamación local y reclutamiento celular (formación de foco de consolidación neumónica); las opsoninas inducen la adherencia de los bacilos a receptores específicos del macrófago que se activa para fagocitarlos; por razones desconocidas, ya englobados por los fagosomas, no son lisados como otras bacterias, sino que inician su crecimiento y reproducción; los macrófagos cargados con bacilos migran por linfáticos hacia ganglios vecinos; allí presentan los antígenos bacilares a los linfocitos T CD4 y CD8 nativos (indispensables para contener la infección) y activan los linfocitos T que se dividen en TH1 (liberan citoquinas, interleuquinas, TNF- β e IFN- γ) y TH2 (IL-1, IL-4, IL-5 y otras que estimulan los linfocitos B a fin de controlar la multiplicación y diseminación bacilar.

Cuando se pierden estas funciones, los bacilos intracelulares siguen multiplicándose hasta necrosar la célula huésped y liberarse hacia el alvéolo; las células de memoria migran hacia el sitio de la infección y median una respuesta de monocitos y macrófagos para matar a los bacilos posiblemente por liberación local de óxido nítrico; los bacilos liberados pueden alcanzar ganglios linfáticos u otros sitios a través de la vía hematológica.

Al segundo día del ingreso bacilar se inicia la formación del granuloma que crece en 2 semanas a 1 mm (visible como un punto grisáceo) y se originan células gigantes multinucleadas centrales o de Langerhans, que contienen a menudo bacilos en su citoplasma, rodeadas por macrófagos distorsionados llamados epiteloideas y linfocitos y fibroblastos que forman un tejido fibroso circunvalar encapsulando la lesión. Posiblemente por anoxia central y productos del bacilo mismo, en varios días puede ocurrir necrosis caseosa y al morir los macrófagos, liberar nuevos micro-organismos; la mayoría de veces se contiene la lesión y desaparece o deja una cicatriz imperceptible o una calcificación que atrapa los bacilos y puede ser visualizada radiológicamente a los 6 meses.

Este período de infección (primoinfección TB) suele ser asintomático, no transmisible y deja una huella inmunológica de hipersensibilidad detectable por la prueba de tuberculina (PPD). El período de latencia o incubación entre la llegada del bacilo y la evidencia de la infección es 8 a 10 semanas. El foco parenquimatoso, el compromiso linfático y del ganglio satélite, constituyen el Complejo primario de Ghon que puede dejar una

cicatriz frecuentemente calcificada, visible radiológicamente (Complejo de Ranke). Cuando hay una adecuada respuesta inmune protectora a la infección primaria, se desarrolla un foco fibroso y en niños mayores un foco de caseificación y posterior fibrosis; los ganglios regionales cicatrizan en meses; la linfadenopatía puede persistir por años y en ella existir algunos bacilos viables que eventualmente producirán enfermedad si la capacidad inmune declina.

La formación de granulomas o caseum y la calcificación son útiles para contener la infección y prevenir la diseminación (el medio extracelular ácido, carente de O₂, impide la multiplicación bacilar y salida del foco inicial); si la lesión avanza, la mayoría de veces lentamente, va alterando el órgano y los síntomas aparecen cuando el daño es importante; en niños y jóvenes la potencialidad de reparación del tejido pulmonar puede minimizar la alteración y dejar escasa huella si se administra tratamiento adecuado.

Los niños presentan formas de primoinfección en la mayoría de casos y su curación sucede en el 95% de los inmunocompetentes infectados. Las formas secundarias de reactivación o reinfección son frecuentes en adultos.

La transmisión de *Mycobacterium tuberculosis* al humano proviene de fuentes ambientales como aerosoles provenientes de agua estancada, partículas de tierra o polvo. Los animales parecen tener un rol importante en la transmisión a humanos (14).

LATENCIA

El organismo infectado moviliza sus mecanismos de defensa para contener los bacilos pero algunos pueden sobrevivir y quedar en un estado de quiescencia, durmientes o en "hibernación" dentro del macrófago el cual al no detectar crecimiento bacteriano, deja de enviar estímulos a los CD8 y CD4, haciendo que el bacilo se haga invisible para el sistema inmune y pueda reactivarse después; en este estado de latencia, aunque no es inerte, es imposible verlo o cultivarlo; su ADN sí es detectable. Esta situación se denomina infección latente, en la cual el niño está asintomático pero la infección bacilar puede demostrarse por la positividad tuberculínica u otras pruebas. Por ser de especial relevancia en los niños debido a la posibilidad de pasar en forma inadvertida hacia una enfermedad pulmonar o diseminada, debe ser cuidadosamente controlada.

La respuesta inmunológica y el riesgo de infectarse con el *M. tuberculosis* son complejos; parece existir cierta resistencia natural pues el 50% de los expuestos no se infectan pero la base inmunogenética de esta susceptibilidad diferencial, así como la infección latente es poco clara (15).

ENFERMEDAD

Cuando confluyen factores de riesgo, alrededor del 5% de los niños infectados se enferman apareciendo síntomas respiratorios, constitucionales o generales, el 90% de casos en el primer año después de la infección; entre el 5%-10% desarrolla la enfermedad posteriormente.

Si la contención de la infección falla, el complejo

primario puede evolucionar hacia la enfermedad; en la mayoría de casos el compromiso es parenquimatoso pulmonar; el material necrótico se licúa y convierte en una secreción viscosa con bacilos; el granuloma en crecimiento destruye el tejido vecino y erosiona vasos y paredes alveolares y el material bacilar pasa a otros alveolos con diseminación pulmonar primaria (neumonía TB) o reblandecimiento de un ganglio drenado hacia un bronquio (diseminación bronquial primaria); el material con bacilos puede llegar a linfáticos o vasos y sembrarse prácticamente en cualquier tejido u órgano por lo cual los niños pueden presentar TB pulmonar progresiva o formas miliare y extrapulmonares (ganglionar, meníngea, pleural, pericárdica, abdominal, osteo-articular, cutánea, renal).

Los niños esporádicamente presentan cavernas o formas "abiertas" de TB, bacilíferas (especialmente los adolescentes); en general el compromiso pulmonar infantil es de consolidación parenquimatoso o complejo primario evolutivo; las poblaciones bacilíferas son de escaso número o paucibacilíferas por lo cual se consideran en general poco bacilíferas.

Hay un aumento preocupante de formas congénitas transmitidas vía transplacentaria hematogena, por ingestión de líquido amniótico infectado o secreciones durante el parto y de la neonatales (exposición del recién nacido a bacilífero, usualmente la madre) (16). La leche materna no transmite el *Mycobacterium tuberculosis*.

CONCLUSIÓN

La comprensión de la historia natural y la fisiopatogenia de la infección y la enfermedad infantil por TB permiten comprender su amplio espectro clínico y es la manera posible de abordar su diagnóstico (17) pues la entrada al organismo, la complejidad de la respuesta inmunológica que desencadena y la forma de compromiso de tejidos y órganos en un espectro tan amplio, requieren del conocimiento claro de su existencia, formas heterogéneas de presentación y del correcto diagnóstico; de ello somos responsables los médicos, en especial quienes atendemos niños.

El autor declara no presentar conflicto de intereses

REFERENCIAS

1. Sánchez Luna M, Moreno Hernando J, Botet Mussons F, Fernández Lorenzo JR, Herranz Carrillo G, Rite Gracia S, Salguero García E, Echaniz Urcelay I. Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. *An Pediatr* 2013; 79:262
2. Palominos MA, Morgues M, Martínez F. Management of infants with Chronic Lung Disease of prematurity in Chile. *Early Hum Dev* 200; 81: 151-4
3. Bancalari A. Actualización en Presentación y Patogénesis de la Displasia Broncopulmonar. *Rev Chil Pediatr* 2009; 80 : 213-224
4. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:167-72
5. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967; 276: 357-68
6. Zeitlin P, Noguee L. Etiology of Bronchopulmonary Dysplasia: Before Birth. *Pediatr Allergy Immunol Pulm* 2011; 24: 21-25
7. Gien J, Kinsella J. Pathogenesis and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opinion Pediatr* 2011; 23:305-313
8. Mourani P, Abman S. Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia.: pulmonary hypertension and beyond. *Curr Opin Pediatr* 2013;25: 329-337
9. Baraldi E, Filippone M. Chronic Lung Disease after Premature Birth. *N Engl J Med* 2007; 357:1946-55
10. American Thoracic Society Documents Statement on the Care of the Child with Chronic Lung Disease of Infancy and Childhood. *Am J Respir Crit Care Med*; 2003: 356-396
11. Jobe A, Bancalari E. NICHD/NHLBI/ORD Workshop Summary. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Care Med* 2001; 163: 1723- 1729
12. Bancalari E, Claure N. Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*, 2006, 30: 164-170
13. Fernández C, Fajardo C, Favareto M, Hoyos A, Jijón-Letort F, Carrera M, Yllescas M, Romero M. Oxygen dependency as equivalent to bronchopulmonary dysplasia at different altitudes in newborns $\leq 1500g$ at birth from the SIBEN network Members of Iberoamerican Society of Neonatology network. *J Perinatol*. 2014; 34:538-42
14. MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica Displasia Broncopulmonar del Prematuro. Santiago: MINSAL, 2009. web.minsal.cl/portal/url/item/721fc45c974a9016e04001011f0113bf.pdf
15. Ola Didrik Saugstad, Dagfinn Aune. Optimal Oxygenation of Extremely Low Birth Weight Infants: A Meta-Analysis and Systematic Review of the Oxygen Saturation Target Studies. *Neonatal* 2014;105:55-63
16. Poets CF. When do infants need additional inspired oxygen? A review of the current literature. *Pediatr Pulmonol*. 1998; 26:424-8
17. Kotecha S, Allen J. Oxygen therapy for infants with chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2002; 87:F11-4
18. Primhak RA. Discharge and aftercare in chronic lung disease of the newborn. *Semin Neonatal* 2003;8:117-26

TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR EN NIÑOS

Extrapulmonary tuberculosis in children

Dr. Jürg Niederbacher Velásquez

Pediatra Neumólogo

Miembro activo Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica

Profesor Asociado Pediatría Universidad Industrial de Santander

Bucaramanga, Santander, Colombia

EXTRAPULMONARY TUBERCULOSIS IN CHILDREN

Pulmonary tuberculosis (TB) is the most common type of TB in children. Extrapulmonary tuberculosis is also prevalent (about 30-40% of cases) and it can occur in a variety of anatomical sites. This study presents a review of the literature on the main clinical manifestations of extrapulmonary tuberculosis in children, its diagnosis and treatment. At the end, some reflections on the importance of BCG for prevention are presented.

Key words: lymph nodes tuberculosis, meningeal tuberculosis, osteoarticular tuberculosis, miliar tuberculosis, pleural tuberculosis, urogenital tuberculosis, abdominal tuberculosis, ocular tuberculosis, skin tuberculosis

RESUMEN

La tuberculosis (TB) pulmonar es el tipo más común de TB en niños. La tuberculosis extrapulmonar también es frecuente (alrededor de 30-40% de los casos) y se puede presentar en una gran variedad de sitios anatómicos. Se hace una revisión de la literatura sobre las principales manifestaciones clínicas extrapulmonares de la tuberculosis en niños, su diagnóstico y su tratamiento. Al final se hacen algunas reflexiones sobre la importancia de la BCG para su prevención.

Palabras clave: tuberculosis ganglionar, tuberculosis meníngea, tuberculosis osteoarticular, tuberculosis miliar, tuberculosis pleural, tuberculosis genitourinaria, tuberculosis abdominal, tuberculosis oftálmica, tuberculosis cutánea.

INTRODUCCIÓN

Los niños pueden presentar enfermedad tuberculosa a cualquier edad, pero en países endémicos de tuberculosis (TB), es más frecuente su presencia entre el año y los cuatro años de edad. La carga actual de TB en niños es desconocida; en 2012 la Organización Mundial de la Salud (OMS), estimó que globalmente era de 530000 casos anuales en niños menores de 15 años y que se producían 74000 muertes por año en este grupo de edad en pacientes VIH negativos (1).

Según la OMS, la TB pulmonar es el tipo más común de TB en niños. La tuberculosis extrapulmonar también es frecuente (alrededor de 30-40% de los casos) y se puede presentar en una gran variedad de sitios anatómicos (1,2).

El Ministerio de Salud en Colombia reportó para el año 2006, que solo el 7,2% del total de los casos de TB correspondieron a pacientes menores de 15 años y el 9,5% de ellos a formas de infección extrapulmonar; además, la tendencia en los últimos años ha sido hacia el aumento de la TB extrapulmonar, pasando de 2,5 casos por cada 100 000 habitantes en 1997 a 3,3 en el 2001 y a 3,7 en el 2006; atribuyéndose a la desnutrición infantil, ser

hijo de madre portadora del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), no tener vacuna BCG, convivir con pacientes bacilíferos y en el caso de los adultos a la coinfección con el VIH, las causas más importantes de este incremento (3,4,5). En la población general de Colombia durante el primer semestre de 2015, cerca del 20% de los casos de tuberculosis correspondieron a TB extrapulmonar (1435 casos) y de estos las localizaciones anatómicas más frecuentes fueron en su orden la pleural, meníngea, ganglionar, osteoarticular, peritoneal, intestinal, genitourinaria, pericárdica, renal y cutánea. En una reciente revisión de la casuística de tuberculosis infantil en un hospital pediátrico de referencia en la China reportaron como manifestaciones más frecuentes de TB extrapulmonar a la TB meníngea y la diseminada (6,7). Por lo tanto, cualquier enfermedad con manifestaciones atípicas o sin diagnóstico etiológico definido en dichos órganos o sistemas, debe incluir entre sus diagnósticos diferenciales a la tuberculosis.

Los niños quienes desarrollan enfermedad tuberculosa, usualmente lo hacen durante el primer año luego de haberse infectado, observándose un tiempo de latencia mucho menor para desarrollar la enfermedad y manifestaciones más agudas en los lactantes; por lo tanto la presencia de tuberculosis en un niño, es un indicador de reciente transmisión de *Mycobacterium tuberculosis* en la comunidad, lo que sin duda representa a todo nivel una falla en la vigilancia epidemiológica de los casos de enfermedad por tuberculosis en un país. Además los niños, particularmente los menores de dos años, tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad diseminada, que se asocia a alta morbi-mortalidad

Correspondencia:

Dr. Jürg Niederbacher

Centro Médico Clínica Bucaramanga

Calle 54 n°3545 – piso 9 consultorio 906

Bucaramanga, Santander, Colombia.

E-mail: jurg.niederbacher@gmail.com

(7,8).

En los adolescentes, que es una población vulnerable desde muchos puntos de vista (psicosocial, biológico) también se incrementa el riesgo de desarrollar TB y usualmente presentan una enfermedad pulmonar tipo adulto, suelen ser a menudo bacilíferos, su presentación puede ser más insidiosa que en los lactantes y preescolares y representan un desafío para el manejo (8).

DEFINICIONES

La TB extrapulmonar se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de tuberculosis que involucra otros órganos que no sean los pulmones (diseminada, pleura, pericardio, ganglios linfáticos, abdomen y peritoneo, tracto genitourinario, piel, articulaciones, huesos y meninges) (9,10).

Se considera caso probable de meningitis tuberculosa a todo individuo con cuadro clínico de comienzo insidioso consistente en fiebre, cefalea, náusea, vómito y signos de irritación meníngea, con o sin cambios de conducta o convulsiones y que tiene antecedentes de tuberculosis pulmonar o contacto con casos bacilíferos (anterior o actual) y se denomina caso probable de otras formas de TB extra-pulmonar a todo individuo con cuadro clínico sugestivo de TB en riñones, huesos, ganglios linfáticos, órganos genitales, pericardio, peritoneo, articulaciones, pleura u otra localización extra-pulmonar, así como toda impresión diagnóstica de TB extra-pulmonar en estudio (10).

La tuberculosis congénita, que algunos autores incluyen como una variedad de la TB extrapulmonar, merece un capítulo aparte (11).

FISIOPATOLOGÍA

Los niños tienen un elevado riesgo para presentar tuberculosis extrapulmonar, presumiblemente por inmadurez de su respuesta inmune, aunque los defectos que aumentan el riesgo en esta población no son bien conocidos. La patogénesis de la tuberculosis extrapulmonar en los adultos difiere de la de los niños, en quienes es más común la progresión primaria por diseminación linfohematógena, que la reactivación de una infección latente como ocurre en los adultos (12,13).

Uno de los factores inmunológicos asociados con el aumento en el riesgo de tuberculosis pulmonar es la proteína quimiotáctica monocítica 1 (MCP-1 por sus siglas en inglés), que recluta monocitos y linfocitos T y es importante en la formación del granuloma. En adultos con tuberculosis pulmonar activa, se han encontrado niveles más altos de MCP-1 que aquellos con enfermedad extrapulmonar. En niños con tuberculosis pulmonar, también se han descrito niveles elevados de MCP-1, pero no así en pacientes con tuberculosis meningea o miliar (12,13).

TUBERCULOSIS GANGLIONAR

En varios reportes (14,15), la tuberculosis ganglionar intra y extratorácica es la manifestación más frecuente de TB extrapulmonar en pediatría (Figura 1). La linfadenitis tuberculosa

se desarrolla en el 5-15% de niños con TB y la ruta de diseminación más frecuente es la hematógena (10,16). El crecimiento del nódulo linfóideo puede ser el único signo de infección en muchos de los casos. Los nódulos linfáticos cervicales anteriores, los ganglios posteriores, submandibulares y supraclaviculares son en su orden los más frecuentemente comprometidos (16), usualmente de manera unilateral. Sin embargo, la ubicación también puede ser bilateral o afectar otras cadenas ganglionares como las axilares, mamarias, mesentéricas e inguinales (3,10,14). Aunque hay que establecer diagnóstico diferencial con enfermedades mielolinfoproliferativas, micobacteriosis no tuberculosas y otras patologías infecciosas virales o bacterianas, siempre que se presente una masa en cuello de más de dos cm de diámetro y con una evolución mayor a un mes se debe descartar como posible agente etiológico a la micobacteria tuberculosa (3,10,16,17).

La linfadenopatía tuberculosa usualmente evoluciona lenta y progresivamente, es indolora, los nódulos son elásticos y



Figura 1. Tuberculosis ganglionar intratorácica parahiliar izquierda y granuloma pulmonar base izquierda. Niña de 5 años. (Archivo personal del autor)

adherentes a la piel, la cual se vuelve eritematosa o violácea en cuanto la enfermedad progresa y puede ulcerarse y formar una fístula entre el ganglio, tejido celular subcutáneo y la piel, conocida como escrófula; también se puede acompañar de manifestaciones constitucionales como fiebre de bajo grado, astenia y falta de ganancia de peso (3,10,16).

Una historia de exposición a la enfermedad, evidencia de enfermedad extralinfática y una prueba de tuberculina positiva pueden orientar el diagnóstico, que se puede confirmar con una biopsia por punción (18), biopsia excisional y demostración del bacilo con los métodos de microbiología o histopatología tradicionales o los modernos de biología molecular (Reacción en Cadena de Polimerasa para *Mycobacterium tuberculosis*-PCR-); no obstante la ausencia del bacilo no excluye el diagnóstico y algunos hallazgos histopatológicos o suma de criterios clínicos, tuberculínicos, imagenológicos (radiografía de tórax que puede demostrar anomalías entre el 25-40% de los casos y ecografía de cuello que ubica y define las características del compromiso ganglionar) y epidemiológicos son fundamentales para apoyar la presencia de adenitis tuberculosa. (3,10,16,17).

TUBERCULOSIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La TB del sistema nervioso central es la complicación más grave de esta enfermedad, pues causa alta morbilidad y mortalidad (3,10,17,19,20). Es la causa más común de meningitis subaguda en países en vías de desarrollo, además aparece como complicación de la TB miliar hasta en 50% de los casos, pues los tubérculos o foco caseoso de Rich liberan el bacilo directamente de las meninges al espacio subaracnoideo; se presenta más comúnmente 2 a 6 meses luego de la infección primaria, sucediendo en aproximadamente la mitad de los pacientes menores de dos años (10, 16). La manifestación más común de la tuberculosis del sistema nervioso central es la meningitis hasta en 95% de los casos (Figura 2). Los tuberculomas (Figura 3) ocurren en alrededor de 5% y los abscesos cerebrales en menos del 1% (13, 16).

El daño cerebral es debido a los efectos combinados de la elevación de la presión intracraneana causada por la hidrocefalia obstructiva y a la injuria isquémica cerebral resultante de la periarteritis. (10,19)

La descripción clásica de Lincoln refiere que la tuberculosis meníngea se manifiesta clínicamente en tres estadios. El primero con síntomas constitucionales inespecíficos como hiporexia, cefalea, náuseas, cambios en la personalidad, irritabilidad y fiebre; en el segundo se encuentra compromiso de pares craneanos (III,VI y VII principalmente), convulsiones, opistótonos y signos meníngeos y en el tercero hay notoria alteración del estado de conciencia, signos de hipertensión endocraneana y hasta muerte (16,21,22).



Figura 2. Tuberculosis meníngea estadio 2. Lactante de 6 meses. (Archivo personal del autor)



Figura 3. Tuberculoma cerebral. Resonancia niño 3 años. (Archivo personal del autor)

Para hacer el diagnóstico, se debe tener en cuenta el antecedente epidemiológico de contacto con un paciente con tuberculosis, la sospecha clínica, la prueba de tuberculina positiva en cerca de la mitad de los casos, el estudio citoquímico y bacteriológico del líquido cefalorraquídeo (LCR), que se caracteriza por presencia de pleocitosis linfomonocitaria, hipoglucorraquia, elevación de las proteínas y aumento de la Adenosina desaminasa (ADA) > 5U/L, con resultados variables de obtención de la micobacteria por baciloscopia directa o por cultivo; los nuevos métodos de detección de ADN de la micobacteria por técnicas de PCR; las imágenes diagnósticas como radiografía de tórax con hallazgos como adenomegalias mediastinales, infiltrados alveolares y miliares, la tomografía o resonancia cerebral que demuestran hidrocefalia en la mayoría de los casos, además realce basilar y meníngeo, zonas de isquemia, calcificaciones, tuberculomas y absceso cerebral según sea el caso (3,8,10,16,22-24).

Es una enfermedad muy agresiva, pues a pesar del diagnóstico precoz y el óptimo tratamiento, entre el 15-32% de los afectados mueren y aproximadamente el 80% de los sobrevivientes tendrán secuelas neurológicas (ceguera, sordera, paraplejía, diabetes insípida, retraso mental, alteración en el desarrollo cognitivo y motor, déficit de atención e hiperactividad), especialmente cuando ocurre en menores de dos años (19,25,26).

Se mencionan como factores de mal pronóstico para meningitis tuberculosa los siguientes: edad menor de tres años, inmunosupresión, ausencia de inmunización con BCG, mayor gravedad clínica (estadios avanzados con presencia de coma, compromiso de nervios craneanos, hemiplejía, convulsiones), escasa o nula reactividad a la prueba de tuberculina, alteraciones significativas del LCR especialmente elevadas concentraciones de proteínas, infecciones por micobacterias multirresistentes, retraso diagnóstico y terapéutico, signo de Babinski positivo, alteraciones cerebrales evidenciadas en la tomografía o la resonancia magnética cerebral (3,7,22,27,28).

TUBERCULOSIS PLEURAL O PLEURESÍA TUBERCULOSA

La tuberculosis pleural, al igual que la ganglionar, mediastínica o hiliar, aunque hay discusiones, es considerada una forma de tuberculosis extrapulmonar intratorácica, siempre que no haya alteraciones radiológicas en los pulmones (7,29). En los países con alta prevalencia y endemia de TB, es la presentación más frecuente de TB extrapulmonar en adultos; en niños menores de cinco años es inusual y comienza a ocurrir con más frecuencia en los adolescentes (16,30-32).

Es la consecuencia de la rotura de una lesión tuberculosa subpleural que provoca una reacción inflamatoria dependiente de los linfocitos T. El derrame pleural es de tipo exudativo y guarda relación con una reacción de hipersensibilidad tardía a *Mycobacterium tuberculosis*. Un bajo número de bacilos tuberculosos genera una reacción granulomatosa. La pleura puede contaminarse por contigüidad con la lesión pulmonar, por rotura de un ganglio linfático o por vía hemática (30).

Los síntomas más frecuentemente encontrados son fiebre, tos, dolor torácico, debilidad, pérdida de peso y dificultad respiratoria (10,16,31,32).

La toracentesis es esencial como procedimiento diagnóstico. El estudio del líquido pleural obtenido revela altos niveles de proteínas, elevación de la Deshidrogenasa Láctica (DHL), baja concentración

de glucosa y celularidad con predominio de linfocitos. Casi nunca se encuentran bacilos en los frotis del líquido y los cultivos son positivos en menos de 30% de los casos. La biopsia pleural arroja mayor positividad del bacilo y muchas veces demuestra la presencia de granulomas (10,16,33).

Otras ayudas diagnósticas son la radiografía de tórax, en donde se aprecia derrame pleural usualmente unilateral, anomalías parenquimatosas en varios casos, engrosamiento pleural y calcificaciones (Figura 4). La ecografía puede revelar nódulos pleurales. La tomografía no proporciona ningún dato complementario. También es de utilidad la prueba de tuberculina positiva > 5 mm, los niveles de ADA >40 U/L y los de interferón con un punto de corte entre 0,3-5 mg/L. (16,30,33) El pronóstico es excelente.



Figura 4. Tuberculosis pleural. Niña de 11 años. (Archivo personal del autor)

TUBERCULOSIS MILIAR

La diseminación hematogena del bacilo tuberculoso a dos o más órganos se conoce como TB miliar; aunque para fines de manejo programático, si hay compromiso pulmonar concomitante, se clasifica como tuberculosis pulmonar (10,29). Es más frecuente en lactantes y niños pequeños. Las lesiones suelen ser más numerosas y de mayor tamaño en los pulmones, bazo, hígado y médula ósea (10,31) (Figura 5)



Figura 5. Tuberculosis miliar pulmonar y diseminada. Lactante de 2 meses. (Archivo personal del autor)

Los hallazgos clínicos más frecuentes son anorexia, fiebre, tos, falla de crecimiento, taquipnea, dificultad respiratoria, espiración prolongada, sudoración nocturna, pérdida del apetito y de peso, hepatoesplenomegalia y adenopatías generalizadas, pero dependen de los órganos comprometidos (10,31,34)

La prueba de tuberculina puede ser negativa hasta en un 40% de los pacientes, además, el cultivo de esputo o de aspirado gástrico es poco sensible. El diagnóstico se hace habitualmente realizando biopsia hepática o de médula ósea, seguida del examen bacteriológico e histológico correspondiente (10).

TUBERCULOSIS OSTEO-ARTICULAR

Es la infección directa de los huesos y/o articulaciones por el bacilo tuberculoso. Representa 1-5% de todos los casos de enfermedad tuberculosa y 10-18% del compromiso extrapulmonar; la afección vertebral, generalmente de la columna dorsal, es su localización más común (mal de Pott o espondilitis tuberculosa), manifestación que es más frecuente y severa en niños que en adultos (3,10,30) (Figuras 6 y 7).



Figura 6. Mal de Pott. Niña de 3 años. (Archivo personal del autor)

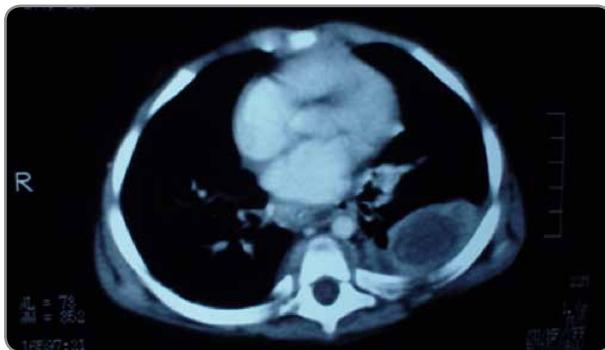


Figura 7. Mal de Pott, absceso frío y compromiso vértebra y costilla adyacente. Niña de 3 años. (Archivo personal del autor)

La TB ósea se origina generalmente por diseminación hematogena o linfática y alcanza de manera progresiva la envoltura sinovial, la placa subcondral y el cartílago de conjunción; se presentan abscesos fríos, y secuestros óseos (30). El pulmón es el foco primario en cerca del 75% de los pacientes (sucede luego de una primoinfección tuberculosa) (3,10). En pediatría el compromiso articular usualmente se manifiesta como una monoartritis insidiosa crónica, generalmente en cadera o rodilla (3,10,35,36). La enfermedad esquelética multifocal es infrecuentemente reportada en niños (37).

Los signos y síntomas son generalmente inespecíficos; el dolor es la principal manifestación clínica; también puede existir edema, inflamación localizada, fiebre, restricción de movimientos, además se puede presentar deformidad y paraplejía en el caso del compromiso vertebral (38,39). También se suele acompañar de fiebre y compromiso respiratorio, antecedendo a las manifestaciones osteoarticulares (3,10,35).

El diagnóstico se establece mediante la recuperación del bacilo tuberculoso de fluidos corporales (aspirado gástrico, esputo, líquido sinovial) y/o por la demostración de cambios consistentes con TB en especímenes de biopsia sinovial u ósea. Una historia de contacto positivo está presente en el 20% de los casos. La prueba de tuberculina es positiva en la mayoría de los pacientes (10). Los métodos de imágenes (radiografías simples que evidencian zonas líticas, resonancia o ecografía de articulaciones orientan el diagnóstico. También es útil la determinación de PCR para *mycobacterium tuberculosis* en el líquido articular (16).

El diagnóstico diferencial de la TB osteoarticular se hace con artritis séptica, enfermedad de Perthes, sinovitis transitoria, monoartritis reumática juvenil, brucelosis, espondilitis aséptica, metástasis tumoral (10,35). Puede generar discapacidad funcional y su pronóstico depende del diagnóstico y manejo oportunos, tanto médico como quirúrgico en algunos casos (10).

TUBERCULOSIS ABDOMINAL

La tuberculosis abdominal es bastante rara en niños, es más frecuente en pacientes inmunocomprometidos. Generalmente las presentaciones intestinal, peritoneal, hepática, esplénica, pancreática o biliar son una manifestación de una tuberculosis miliar con siembras linfohematogénicas, pero también puede ser secundaria a una diseminación por ingestión de esputo infectado con *mycobacterium bovis* o tuberculoso, reactivación local de una infección latente o contaminación directa desde otros órganos (3,5,40-43).

Habitualmente la TB no es considerada en el diagnóstico diferencial de los cuadros abdominales, debido a su expresión clínica variable e inespecífica. Se presenta con fiebre, anorexia, ascitis, astenia, adinamia y pérdida de peso, con un laboratorio inespecífico y en forma insidiosa con diarrea y estreñimiento intermitentes o como abdomen agudo (apendicitis, peritonitis), masa abdominal u oclusión intestinal (3,10,41). Los ganglios abdominales no son los más frecuentemente afectados en la TB, sin embargo el compromiso ganglionar es la manifestación más frecuente de la TB abdominal (44). Si compromete el hígado o las vías biliares, puede simular una hepato-colangitis (3).

El diagnóstico se realiza con base en la combinación

de la epidemiología, PPD, imágenes (radiografía simple de abdomen, ecografía abdominal, TAC abdominal con contraste), colonoscopia, cultivos de fluidos (paracentesis, materia fecal) y tejidos, ADA de líquido peritoneal, PCR de tejidos o líquido peritoneal, aspiración-biopsia y la anatomía patológica (3,16,42).

El tratamiento es médico con fármacos antifímicos en la mayoría de los casos, con corticoides adyuvantes cuando se sospecha obstrucción o riesgo de estenosis intestinal, perforación y fistulas entéricas y médico quirúrgico en unos pocos pacientes (3,42, 44).

TUBERCULOSIS CARDIACA

La forma más frecuente de TB cardíaca es la pericarditis, que se desarrolla por invasión directa o drenaje linfático desde nódulos caseosos subcarinales (10,31,32,45). Los síntomas son usualmente no específicos tales como fiebre, malestar general, anorexia, y menos frecuentemente dolor torácico, dificultad respiratoria y un frote pericárdico o en casos severos signos de taponamiento cardíaco. Puede desembocar en una pericarditis constrictiva debido a la proliferación fibroblástica secundaria. El diagnóstico es confirmado por la radiografía de tórax (Figura 8), electrocardiograma, ecocardiograma, prueba de tuberculina positiva, citoquímico, ADA, cultivo y PCR para *mycobacterium tuberculosis* del líquido aspirado y en algunos casos biopsia de pericardio (10,16,45).

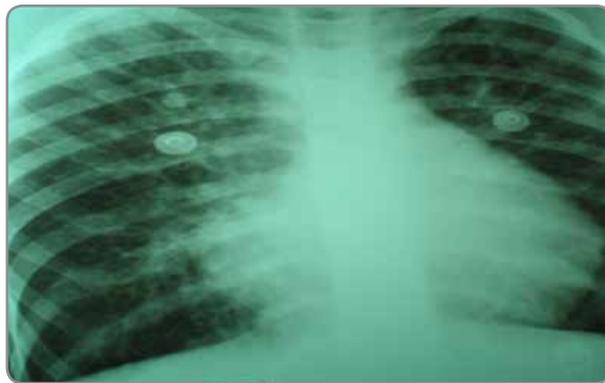


Figura 8. Pericarditis tuberculosa, granuloma lóbulo superior derecho. Niño de 9 años. (Archivo personal del autor)

Además del tratamiento antibiótico cuatro fármacos antituberculosos, los esteroides parecen ser eficaces para reducir la inflamación en la fase aguda y mejorar la evolución (46).

TUBERCULOSIS GENITOURINARIA

Es muy rara en niños (3,5,10,47) y puede estar afectando cualquier parte del sistema genitourinario. Generalmente el compromiso renal se presenta luego de un período de latencia largo como consecuencia de una diseminación hematogena luego de una primoinfección (3,48).

Los rasgos clínicos y paraclínicos son diversos e incluyen piuria abacteriana (49), hidronefrosis unilateral, (16) hematuria, disuria, y dolor abdominal o en un flanco; hay presentaciones menos frecuentes como estenosis ureterales segmentarias o múltiples, falla renal aguda, cálculos, piodermitis y epidídimo-orquitis. Los urocultivos son positivos en un 80-90% de los casos y la prueba de tuberculina es negativa hasta en un 20% de los pacientes. La PCR para *Mycobacterium tuberculosis* es muy útil; otros exámenes como ecografía de riñón y vías urinarias, radiografía simple de abdomen, TAC renal, cistografía, pueden aportar algunos datos anatómicos que inciden en el tratamiento del paciente (3,10,31,47).

La TB genitourinaria en los niños puede evolucionar hacia insuficiencia renal, uropatía obstructiva e infertilidad a largo plazo, e allí la importancia del diagnóstico y manejo oportunos (3,49).

TUBERCULOSIS OFTÁLMICA

El compromiso ocular en pacientes con TB es infrecuente, pero sucede más en lactantes y niños que en adultos. Se puede afectar cualquier parte del ojo desde los párpados hasta el nervio óptico y se manifiesta de diferentes formas clínicas. El tracto uveal, la coroides y ocasionalmente el iris son los más involucrados. El compromiso de la retina se puede presentar con lesiones exudativas o como vasculitis centrales o periféricas (3,10).

La órbita puede verse afectada por diseminación hematogena o por extensión desde estructuras adyacentes como los senos paranasales. El compromiso preseptal o del párpado puede ser una forma de presentación de la TB y es más frecuente en niños que en adultos, al igual que la enfermedad en las conjuntivas (3,10). También se puede asociar con uveítis. La panoftalmitis tuberculosa se caracteriza por ausencia de dolor, presencia de nódulos dentro del globo ocular y perforación espontánea. El compromiso del nervio óptico se presenta como un tubérculo solitario en niños y jóvenes (3,10).

Las manifestaciones oculares de la TB pueden ser causadas por la acción directa del microorganismo en el tejido ocular o por una reacción inmunológica de hipersensibilidad retardada tipo IV a componentes antigénicos de la micobacteria, en ausencia del agente infeccioso; puede ser primaria o secundaria (3).

El diagnóstico es principalmente clínico y se hace de manera definitiva con la detección del bacilo tuberculoso en fluidos o tejidos. Otros métodos como el examen directo, el cultivo, la anatomía patológica y la PCR, resultan de utilidad (3).

TUBERCULOSIS CUTÁNEA

La TB cutánea representa el 15% de los casos de TB extrapulmonar en el mundo y el 1-2% en los niños; en años recientes se ha observado una tendencia creciente de esta enfermedad (10,30).

La TB cutánea generalmente aparece en las extremidades inferiores y la cara de los niños, relacionada con traumatismos, es de naturaleza papular parduzca, con linfadenopatía regional indolora; la prueba de tuberculina se hace positiva durante el curso de la enfermedad y la biopsia

puede ser necesaria para confirmar el diagnóstico.

Cuando la inoculación es exógena, aparecen lesiones únicas y unilaterales como la TB ulcerosa o chancro tuberculoso y la verrugosa. Si la reinoculación es endógena, las lesiones usualmente son bilaterales y múltiples como sucede en la escrofulodermia y el lupus vulgar. La escrofulodermia o escrófula es la forma más comúnmente vista en pediatría, a menudo involucra un absceso frío en el grupo cervical de ganglios linfáticos con la formación de trayectos fistulosos hasta la piel, seguido por el compromiso de ganglios inguinales, submandibulares y grupos axilares (10,30).

TUBERCULOSIS CONGÉNITA

Es poco frecuente. La contaminación prenatal se produce por vía hemática a través de la placenta, directamente por la vena umbilical hasta el hígado fetal (3,5,11).

También puede ser secundaria a la broncoaspiración o ingestión de líquido amniótico o de una infección del tracto genital (5,11,30).

El primer foco de infección se desarrolla en el hígado, con lesión de los ganglios periportales, y después el bacilo tuberculoso se disemina hacia los pulmones y otros órganos.

En el nacimiento, los signos clínicos son inespecíficos. Aparecen a las 2-3 semanas de vida y son muy difíciles de distinguir de las otras causas de infección neonatal, ya que asocian hepatoesplenomegalia, dificultad respiratoria, adenopatías y fiebre (11,30).

Los cinco criterios establecidos por Cantwell y colaboradores siguen siendo válidos: demostración de un complejo primario granulomatoso mediante una biopsia hepática tras el nacimiento; infección tuberculosa de la placenta; tuberculosis del tracto genital femenino; lesiones desde la primera semana de vida; exclusión de una transmisión posnatal, sea cual sea el modo de contaminación (3,11,30,50).

OTRAS MANIFESTACIONES DE TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR EN NIÑOS

La tuberculosis de oído es muy rara, al igual que la mastoiditis; se describe también el compromiso faríngeo y laríngeo, la tuberculosis muscular y la enfermedad en la tiroides, entre otras (5,10, 30,51).

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

Los principios u objetivos del tratamiento de la tuberculosis en los niños son: curar la enfermedad, prevenir la mortalidad y sus secuelas, prevenir las recaídas, prevenir el desarrollo y la transmisión de la TB multidrogoresistente, reducir la transmisión de la TB y obtener todo lo anterior con mínimos efectos tóxicos (8).

Para el manejo de la tuberculosis en general, se debe contar con un equipo multidisciplinario que garantice el suministro supervisado completo de los medicamentos, la adherencia al manejo antifímico, la intervención sobre las condiciones biopsicosociales adversas según sea el caso, el

soporte nutricional, el estudio de los posibles casos índices y las conductas de diferentes especialidades médicas según el compromiso de órganos y sistemas de cada paciente, incluido un grupo de rehabilitación de posibles secuelas si se presentan. La mayoría de pacientes con tuberculosis pulmonar se pueden tratar ambulatoriamente; no sucede lo mismo con aquellos con tuberculosis extrapulmonar, quienes invariablemente requerirán una hospitalización inicialmente, para el abordaje diagnóstico y terapéutico (1,8).

En las siguientes Tablas 1 y 2, se adjunta el manejo de los pacientes con tuberculosis sensible con los medicamentos, dosis, duración y esquemas según el peso del niño o adolescente. Estos medicamentos y dosis aplican tanto para los niños con tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, con la diferencia que aquellos niños con sospecha o confirmación de meningitis tuberculosa o TB osteoarticular, deben ser tratados con un régimen diario de cuatro fármacos (HRZE) por dos meses, seguido de dos fármacos (HR) durante diez meses con una duración total del tratamiento de 12 meses. Las dosis recomendadas para

el tratamiento de la meningitis tuberculosa son iguales a las descritas en tuberculosis pulmonar. Se hace énfasis que hoy día en todos los casos se prefiere iniciar manejo con cuatro medicamentos; aunque en algunos países sólo inician con isoniazida, rifampicina y pirazinamida en aquellos niños HIV negativos con sospecha o confirmación de TB pulmonar no extensa o TB ganglionar, que viven en zonas de baja prevalencia para HIV y baja prevalencia para resistencia a la isoniazida (1,8,29).

Los pacientes desnutridos, o recibiendo alimentación casi que exclusiva con lactancia materna o con HIV, que reciban isoniazida, deberán tener suplementación de piridoxina (vitamina B6), 1mg/kg/día, máximo 50mg/día. Pacientes con tuberculosis meníngea, pericárdica, pleural, ganglionar con síntomas compresivos, endobronquial y peritoneal, deberán recibir corticoides con base en prednisolona 1-2 mg/kg/día y hasta 4mg/kg/día en los casos más severos sin sobrepasar de 60mg/día, por un total de 15-30 días, realizando destete progresivo de los mismos en máximo un mes (8,29,52)

MEDICAMENTO	PRIMERA FASE (dos meses) DOSIS DIARIA (mg/kg) Rango entre paréntesis	SEGUNDA FASE (cuatro meses) Dosis 3/semana (mg/kg) Rango entre paréntesis	Dosis máxima/día
Isoniazida (H)	5 (4 a 6)	10 (8 a 12)	Diaria:300mg 3/semana: 900mg
Rifampicina (R)	10 (8 a 12)	10 (8 a 12)	Diaria:600mg 3/semana: 600mg
Pirazinamida (Z)	25 (20 a 30)		
Etambutol (E)	15 (15 a 20)		

Modificado del Ministerio de Salud y Protección Social. Circular externa 0007. Actualización de los lineamientos para el manejo programático de la tuberculosis y lepra en Colombia. Anexo técnico 2. 26 de febrero de 2015

Tabla 1. Dosis para el tratamiento de la tuberculosis sensible en niños con peso igual o mayor a 25 kg.

MEDICAMENTO	PRIMERA FASE (dos meses) DOSIS DIARIA (mg/kg) Rango entre paréntesis	SEGUNDA FASE (cuatro meses) Dosis 3/semana (mg/kg) Rango entre paréntesis	Dosis máxima/día
Isoniazida (H)	10 (7 a 15)	15 (7 a 15)	Diaria:300mg
Rifampicina (R)	15 (10 a 20)	15 (10 a 20)	Diaria:600mg
Pirazinamida (Z)	35 (30 a 40)		
Etambutol (E)	20 (15 a 25)		

Modificado de World Health Organization. Guidance for rational tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2nd edition. 2014:33-34.

Tabla 2. Dosis diaria para el tratamiento de la tuberculosis sensible en niños con peso menor a 25 kg

PAPEL DE LA BCG EN LA PREVENCIÓN DE LA TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

En cuanto a la eficacia de la BCG, dos meta-análisis revisaron 18 y 26 publicaciones respectivamente y concluyeron que ofrece una protección entre 75-86% para TB meningea y miliar (53) y 50-51% de protección global (54); otros autores reportan que la protección contra la TB pulmonar es incierta, entre 0-80% (55). Estas diferencias de eficacia se pueden explicar por varias razones: estudios con muestras pequeñas; inadecuado seguimiento y poblaciones de control no comparables; difícil medición de poblaciones vacunadas expuestas o no a TB; diferencias en las dosis, cepas, métodos de administración, potencia, conservación de la BCG; respuesta inmunológica baja determinada genética o ambientalmente; exposición al bacilo antes de alcanzar protección (56,57). Más recientemente aparecen publicaciones que reafirman que la BCG tiene una eficacia protectora contra el 60-80% de las formas severas de tuberculosis en niños, particularmente la meningitis y que su eficacia contra la enfermedad pulmonar varía geográficamente y que la duración de la protección es variable por muchas razones (7,22,30,58-62). Adicionalmente hasta hace poco no era posible establecer si el efecto protector de la vacuna BCG contra la enfermedad, era por su acción en prevenir la adquisición de la infección o se limitaba a prevenir la progresión de la infección a la enfermedad clínica; en una revisión sistemática se pudo determinar que en adición al efecto protector de la BCG contra la enfermedad tuberculosa, también protegía contra la infección tuberculosa, definida con ensayos de liberación de derivados de interferón gamma(63).

CONCLUSIONES

La tuberculosis pediátrica es una enfermedad con variadas manifestaciones clínicas, que requiere alto índice de sospecha para hacer un diagnóstico oportuno y un tratamiento integral adecuado. La implementación de la búsqueda activa de enfermos y el uso de la vacuna BCG, así como la intervención sobre las malas condiciones sociales de la comunidad, son los métodos más importantes para lograr el control y porque no en un futuro no lejano, la erradicación de esta milenaria patología.

El autor declara no presentar conflicto de intereses

REFERENCIAS

1. Global Tuberculosis Report 2013. Geneva, World Health Organization, 2013
2. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Starke JJ, Enarson DA, Donald PR, Beyers N. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8:392-402
3. Tovar M, Tang A, Concha N. Tuberculosis extrapulmonar en pediatría: un reto diagnóstico. *Médicas UIS* 2013; 26:45-58
4. Castiblanco C, Llerena C. Tuberculosis en Colombia: análisis de la situación epidemiológica, año 2006. *Infect* 2008; 12:159-73
5. Orozco I, Nesbitt C, González S. Tuberculosis en pediatría: epidemiología. *Rev Enf Inf Ped* 2009; 22:83-90
6. Instituto Nacional de Salud, Colombia. *Micobacterias. Boletín Epidemiológico Semanal (BES)* 2015; 35
7. Wu X, Yin Q, Jiao A, Xu B, Sun L, Jiao W et al. Pediatric Tuberculosis at Beijing Children's Hospital:2002–2010. *Pediatr* 2012;130:e1433–e1440
8. World Health Organization. *Guidance for rational tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*. 2nd edition. 2014:11-13
9. Fadul S, Vargas D, Martínez M. Coinfección tuberculosis-VIH/SIDA notificados al Sivigila, Colombia, 2010 a 2014. *Informe Quincenal Epidemiológico Nacional (IQEN)* 2015; 20(10): 187-204
10. Niederbacher J, Monturiol X, Martínez W, Holguín E. Tuberculosis extrapulmonar en Pediatría. *Revisión de caso. Médicas UIS*. 2006; 19(3):219-229
11. Sosa L, Cala L, Mantilla J. Tuberculosis congénita asociada con tuberculosis materna miliar diseminada. *Biomédica* 2007 (27); 4: 475-482
12. Sterling T. Immune functions in young children with previous pulmonary or miliary/meningeal tuberculosis and Impact of BCG vaccination. *Pediatr* 2007; 120(4):e912-e921
13. Orozco I, Nesbitt C, González S. Tuberculosis en pediatría: epidemiología. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría* 2009 (22); 87: 83-90
14. Cruz I, Salcedo M. Tuberculosis ganglionar. Experiencia en el instituto nacional de enfermedades respiratorias. *Arch Pediatr Urug*. 2011; 82:18-22
15. Novales X. La tuberculosis ganglionar en los niños. *Rev Mex Ped*. 2001; 68:21-3
16. Cruz A, Starke J. Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8:107–117
17. Maltezou H, Spyridis P, Kafetzis D. Extra-pulmonary tuberculosis in children. *Arch Dis Child* 2000; 83:342-6
18. Samaila MO, Oluwole OP. Extrapulmonary tuberculosis: fine needle aspiration cytology diagnosis. *Niger J Clin Pract* 2011; 14:297-9
19. Wait J, Stanton L, Schoeman J. Tuberculosis Meningitis and Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children. *J Trop Pediatr* 2002; 48:294-9
20. Tung Y, Lai M, Lui C, Tsai KL, Huang LT, Chang YC, Huang SC, Yang SN, Hung PL Tuberculous Meningitis in Infancy. *Pediatr Neurol* 2002; 27:262-6
21. Lincoln EM, Sabato VR, Davies PA. Tuberculous meningitis in children. *J Pediatr* 1960; 57: 807–823
22. Cornejo J, Pérez J. Meningitis tuberculosa en niños: una revisión de aspectos m clínicos, de laboratorio, epidemiológicos y terapéuticos y de la utilidad de la vacunación con BCG. *IATREIA* 2010 (23); 3: 250-258
23. Pérez-Vélez C, Marais B. Tuberculosis in Children. *N Engl J Med* 2012; 367:348-61
24. Ortiz D, Aristizábal B. Métodos diagnósticos moleculares en tuberculosis. *MEDICINA U.P.B.* 2013; 32(2): 144-150
25. Yaramis A, Gurkan F, Elevli M, Elevli M, Söker M, Haspolat K, Kirbas G, Tas MA. Central nervous System Tuberculosis in Children: A Review of 214 Cases. *Pediatr* 1998;102:49-54
26. Thilothammal N, Krishnamurthy P, Banu K, Ratnam SR. Tuberculous meningitis in children: clinical profile, mortality and morbidity of bacteriologically confirmed cases. *Indian*

- Pediatr 1995; 32(6):641-7.
27. Darnaud R, Prieto ., Sequeira M. Meningitis tuberculosa en menores de 5 años en la Argentina. *MEDICINA (Buenos Aires)*. 2006;66:119-24
 28. Liao Q, Deng J, Deng S, Wan C. Factors influencing short-term prognosis of tuberculous meningitis in children. *Chinese journal of contemporary pediatrics*. 2012; 14(5):228-3
 29. Ministerio de Salud y Protección Social. Circular externa No 0007 de 2015. Actualización de los lineamientos para el manejo programático de tuberculosis y lepra en Colombia. Febrero 2015.
 30. Labbé G, Amat F, Labbé A. Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar en el niño. *EMC - Pediatría* 2013; 48(1):1-12
 31. Starke JR, Muñoz F. Tuberculosis. En: Behrman RE, Kliegman RM, Jonson HB, Eds. *Nelson Tratado de Pediatría*. 16 ed. México DF: McGraw-Hill; 2001: 972-85
 32. Starke JR. Tuberculosis. En: Gershon A, Hotez P, Katz S, Eds. *Nelson's infectious diseases of children*. 11a ed. Philadelphia: Mosby; 2003: 731-67
 33. Fischer GB, Andrade CF, Lima JB. Pleural tuberculosis in children. *Pediatr Respir Rev* 2011; 12:27-30
 34. Gurkan F, Bosnak M, Dikici B, Bosnak V, Yaramis A, Tas MA, Haspolat K. Miliary tuberculosis in children: a clinical review. *Scand J Infect Dis* 1998; 30(4):359-62
 35. Piris S, De Inocencio J, Rojo P, Vidart M, Negreira S. Cojera no dolorosa como forma de presentación de una artritis tuberculosa. *Acta Pediatr Esp*. 2013; 71(10): e315-e318
 36. Iglesias E, Camacho M, Falcón D, Neth O. Artritis tuberculosa en paciente de 2 años de edad. *Reumatol Clin*. 2011; 7(6):417-8.
 37. Teklali Y, El Alami ZF, El Madhi T, Gourinda H, Miri A. Peripheral osteoarticular tuberculosis in children: 106 case-reports. *Joint Bone Spine* 2003; 70:282-6
 38. Locham K, Garg R, Singh M. Tuberculosis of Longer Cervical Spine. *Indian Pediatr* 2001; 38:546-9
 39. Fontecha M, Márquez de la Plata L, Navarro ML, Riquelme O, González JL. Tuberculosis extrapulmonar: mal de Pott. *Acta Pediatr Esp*. 2009; 67(4):189-91.
 40. Sioson P. Tuberculous peritonitis in a three years old boy. Case report and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11(5):409-10
 41. De la Rosa M. Tuberculosis colónica en pediatría. Comunicación de un caso clínico. *Med Ped* 1995; 17:9-11
 42. Rubio M, Dávila M, Berberian G, Bosaleh A, Dibenedetto V. Tuberculosis abdominal. *Rev Cir Infantil* 2013: 102-8
 43. Gallivan M, Shah N, Flood J. Epidemiology of Human *Mycobacterium bovis* Disease, California, USA, 2003-2011. *Emerging Infectious Diseases* 2015; 21:435-43
 44. Machado K, Pereira V, Pérez C. Tuberculosis infantil: un caso clínico de presentación atípica. *Arch Pediatr Urug* 2015; 86:30-34
 45. Ortega A. Pericarditis en la edad pediátrica. En www.secardioped.org/readcontents.php?file=webstructure/lp_cap42:614. Consultado en octubre 2 de 2015.
 46. Mayosi B, Volmink J, Commerford P. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD00052
 47. Chattopadhyay A, Bhatnagar V, Agarwala S, Mitra DK. Genitourinary tuberculosis in pediatric surgical practice. *J Pediatr Surg* 1997; 32(9):1283-6
 48. Arce A, Robales C, Mecca R, Coombes A. Tuberculosis genitourinaria. Revisión de la patología. *Rev Pos Vla Cated Med*. 2007; 169:15-8
 49. Chiang L, Jacobsen A, Ong C, Huang W. Persistent sterile pyuria in children? Don't forget tuberculosis!. *Singapore Med J*. 2010; 51(3):e48-50.
 50. Cantwell M., Shehab Z., Costello A., Sands L., Green W., Ewing E., et al. Brief report: congenital tuberculosis. *N Engl J Med* 1994; 330:1051-4
 51. Spini R, Bordino L, Cohen D, Martins A, Ramírez Z, González N. Tuberculosis faríngea. Caso clínico. *Arch Argent Pediatr* 2015; 113(4):e230-e233
 52. Pino PP, Gassiot C, Rodríguez J, Páez I, Gundián J. tuberculosis y esteroides. *Acta Médica* 2000;9(1-2):44-51
 53. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. *Intern J Epidemiol* 1993; 22: 1154-8
 54. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994; 271: 698-702.
 55. Smith PG. International Union Against Tuberculosis 1987:73-9.
 56. Koch-Weser D. BCG, can it contribute to tuberculosis control?. *Chest* 1993; 103(6):1641-2
 57. *MMWR*. 1996; 45(RR-4): 1-18.
 58. Rodrigues LC, Mangtani P, Abubakar I. How does the level of BCG vaccine protection against tuberculosis fall over time? *BMJ* 2011; 343:d5974
 59. Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet* 2006; 367:1173-80
 60. Lienhardt C, Zumla A. BCG: the story continues. *Lancet* 2005; 366:1414-6
 61. Zodpey SP, Shrikhande SN. The geographic location (latitude) of studies evaluating protective effect of BCG vaccine and it's efficacy/effectiveness against tuberculosis. *Indian J Public Health* 2007; 51:205-10
 62. Abubakar I, Pimpin L, Ariti C, Beynon R, Mangtani P, Sterne JA, et al Systematic review and meta-analysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette-Guerin vaccination against tuberculosis. *Health Technol Assess* 2013; 17:1-371
 63. Roy S, Eisenhut W, Harris R, Rodrigues LC, Sridhar S et al. Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014;349: 1-11

UTILIDAD DE LA REACCIÓN DE TUBERCULINA

The usefulness of the tuberculin skin test

Dr. Clemax Couto Sant'Anna

Profesor Asociado Departamento de Pediatría.

Facultad de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) y Rede TB.

THE USEFULNESS OF THE TUBERCULIN SKIN TEST

Tuberculin skin test (TST) is a test based on purified protein derivative of *Mycobacterium tuberculosis* (or PPD). TST has been considered a standard for identifying tuberculous infected people by the World Health Organization (WHO) since 1955. However, other immunological tests that measure the interferon gamma production (Interferon gamma release assays or IGRAs) in the individual's cells with latent tuberculosis (TB) infection (LTBI) have been used as surrogate TST, despite having certain restrictions. WHO has made several recommendations for preventive treatment in cases of LTBI aiming to supplant the universal shortage of PPD since 2014. Some rules for identifying LTBI individuals without the TST still reiterate the importance of this test in many countries.

Key words: tuberculin test, interferon- gamma release test, tuberculosis, child.

RESUMEN

La reacción tuberculina (RT) es una prueba cutánea que emplea el derivado proteico purificado de *Mycobacterium tuberculosis* o PPD. Desde 1955 ha sido considerada estándar para identificar personas infectadas por el bacilo de la tuberculosis por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Sin embargo, otras pruebas inmunológicas que miden la producción de interferon gama (IGRAs) por las células del individuo con infección latente de TB (ILTBI) se han empleado como sucedáneas de la RT, a pesar de presentar ciertas restricciones. La OMS ha hecho diversas recomendaciones para la conducta preventiva en casos de ILTBI que de alguna forma buscan suplantar la falta universal de PPD desde 2014. Algunas perspectivas de identificar personas con ILTBI sin contar con el PPD reiteran todavía la importancia de la RT en muchos países.

Palabras clave: prueba de tuberculina, ensayos de liberación de interferon gamma, tuberculosis, niños.

HISTORIA DE LA REACCIÓN TUBERCULINA

La prueba de tuberculina o reacción tuberculina (RT) es una prueba estándar para identificar personas infectadas por la tuberculosis por la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 1955. Se realiza en la mayoría de los países con el empleo del derivado proteico purificado (PPD) del *Mycobacterium tuberculosis*. Su principal productor es Statens Serum Institut (SSI) de Dinamarca el cual distribuyó el PPD-Rt 23. La prueba estándar es hecha con la inyección intradérmica de 2 unidades internacionales (UI) de tuberculina que corresponde a 0,1 ml, aplicada en la parte interna del antebrazo izquierdo y cuya lectura se realiza después de 48 a 72 horas. Se trata de una prueba inmunológica in vivo, la cual consiste en la intradermorreacción de tipo cuantitativo, descrita en 1910 por Mantoux, denominada reacción de Mantoux. El PPD Rt-23 fue preparado a partir de un cultivo de siete muestras de *Mycobacterium tuberculosis*. Desde 1963 la OMS recomendó la estandarización de la reacción de Mantoux mediante el empleo del PPD Rt-23, debido a su potencia y estabilidad (1, 2). Otras técnicas han llegado a ser utilizadas, tales como la reacción de Von Pirquet por escarificación de la

piel, la oftalmo-reacción de Wolff-Eisner-Calmette, el patch-test o prueba de contacto, pistola y multipuntura o Tine- test.

La mayoría de los países adoptaron la reacción de Mantoux con PPD (o tuberculina), bajo la forma de prueba cutánea intradérmica de lectura tardía (en aproximadamente 72 h) con regla milimetrada. La reacción positiva a la prueba subyace a la medida - con regla milimetrada en el diámetro transversal del antebrazo - de la induración en la piel, de bordes firmes más o menos definidos, con al menos 6 mm con halo de eritema. Su aplicación masiva ha propiciado innumerables estudios epidemiológicos para el cálculo del riesgo de infección latente por TB (ILTBI) en diversos países. La RT ayuda a diferenciar personas no infectadas de infectadas por TB, es decir, con ILTBI, en las cuales correspondería la terapia preventiva de TB (3,4).

La RT permite distinguir individuos reactivos (> 5 mm) de no reactivos (0 a 5mm). Las reacciones superiores a 15 mm se consideran fuertemente positivas (o reactivas fuertes). Los reactivos a la RT se consideran infectados por el bacilo de la TB. La RT puede sufrir influencia de la vacunación BCG previa, por eso se debe tener cautela en su interpretación. Como la RT no es capaz de identificar personas infectadas específicamente por el *M. tuberculosis*, la infección por otras micobacterias, como el *Mycobacterium bovis*, BCG y micobacterias no tuberculosas (MNTB) puede influir en la reacción, llevando a un resultado falso positivo. Así, la interpretación de la RT debe tener en cuenta resultados falsos positivos y falsos negativos. Varias condiciones pueden ser anergizantes, como algunas virosis, particularmente

Correspondencia:

Dr. Clemax Couto Sant'Anna

Dirección: Cinco de Julho 218 ap. 901 - Copacabana

Rio de Janeiro, RJ. Brasil

correo electrónico: clemax01@gmail.com

el sarampión o enfermedades inmunosupresoras, y el embarazo. Es también importante evaluar la aplicación y lectura correctas

de la RT en las unidades de salud (5). Las causas de resultados falso negativos están descritas en la Figura 1.

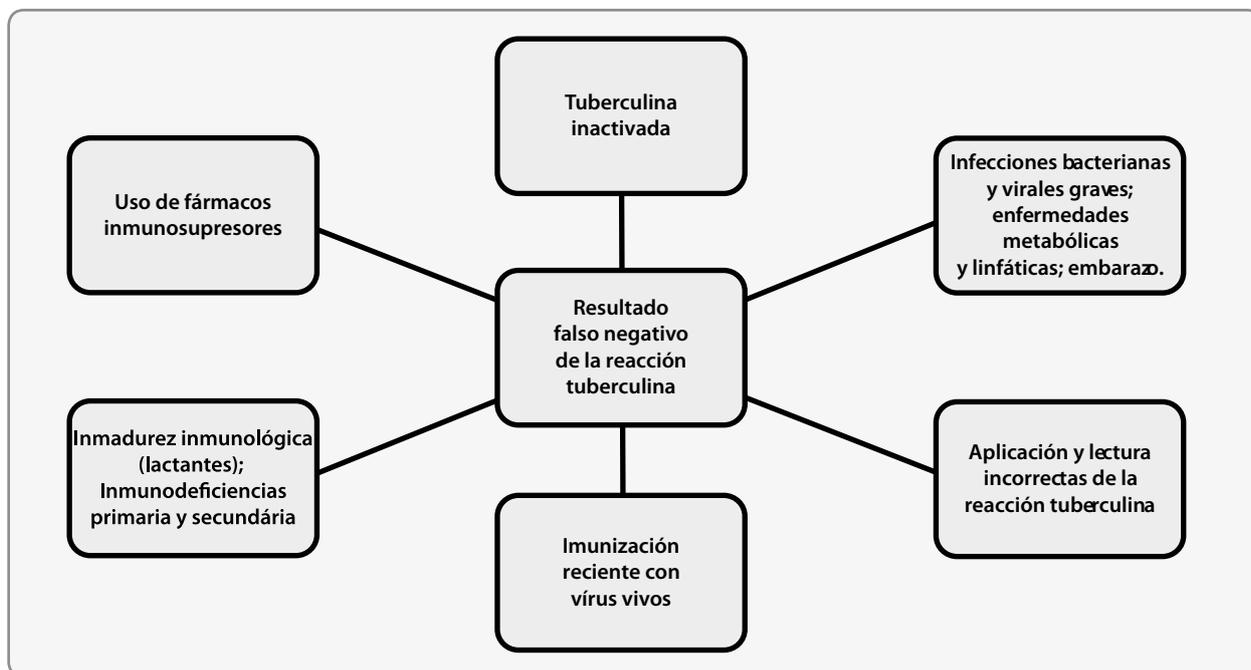


Figura 1. Causas de resultados falso-negativos de la prueba de la tuberculina.

LA REACCIÓN TUBERCULINA SERIADA

Cuando el resultado de la RT es no reactivo se puede proceder a la repetición de la prueba o la RT seriada. Hay dos fenómenos que se deben considerar cuando se realiza la RT seriada o en dos etapas: el efecto booster y la conversión reciente o el viraje de la tuberculina.

La conversión o viraje de la tuberculina puede ocurrir cuando se realiza la RT en dos etapas. Esto es, cuando, en la evaluación inicial de un contacto la RT es no reactiva (<5 mm) y al ser repetida 8 a 10 semanas después hay incremento \geq 10mm. Este fenómeno indica que el individuo estaba en una fase anérgica. Es decir, tenía ILTB pero todavía no había transcurrido tiempo suficiente para que hubiera exteriorización demostrada por la reacción cutánea. Por eso la prueba inicialmente era falsamente negativa. Así, la segunda prueba reveló que la persona estaba de hecho infectada.

Otro fenómeno es el efecto booster que es poco común en la infancia. Puede ocurrir también en la prueba seriada con la RT. El efecto booster se manifiesta en individuos con exposición remota al M. tuberculosis o a MNTB, en general en adultos con más de 55 años y en personas vacunadas previamente (después de la primera infancia) con BCG. De esta forma, la reactividad observada en la segunda prueba en estos individuos refleja la infección previa por TB que no se había manifestado en la primera RT. Si la segunda RT fuese no reactiva, sería prácticamente cierto que la persona no estaba infectada por

la TB. Los no infectados no reaccionan a la RT seriada. Estos individuos se deben controlar periódicamente para identificar posibles virajes de la tuberculina a lo largo del tiempo, según acciones de control de TB, adoptadas por algunos países (3,6).

LA INFLUENCIA DE LA VACUNACIÓN BCG SOBRE LA REACCIÓN TUBERCULINA

El efecto de la vacunación BCG sobre la reacción tuberculina es conocido pero es todavía difícil de cuantificar, pues depende de diferentes cepas de vacuna y de características peculiares de las poblaciones estudiadas, así como de diferencias en la producción de la tuberculina empleada en las pruebas. Muchos autores y guías terminan arbitrando valores de puntos de corte para la reacción tuberculina en niños vacunados con BCG. De todo modo, es cierto que la reacción de la tuberculina disminuye con la edad en los niños vacunados al nacer y que el diagnóstico de ILTB no es fácil en niños vacunados con BCG. Chan et al (7) en Twain, país de mediana prevalencia de TB, identificaron que la reacción de la tuberculina disminuye hasta los 7 años y de ahí en adelante volvía a elevarse. Una de las explicaciones para este hallazgo es que las infecciones por MNTB podrían justificar dicho fenómeno en una región subtropical, como aquella. Trabajos más antiguos, en los que observaron la disminución y aumento de la RT con la edad de los niños probados, identificaron puntos de corte diferentes según

las poblaciones estudiadas. Así, países africanos de elevada prevalencia de TB o niños de áreas pobres en Río de Janeiro, Brasil, exhibían disminución de la reacción de la tuberculina con el tiempo pero como consecuencia de nuevas exposiciones a la TB en aquellas áreas, volvían a reaccionar a la RT (8).

La RT es útil hasta en niños vacunados con BCG. Se puede considerar reactiva si ≥ 5 mm y no reactiva si inferior a 5 mm. Cuando es reactiva permite identificar la infección por M. tuberculosis, es decir, sirve para informar sobre probable ILTB. En Brasil en niños vacunados con BCG desde hace menos de 2 años, se considera la RT sugestiva de infección por M. tuberculosis cuando la reacción sea ≥ 10 mm. A partir de 2 años de la vacunación BCG, la RT se considera reactiva si ≥ 5 mm (9).

LOS IGRAS Y LA PRUEBA DE LA TUBERCULINA

Las pruebas in vitro que miden la producción de interferon gama, denominados *Interferon-Gamma Release Assays* (IGRAs) usan antígenos específicos del M. tuberculosis, como *early secretory antigenic target 6* (ESAT-6), *culture filtrate protein 10* (CFP-10) y TB 7.7. Los genes que codifican estos antígenos son encontrados en M. Tuberculosis pero no en M. bovis. Por eso no conducen a resultados falsos positivos en niños vacunados con BCG. Se dispone de dos pruebas rápidas para diagnóstico de ILTB para uso comercial. Cuantiferon (CTF)-TB Gold, basado en el método ELISA para medir la producción del interferon gama (IFN γ) de las células T en la sangre total y T-SPOT.TB que usa la técnica del ELISPOT para medir esa producción de IFN γ (5).

La reacción tuberculina y los IGRAs son pruebas inmunológicas indirectas, que detectan la respuesta inmune celular a la sensibilización reciente o pasada a antígenos de micobacterias. No sirven para distinguir ILTB de la enfermedad actual (TB activa) o pasada. En 2011 dos metanálisis refirieron que en niños la RT y los IGRAs poseen precisión semejante para detección de ILTB o TB activa. Un metanálisis reciente muestra que el comportamiento de los IGRAs en pacientes infectados y no infectados por el VIH con ILTB fue idéntico al de la RT. Los autores afirman que la adopción de uno u otro, cuyos resultados son modestos en la ILTB, depende de cada país (5,10,11).

LA FALTA DE PPD Y ALTERNATIVAS

En un documento de 2014 la OMS cita la RT como elemento fundamental para el diagnóstico de la TB en la infancia, además de otros datos (12). La falta de PPD alcanzó el mundo a partir de 2014 y provocó algunas manifestaciones expresivas de la comunidad médica. Esta falta de materia prima se debió al cese de distribución del PPD por el SSI en Dinamarca. El

SSI fue privatizado y los cambios administrativos lo llevaron a interrumpir el suministro del producto.

El Grupo de Ensayos de la Red Europea de Tuberculosis Pediátrica manifestó la falta de información sobre la escasez de PPD y la necesidad de superarla, una vez que el PPD se considero esencial para el mantenimiento de la RT como recurso crucial en términos de salud pública. Treinta y cinco médicos de 23 países europeos fueron consultados sobre la falta de PPD, estos refirieron proceder a la limitación de las existencias remanentes para solo en casos especiales y comentaron sobre la sustitución de esta prueba por los IGRAs, aunque éstos tengan baja sensibilidad en niños pequeños y sean de costo elevado. La Red europea llegó a proponer la necesidad de una agencia supranacional con el objetivo de monitorear la producción de PPD para asegurar la disponibilidad del producto en virtud de su importancia en niños (13).

La sustitución de la RT por los IGRAs tiene innumerables limitaciones, y llegó a no ser recomendada en áreas donde la TB es endémica. Las principales desventajas de los IGRAs son: elevado costo y técnica más compleja en comparación con la RT y toma de muestra de sangre de los individuos para la prueba. En la mayoría de los países con recursos limitados, y en general, en áreas de elevada endemia de TB (donde la incidencia es $\geq 100/100\ 00$ hab, según la OMS), no se recomiendan por las directrices para uso en salud pública en sustitución a la RT, principalmente en pacientes inmunosuprimidos (10, 14,15).

Por otro lado, Mandalakas et al (16) destacan el valor de los IGRAs en niños jóvenes infectados por VIH para la detección de ILTB en país con elevada prevalencia de TB, como es el caso de la África del Sur. No obstante, hasta el momento, la sustitución de la RT por los IGRAs, no se recomienda en niños pequeños, pues presenta algunos inconvenientes. La precisión y valor predictivo de los IGRAs son idénticos a los de la RT en el sentido de identificar ILTB, a pesar de que la literatura ha reportado que en los países donde la TB es endémica hay muchos resultados discordantes entre estos métodos. El Ministerio de Salud de Brasil estableció la comparación entre estos dos métodos apuntando sus ventajas y desventajas (Tabla 1)

PRUEBA TUBERCULINA	IGRAs
Entrenamiento difícil	Entrenamiento difícil
Se puede usar en forma seriada (se puede usar en profesionales de salud, personas que viven con VIH, contactos)	Pruebas seriadas no confiables (reversión y conversión espontáneas) no indicado en profesionales de salud, personas que viven con VIH y contactos
Evidencias de alta calidad del beneficio del tratamiento de la ILTB en aquellos que tienen reacción tuberculina positiva	Apenas inferencia
Necesidad de retorno para lectura del examen implica en muchas pérdidas	Diagnóstico obtenido en visita única
Prescinde del laboratorio	Necesita laboratorio
Posibilidad de efecto <i>booster</i>	Efecto <i>booster</i> apenas si reacción tuberculina anterior
No hay resultado indeterminado	Tasa de resultados indeterminados (descrita como ~2%); se puede elevar en algunas series
<i>Fuente: Brasil. Ministerio de Salud. Programa Nacional de control de la tuberculosis (2014)</i>	

Tabla 1. Comparación entre la reacción tuberculina y los métodos de producción de interferon gama (IGRAs).

PERSPECTIVAS

En 2015 la OMS estableció normas para la conducta en casos de ILTB frente a la nueva realidad – la falta de PPD – buscando normalizar las acciones preventivas contra la TB en países de elevada y mediana tasa. El primer aspecto es la búsqueda de casos de TB entre los contactos investigados. En este sentido toda investigación se debe iniciar por la búsqueda de señales y síntomas sugestivos de TB entre los

contactos, antes de probarlos en cuanto a la posibilidad de ILTB. El empleo de la radiografía de tórax debe considerarse en los individuos sintomáticos y en el diagnóstico diferencial con otras enfermedades. La RT y los IGRAs se pueden usar en la identificación de casos de ILTB en países cuya incidencia de TB sea inferior a 100/100.000 hab. Según la OMS estas recomendaciones recibieron la clasificación: recomendación fuerte; nivel muy bajo de evidencia (15).

En Brasil, debido a la falta momentánea de PPD, el Ministerio de Salud propuso el abordaje de los contactos sin la prueba de la tuberculina, como se muestra en la Tabla 2.

GRUPOS POR EDAD	CONDUCTA
Niños, adolescentes y adultos sintomáticos	Investigar TB en actividad
Niños ≤ 5 años asintomáticos	Excluir TB en actividad; tratar la ILTB sin la prueba de la tuberculina
Niños > 5 años asintomáticos	Excluir TB y considerar individualmente indicación de tratamiento de la ILTB sin la prueba de la tuberculina
Adultos y adolescentes asintomáticos	Tener en cuenta: riesgo/beneficio, grado de exposición y comorbilidades para tratar la ILTB
<i>Fuente: Brasil. Ministerio de Salud. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis (adaptado)</i>	

Tabla 1. Comparación entre la reacción tuberculina y los métodos de producción de interferon gama (IGRAs).

Finalmente, cabe recordar la posibilidad de desarrollo de un PPD recombinante, es decir, el empleo de proteínas recombinantes del PPD que no estarían presentes en la vacuna BCG y que, por lo tanto, harían la prueba más específica para identificar la ILTB. Por ahora, el PPD recombinante se encuentra en nivel experimental, principalmente en bovinos, pero su utilización en humanos es muy prometedora y sería una nueva perspectiva, o una nueva fase, del empleo de la RT en el mundo (17,18).

El autor declara no presentar conflicto de intereses

AGRADECIMIENTOS.

A los Doctores María de Fátima B. Pombo March y Andrés Zorrilla Vaca por las contribuciones sustantivas al artículo.

REFERENCIAS

- Magnusson M, Bentzon MW. Preparation of purified tuberculin RT-23. *Bull WHO* 1958; 19: 829-43
- World Health Organization. The WHO standard tuberculin test. WHO/TB/ Technical Guide/ 3.22 February 1963
- Bethlem N. *Pneumologia*. Atheneu, Rio de Janeiro, Brasil, 1973 p 185-226
- Sant'Anna CC, Loboguerrero MA, Pequeno RF. Profilaxis con isoniazida en niños y jóvenes con infección latente por *Mycobacterium tuberculosis*. *Salud(i)Ciencia* 2014; 20: 630-635
- Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med*. 2012; 367:348-61
- Teixeira EG, Kritski A, Ruffino-Netto A, Steffen R, Lapa e Silva JR, Belo M Luiz RR, Menzies D, Trajman A. Two-step tuberculin skin test and booster phenomenon prevalence among Brazilian medical students. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:1407-1413
- Chan P-C, Chang L-Y, Wu Y-C, C-Yi Lu, C-Yi, Kuo H-S, Lee C-Y, Huang LM, Chen CJ. Age-specific cut-offs for the tuberculin skin test to detect latent tuberculosis in BCG-vaccinated children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:1401-1406
- Hijjar MA. Aspectos do controle da tuberculose numa população favelada: favela do Escondidinho, Rio de Janeiro. Tesis. Faculdade de Medicina. Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias 1985.
- Brasil. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para o controle da tuberculose. Brasília, 2010. Disponível em: http://www.cve.saude.sp.gov.br/html/TB/mat_tec/manuais/MS11_Manual_Recom.pdf
- Sztajn bok FR, Boechat NL, Sztajn bok DCN, Brumibeiro S, Oliveira SK, Sant'Anna CC. The challenge of pediatric tuberculosis in face of new diagnostic techniques. *J. Ped (Rio J)* 2009; 85:183-93
- Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, Metcalfe JZ, Date A, Courtney C et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals – A systematic review and meta-analysis. *JAIDS*. Publish Ahead of Print DOI: 10.1097/QAI.0b013e31820b07ab
- WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2. a. ed, Geneva, 2014. p126
- Tebruegge M, Bogyi M, Soriano-Arandes A, Kampmann B on behalf of the Paediatric Tuberculosis Network. European Trials Group. Shortage of purified protein derivative for tuberculosis testing. *Lancet* 2014; 384: 2026
- Getahun H, Sculier D, Sismanidis C, Grzemska M, Raviglione M. Prevention, diagnosis and treatment of tuberculosis in children and mothers: evidence for action for maternal, neonatal, and child Health Services. *JID* 2012; 205: S216-227
- WHO. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. The End TB Strategy. Geneva, 2015, p 33
- Mandalakas AM, Kirchner HL, Walzl G, Gie RP, Schaaf HS, Cotton MF et al. Optimizing the detection of recent tuberculosis infection in children in a high tuberculosis-HIV burden setting. *AJRCCM* 2015; 191: 820-830
- Borsuk S, Newcombe J, Mendum TA, Dellagostin OA, McFadden J. Identification of proteins from tuberculin purified protein derivative (PPD) by LC-MS/MS. *Tuberculosis* 2009; 89: 423-430
- Malaghini M. Proteínas recombinantes de *M. tuberculosis* para auxílio diagnóstico da tuberculose. Tesis. Pós-Graduação em Processos Biotecnológicos. Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2008. p158

ALTERNATIVAS ACTUALES PARA LA CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA DE TUBERCULOSIS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

Current alternatives for diagnostic confirmation of pediatric tuberculosis

Dr. Rafael Laniado-Laborín

Maestro en Salud Pública

Clínica y Laboratorio de Tuberculosis, Hospital General Tijuana

Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California

Comité Luz Verde, Organización Panamericana de la Salud

Sistema Nacional de Investigadores, CONACYT, México

CURRENT ALTERNATIVES FOR DIAGNOSTIC CONFIRMATION OF PEDIATRIC TUBERCULOSIS

Every year, more than half a million of children develop tuberculosis worldwide, representing 7% of all tuberculosis cases. The biggest diagnostic obstacle in pediatric tuberculosis is microbiology confirmation. Clinical diagnosis in children is unreliable because signs and symptoms lack specificity. Several diagnostic alternatives have been developed in the past two decades, including light-emitting diodes (LED) microscopy which is more sensitive and faster than conventional microscopy, automated liquid culture methods that have increased the yield and shorten turn around report times, and finally the molecular biology assays, like the Xpert MTB/RIF, a fully automated polymerase chain reaction system that can identify *M. tuberculosis* complex and resistance to rifampicin in about 2 hours, and the GenoType assay that can identify *M. tuberculosis* complex and detect resistance to rifampicin and isoniazid in less than 24 hours.

Key words: tuberculosis, children, laboratory diagnosis, microscopy, polymerase chain reaction, drug resistance

RESUMEN

Anualmente más de medio millón de niños desarrolla tuberculosis, representando el 7% de todos los casos a nivel mundial. La dificultad en la confirmación diagnóstica constituye el principal reto en el paciente pediátrico. El diagnóstico clínico en niños es complejo, ya que los signos y síntomas son poco sensibles y específicos. En la últimas dos décadas se han desarrollado alternativas para diagnóstico, entre las que se incluyen la microscopía LED, más sensible que la microscopía convencional, los sistemas de cultivo líquido automatizados que han mejorado el rendimiento y reducido los tiempos para reporte y los métodos moleculares, en donde destacan el Xpert MTB/RIF, sistema automatizado de reacción en cadena de la polimerasa que puede detectar el *Mycobacterium tuberculosis* y simultáneamente la resistencia a rifampicina en solo dos horas, así como el ensayo GenoType, que permite la identificación y detección de resistencia a isoniacida y rifampicina en menos de un día.

Palabras clave: tuberculosis, niños, prueba de laboratorio, microscopía, reacción en cadena de la polimerasa, resistencia a medicamentos.

INTRODUCCIÓN

De acuerdo a las estimaciones más recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), anualmente a nivel mundial, más de medio millón de niños desarrolla tuberculosis (TB), representando el 7% de todos los casos de TB (1). De ellos se estima, que casi 32.000 casos (IC95% 25.594–38.663) son causados por cepas multifármacoresistentes (TB-MFR) (2).

La dificultad prevalente hasta la fecha en la confirmación del diagnóstico de TB constituye el principal reto en el manejo del paciente pediátrico en quien se sospecha la enfermedad. El diagnóstico clínico de la TB pediátrica es complejo debido a que los signos y síntomas son poco sensibles y específicos (3). Esta dificultad se magnifica en los niños co-infectados con el virus

de la inmunodeficiencia humana (VIH), en quienes el diagnóstico diferencial incluye múltiples patologías que simulan a la TB (4). La radiología torácica, que se ha utilizado tradicionalmente como un elemento clave en el diagnóstico de la TB, muestra una pobre correlación intra e interobservador en la interpretación, dadas las diferencias en la severidad de la enfermedad y en el estado inmunológico del hospedero (5).

La necesidad de confirmar el diagnóstico es particularmente importante en esta era de TB resistente a los fármacos (TB-FR). El diagnóstico de TB-FR requiere forzosamente la obtención de un espécimen adecuado para cultivo o análisis por métodos de biología molecular. En áreas con tasas elevadas de TB-MFR, la información sobre la presencia de cepas resistentes es fundamental para la administración segura del esquema primario.

Los métodos de laboratorio convencionales han tenido tradicionalmente muy bajo rendimiento en el paciente pediátrico, dada la naturaleza paucibacilar de la TB en niños y la dificultad para obtener muestras adecuadas de expectoración. En niños, la baciloscopia es positiva en solo el 10 al 15% de los casos y los cultivos en un 10-25% (4). Frecuentemente además, en

Correspondencia:

Dr Rafael Laniado-Laborín

Hospital General Tijuana, Av. Centenario 1085

Zona Rio Tijuana, Baja California - México CP 22320

Correo electrónico: rlaniado@uabc.edu.mx

las áreas endémicas con mayor carga de TB, no existe acceso a cultivos, y cuando están disponibles, los resultados se retrasan tanto que rara vez son útiles para el manejo clínico del caso. Esto es particularmente importante en el paciente pediátrico, dado el riesgo de progresión y diseminación rápida de la enfermedad.

A continuación, describimos algunas de las estrategias y alternativas que existen actualmente para confirmación del diagnóstico de TB y su rendimiento en pacientes pediátricos.

¿QUÉ TIPO DE MUESTRA ES LA MÁS APROPIADA PARA EL DIAGNÓSTICO DE TB PEDIÁTRICA?

Tradicionalmente el aspirado gástrico después de una noche de ayuno se ha considerado el método de elección en infantes ante la sospecha de tuberculosis. Sin embargo, esto implica contar con el equipo y personal capacitado para realizar este procedimiento invasivo, lo que dificulta su realización en aquellos sitios donde la carga de tuberculosis es mayor. Otros métodos menos invasivos, incluyendo la inducción de la expectoración y la aspiración nasofaríngea ya han sido evaluados y los resultados sugieren que ambos ofrecen la misma sensibilidad que el aspirado gástrico (6, 7).

Los hemocultivos y urocultivos pudieran tener utilidad en pacientes pediátricos con VIH (5). El ultrasonido para guiar la aspiración con aguja en pacientes con adenopatías cervicales, puede aumentar el rendimiento y la seguridad del procedimiento (8). En el derrame pleural, el estudio del líquido mediante métodos fenotípicos y moleculares tiene muy baja sensibilidad; la biopsia pleural toracoscópica, procedimiento invasivo pero de muy bajo riesgo, ha demostrado una aceptable sensibilidad (9).

MICROSCOPÍA DE EXPECTORACIÓN MEDIANTE FLUORESCENCIA LED

La microscopía de luz convencional con la tinción de Ziehl-Nielsen (ZN) es el método diagnóstico más frecuentemente disponible en regiones con recursos limitados, y si bien es altamente específica, su sensibilidad es muy variable (20-80%), y muy baja en pacientes con TB extrapulmonar o co-infectados con VIH.

La microscopía LED (mediante diodos emisores de luz, o LED por las siglas en inglés) ofrece los beneficios de la microscopía fluorescente, sin los inconvenientes de la microscopía convencional por fluorescencia; de hecho, la OMS ha recomendado que la microscopía convencional de ZN sea remplazada por la microscopía LED (10).

La microscopía LED es 10% más sensible que la microscopía de ZN y la revisión de las laminillas es más rápida (aproximadamente la mitad del tiempo requerido para leer una laminilla ZN); además los microscopios LED son más baratos que los microscopios para fluorescencia convencional, la fuente de luz es más duradera, no presentan el riesgo potencial de emanar vapores de mercurio al romperse las lámparas y no requieren de un cuarto oscuro. Estas ventajas han sido demostradas ya el campo en regiones de alta carga de TB, como se reportó recientemente en la India (11).

CULTIVOS PARA MICOBACTERIAS Y MÉTODOS FENOTÍPICOS PARA DETERMINAR SENSIBILIDAD A LOS FÁRMACOS ANTITUBERCULOSIS

Como se mencionó, la sensibilidad de los cultivos en medio sólido es baja y los resultados de las pruebas de sensibilidad a los fármacos (PSF) antituberculosis se puede llevar de 8 a 12 semanas. Los sistemas de cultivos líquidos automatizados como el Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT) 960 system® (Becton-Dickinson, Sparks, MD) han mejorado el rendimiento y reducido los tiempos para reportar resultados de las PSF. Sin embargo en niños, cuyas muestras son generalmente paucibacilares, los resultados, aun con estos sistemas automatizados, pueden retrasarse hasta 6-8 semanas. Además, estos sistemas son costosos y requieren laboratorios con niveles de bioseguridad 3 y personal altamente capacitado (12). La identificación del complejo M. tuberculosis con este sistema se ha facilitado al contarse ahora con pruebas rápidas de cromatografía lateral tales como el ensayo MGIT TBc Identification Test® (TBc ID, Becton Dickinson) y el Capilia TB® (TAUNS, Numazu, Japón) que permiten la identificación a partir del cultivo líquido en 15 minutos.

Existen métodos de cultivo y PSF aun más rápidos como el MODS (Microscopic Observed Drug-Susceptibility), desarrollado y ampliamente implementado en el Perú, que permite obtener resultados de PSF en 7-14 días; sin embargo se utiliza poco fuera de este país (13).

MÉTODOS GENOTÍPICOS PARA IDENTIFICACIÓN Y PRUEBAS DE SENSIBILIDAD: XPERT MTB/RIF

El sistema Xpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA) es un ensayo automatizado de reacción en cadena de la polimerasa (PCR por sus siglas en inglés) que puede detectar el complejo de Mycobacterium tuberculosis y simultáneamente la resistencia a rifampicina en solo dos horas (14). A diferencia de las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos convencionales, el procesamiento de la muestra en este sistema, incluyendo la extracción de los ácidos nucleicos, la amplificación por PCR y la detección se encuentran totalmente integradas en un cartucho. Una vez que a la muestra se le añade un reactivo bactericida que licua el espécimen, y esta se carga, todos los pasos del ensayo son automatizados y contenidos dentro del cartucho.

Esta automatización asegura un riesgo de bioseguridad prácticamente nulo, y además permite que la prueba la lleve a cabo personal técnico con mínimo entrenamiento y en el punto de contacto con el paciente (15) ya que estudios han confirmado que no ocurre aerolización de micobacterias durante el procesamiento de la muestra (16).

El Xpert MTB/RIF utiliza tecnología de sondas para PCR en tiempo real que reconocen y reportan la presencia o ausencia de la secuencia de susceptibilidad a la rifampicina del gen rpoB del M. tuberculosis (15). La especificidad del ensayo, demostrada al probar diversos tipos de micobacterias no tuberculosas, hongos y virus, muestra que el sistema excluye virtualmente todos los aislados no tuberculosos (15).

Se ha demostrado en adultos que una prueba del Xpert en una muestra única, detecta el 92.2% de todos los pacientes con

cultivo positivo. En pacientes con baciloscopia y cultivo positivo la sensibilidad asciende a 99%. En pacientes con baciloscopia negativa y cultivo positivo una prueba de Xpert detecta al 72.5% de los casos. La especificidad es excelente, reportándose en 99% (IC95% 98-99%) (14). En adultos co-infectados con VIH, la sensibilidad del Xpert es de 93.9% y la especificidad de 99%.

Para la detección de resistencia a rifampicina, la sensibilidad global es de 95% (IC95% 90-97%) y la especificidad es de 98% (IC95% 97-99%). El valor predictivo negativo (VPN) para resistencia a rifampicina es de 98.9%, esto es, un resultado negativo virtualmente excluye la resistencia a rifampicina. La tasa

de resultados indeterminados es de 3.7%, menor que la tasa de contaminación del cultivo.

Los tiempos requeridos para detección de M. tuberculosis son menos de 1 día para el Xpert MTB/RIF, 17 días para el cultivo líquido y más de 30 días para el cultivo sólido. La detección de resistencia a rifampicina es menor de 1 día con el Xpert MTB/RIF vs. 75 días con los métodos fenotípicos convencionales (15).

Los resultados del Xpert en muestras no respiratorias se resumen en la Tabla 1.

TIPO DE MUESTRA	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)
Aspirado de ganglios	84.9	92.5
Líquido cefalorraquídeo	79.5	98.6
Líquido pleural	43.7	98.1
Aspirado gástrico	83.3	98.1

Tabla 1. Rendimiento del sistema Xpert RIF/MTB en muestras no respiratorias (vs resultados de cultivo como estándar de oro).

Para líquido pleural, si se compara contra el estándar compuesto de referencia (histología, baciloscopia/cultivo del líquido, pruebas bioquímicas, respuesta al tratamiento) la sensibilidad es solo de 17% (8-34%) y la especificidad 99.9% (94-100%) por lo que el líquido pleural no se considera como un espécimen adecuado para el diagnóstico de TB pleural por esta técnica, siendo la biopsia pleural la muestra preferida para el diagnóstico.

La información sobre otro tipo de especímenes (como líquido de ascitis, líquido pericárdico, orina, sangre y heces) es muy limitada y por lo tanto no se puede emitir una recomendación.

EL XPERT MTB/RIF PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA TB PULMONAR Y LA RESISTENCIA A RIFAMPICINA EN NIÑOS

La sensibilidad global del Xpert MTB/RIF (basada en información de 10 estudios clínicos) vs el cultivo como estándar de oro, en muestras de expectoración espontánea o inducida en niños con sospecha de TB pulmonar es de 66% (IC95% 52-77%) y también de 66% (IC95% 51-81%) para el aspirado gástrico, por lo que dependiendo de la edad del paciente se puede elegir el tipo de muestra. En ambos casos la especificidad es de 98% con intervalo de confianza muy estrecho.

La sensibilidad del Xpert para detectar resistencia a rifampicina en niños se ha reportado en 86% (IC95% 53-98%)(14)

RECOMENDACIONES DE LA OMS PARA EL USO DEL XPERT MTB/RIF EN NIÑOS

1. Debe utilizarse en vez de la microscopía, el cultivo y las PSF como prueba inicial en niños en quienes se sospecha TB-MFR o TB asociada a VIH (recomendación sólida, muy pobre calidad de la evidencia)
2. Debe utilizarse en vez de la microscopía y cultivo como prueba inicial en todos los niños en quienes se sospecha TB (recomendación condicional a la disponibilidad de recursos, muy pobre calidad de la evidencia)
3. Debe utilizarse como prueba inicial en líquido cefalorraquídeo en pacientes con sospecha de TB meníngea (recomendación sólida dada la urgencia para el diagnóstico, muy pobre calidad de la evidencia)
4. Puede utilizarse para analizar especímenes no respiratorios específicos (aspirado de ganglios linfáticos y otros tejidos) en pacientes con sospecha de TB extrapulmonar (recomendación condicional, muy pobre calidad de la evidencia) (14, 15).

DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS Y RESISTENCIA A ISONIACIDA Y RIFAMPICINA MEDIANTE EL SISTEMA GENOTYPE

El GenoType®MTBDRplus assay (Hain Lifescience, Nehren, Germany) es un ensayo de laboratorio que tiene como blanco los genes *rpoB*, *katG* e *inhA*, detectando no solo el complejo *Mycobacterium tuberculosis* si no también simultáneamente la susceptibilidad a rifampicina e isoniacida. La versión 2 del GenoType tiene virtualmente la misma sensibilidad y especificidad del Xpert MTB/RIF en muestras respiratorias, pero sus resultados tardan un poco más (<8 hrs) y requiere de un laboratorio de biología molecular y personal capacitado (16). La enorme ventaja del GenoType es que permite diagnosticar TB-MFR en menos de 24 horas y no solo resistencia a rifampicina (en vez de semanas o hasta meses que se requieren con los métodos fenotípicos).

Se ha utilizado el GenoType en líquido cefalorraquídeo, y utilizando el cultivo líquido como estándar de oro (MGIT 960); el GenoType detecta al complejo de *M. tuberculosis* en el 55% de los casos demostrados bacteriológicamente y tiene una sensibilidad para detectar resistencia a isoniacida de 93% con especificidad de 97% y para rifampicina una sensibilidad de 80% con especificidad de 98.8% (17).

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN LATENTE MEDIANTE ENSAYOS DE LIBERACIÓN DE INTERFERÓN GAMMA

Los niños menores de 5 años portadores de infección tuberculosa latente no tratados con terapia preventiva tienen un riesgo desproporcionadamente alto de progresar a enfermedad activa. Aquellos que además están infectados con VIH, presentan un riesgo 24 veces mayor de desarrollar la enfermedad en comparación con los niños seronegativos (18).

La prueba cutánea de tuberculina (PCT), constituyó por décadas el único método disponible clínicamente para diagnosticar la infección tuberculosa latente. A pesar de ello, la prueba dista mucho de ser un método ideal dadas sus limitaciones: dificultades en la técnica de aplicación e interpretación y pobre especificidad por resultados falsos positivos debido a reacción cruzada con los antígenos del *Mycobacterium bovis*-BCG, presentes en la vacuna de Calmette-Guérin (BCG) y por reacción cruzada con los antígenos de múltiples micobacterias no tuberculosas.

Los ensayos de liberación de interferón- γ , conocidos como IGRAs (por sus siglas en inglés, Interferon Gamma Release Assays) son pruebas sanguíneas que miden la liberación de interferón- γ por los linfocitos-T CD4+ cuando son estimulados con antígenos específicos de *M. tuberculosis*. Debido que estos antígenos no se encuentran en *M. bovis*-BCG ni en la mayoría de las micobacterias no tuberculosas (MNT) los IGRAs son más específicos que la PCT y por ello generan un menor número de falsos positivos.

Sin embargo los IGRAs prácticamente no ofrecen ninguna ventaja sobre la PCT en sensibilidad, y tanto los IGRAs como la PCT tienen una menor sensibilidad en niños inmunocomprometidos.

Desafortunadamente ni los IGRAs ni la PCT permiten distinguir entre infección latente y enfermedad tuberculosa activa.

Se cuenta con dos tipos de IGRAs disponibles

comercialmente: el Quantiferon-TB Gold in tube (QFT®; Cellestis/Qiagen, Carnegie, Australia) y el T-SPOT.TB (T-SPOT®; Oxford Immunotec, Oxford, United Kingdom). Ambos ensayos incluyen el antígeno de secreción temprana 6 (ESAT-6) y la proteína de filtrado de cultivo (CFP-10). El QFT además incluye un tercer antígeno, el TB7.7. Los genes que codifican estos antígenos no se encuentran presentes en el genoma de *M. bovis*-BCG (aunque si en *M. bovis* "salvaje") y en la mayoría de las MNT (especialmente en el complejo *M. avium*, la MNT patogénica encontrada clínicamente con mayor frecuencia). Estos antígenos si se encuentran presentes en algunas MNT, incluyendo *M. marinum*, *M. kansasii*, *M. zulgai* y *M. flavescens*.

El ensayo de QFT es un ensayo de ELISA, reportándose el resultado de interferón- γ en UI/mL. La prueba se considera positiva cuando la respuesta de interferón- γ a los antígenos de la TB se encuentra por encima del punto de corte de 0.35 UI/mL. El ensayo de T-SPOT utiliza la técnica de ELISPOT en células mononucleares de sangre periférica que han sido incubadas con los dos antígenos. El resultado se reporta como el número de células T productoras de interferón- γ (SPOT-forming cells). Se considera positivo cuando el número de células SPOT en la muestra (después de restarle el número de células SPOT en el control negativo), excede un umbral predeterminado (usualmente 8 células SPOT). Los diversos meta-análisis han mostrado que las diferencias entre el QFT y el T-SPOT son mínimas. Estos han mostrado una especificidad entre 95 y 100% que no se ve afectada por el antecedente de vacunación con BCG. La especificidad de la PCT es similar a la de los IGRAs en sujetos no vacunados con BCG, pero es solo de 60% en poblaciones inmunizadas con esta vacuna. La sensibilidad de las IGRAs en adultos con TB bacteriológicamente confirmada (prueba absoluta de infección) es de 80-90% vs. 80% para la PCT. Ambos tipos de prueba son menos sensibles en pacientes co-infectados con VIH.

Los resultados inválidos en niños se han reportado entre 0-10%; las tasas parecen ser más altas en lactantes e infantes que en escolares o adolescentes.

Existe cierta desconfianza no fundamentada en utilizar los IGRAs en niños menores de 5 años. Estudios recientes han demostrado buenos resultados de los IGRAs comercialmente disponibles en niños pequeños, y no existe evidencia de que la edad afecte los resultados del QFT (19). En un estudio en pacientes pediátricos (una tercera parte de ellos menores de 2 años), los niños menores de dos años produjeron un título medio de interferón- γ mayor que el de los adolescentes (20).

El hallazgo más sólido y consistente en niños es que los IGRAs son más específicos que la PCT en niños inmunizados con BCG. En esta población la especificidad del QFT es de 100%, 90% para el T-SPOT y 56% para la PCT. A pesar de su mayor especificidad, la decisión de tratar o no a un niño con PCT positiva e IGRA negativa se basará en el juicio clínico, tomando en cuenta la edad del paciente, la estratificación de riesgo y el grado de exposición.

Está claro que el uso de la PCT en niños menores de 2 años que han sido vacunados con BCG se asociará a algunos resultados falsos positivos por reacción cruzada con la BCG.

Se puede concluir, que si se realiza una prueba de IGRA en un niño y resulta positiva, esto indica la presencia de infección con *M. tuberculosis*, pero una prueba negativa no la descarta.

Los contactos de un caso activo de tuberculosis con

una prueba negativa (ya sea IGRA o PCT) deben someterse a una segunda prueba a las 8-10 semanas para detectar a aquellos sujetos que se encontraban en periodo de ventana cuando se realizó la prueba inicial (21).

CONCLUSIONES

El bajo rendimiento de los métodos diagnósticos tradicionales ha llevado a la práctica de tratar la TB pediátrica en forma empírica con demasiada frecuencia. Si bien es cierto que en algunos casos, ni aun aplicando los métodos aquí referidos se podrá confirmar bacteriológicamente la enfermedad, es necesario en todos los casos de sospecha intentar obtener esta confirmación, especialmente en regiones con prevalencia elevada de resistencia a los fármacos antituberculosis. Los programas nacionales a cargo del control de la tuberculosis tienen la obligación y la urgencia de fortalecer sus redes de laboratorio para que estos a su vez puedan ofrecer al clínico estas nuevas opciones para el diagnóstico oportuno de la tuberculosis.

El autor declara no presentar conflicto de intereses

REFERENCIAS

- World Health Organization. Global tuberculosis report 2014. WHO/HTM/TB/2014.08. ISBN 978 92 4 156480 9
- Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, Parr JB, Keshavjee S, Pérez-Vélez CM, Pagano M, Becerra MC, Cohen T. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. *Lancet* 2014; 383: 1572–79
- Theron G. Xpert MTB/RIF to diagnose tuberculosis in children. *Lancet Respir Med*. 2015 Mar 23. pii: S2213-2600(15)00111-3. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00111-3
- Thomas TA, Heysell SK, Moodley P, Montreuil R, Ha X, Friedland G et al. Intensified specimen collection to improve tuberculosis diagnosis in children from Rural South Africa, an observational study. *BMC Infect Dis* 2014, 14:11
- Graham SM, Ahmed T, Amanullah F, Browning R, Cardenas V, Casenghi M et al. Evaluation of Tuberculosis Diagnostics in Children: 1. Proposed Clinical Case Definitions for Classification of Intrathoracic Tuberculosis Disease. Consensus from an Expert Panel. *JID* 2012; 205:S199–208
- Hatherill M, Hawkrigde T, Zar HJ, Whitelaw A, Tameris M, Workman L, Geiter L, Hanekom WA, Hussey G. Induced sputum or gastric lavage for community based diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis? *Arch Dis Child* 2009; 94:195–201
- Qureshi UA, Gupta AK, Mahajan B, Qurieshi MA, Altaf U, Parihar R, Bhau KS: Microbiological diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: comparative study of induced sputum and gastric lavage. *Indian J Pediatr* 2011; 78:1429–1430
- Moseme T, Savvas Andronikou S. Through the eye of the suprasternal notch: point-of-care sonography for tuberculous mediastinal lymphadenopathy in children. *Pediatr Radiol* 2014; 44:681–684
- Keys C, McLeod E, Pesti C, Armstrong D. Thoracoscopic Pleural Biopsy as an Aid to Diagnosis in Pediatric Tuberculosis with Pleural Involvement. *Eur J Pediatr Surg* 2012; 22: 315-317
- World Health Organization. Fluorescent light-emitting diode (LED) microscopy for diagnosis of tuberculosis: policy statement. WHO/HTM/TB/2011.8. ISBN 978 92 4 1501613
- Kelly V, Sagili KD, Satyanarayana S, Reza LW, Chadha SS, Wilson NC. Cost-utility analysis of LED fluorescence microscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in Indian settings. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19:696–701
- Schaaf HS, Marais BJ. Management of multidrug-resistant tuberculosis in children: a survival guide for paediatricians. *Paediatr Respir Rev* 2011; 12:31-38
- Moore DAJ, Evans CAW, Gilman RH, Caviedes L, Coronel J, Vivar A et al. Microscopic-Observation Drug-Susceptibility Assay for the Diagnosis of Tuberculosis. *N Engl J Med* 2006; 355:1539-50
- World Health Organization. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. Policy update. World Health Organization 2013. WHO/HTM/TB/2013.16. ISBN: 978 92 4 150633 5
- World Health Organization. Policy statement: automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system. WHO/HTM/TB/2011.4. ISBN 978 92 4 150154 5
- Solomons RS, Visser DH, Friedrich SO, Diacon AH, Hoek KGP, Marais BJ et al. Improved diagnosis of childhood tuberculous meningitis using more than one nucleic acid amplification test. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19:74–8
- Gupta R, Thakur R, Gupta P, Jalan N, Kushwaha S, Gupta M et al. Evaluation of Genotype MDRTBplus line probe assay for early detection of drug resistance in tuberculous meningitis patients in India. *J Global Infect Dis* 2015; 7:5-10
- Mandalakas AM, Detjen AK, Hesseling AC, Benedetti A, Menzies D. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15:1018-1032
- Debord C, De Lauzanne A, Gourguillon N, Guérin-El Khourouj V, Pédrón B, Gaudelus J, Faye A, Sterkers G. Interferon-gamma release assay performance for diagnosing tuberculosis disease in 0- to 5-year-old children. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30:995–997
- Critselis E, Amanatidou V, Syridou G, Spyridis NP, Mavrikou M, Papadopoulos NG, Tsoia MN. The effect of age on whole blood interferon-gamma release assay response among children investigated for latent tuberculosis infection. *J Pediatr* 2012; 161:632–638
- Starke JR. Interferon- γ Release Assays for Diagnosis of Tuberculosis Infection and Disease in Children. *Pediatrics* 2014; 314:e1763

LAS FACETAS RADIOLÓGICAS DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR

Radiological aspects of pulmonary tuberculosis

Dr. Cristián Quezada¹, Dra. M. Elena Guarda²

1 Radiólogo, Hospital Roberto del Río

2 Pediatra Especialista en Enfermedades Respiratorias, Hospital Roberto del Río

Referente Técnico Tuberculosis Infantil

Servicio de Salud Metropolitano Norte

RADIOLOGICAL ASPECTS OF PULMONARY TUBERCULOSIS

Worldwide, tuberculosis remains a devastating epidemic, despite all attempts to improve diagnosis and treatment. In pediatric population, the bacteriologic diagnosis is limited. A key tool is the good performance and interpretation of chest imaging. In this review, we illustrated the most frequent radiological manifestations of pulmonary tuberculosis in children.

Key words: pulmonary tuberculosis imaging, children.

RESUMEN

A nivel mundial, la tuberculosis continúa siendo una epidemia devastadora, a pesar de todos los intentos para mejorar el diagnóstico y tratamiento oportuno. En el niño, el diagnóstico bacteriológico es de bajo rendimiento. Una herramienta fundamental es la buena obtención e interpretación de la imagenología torácica. Se describen las imágenes más frecuentes en las diferentes manifestaciones de la tuberculosis pulmonar, ilustrando con algunos casos clínicos.

Palabras clave: tuberculosis pulmonar, radiología, niños.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de la tuberculosis en el niño sigue siendo un desafío, debido a la dificultad en obtener la confirmación bacteriológica por presentar lesiones en general con baja población bacilar. El uso de las imágenes, particularmente la radiografía de tórax y la tomografía computada, constituyen hoy en día herramientas fundamentales en el apoyo diagnóstico y en el seguimiento de los pacientes con tuberculosis, así como también para la evaluación de sus contactos.

La radiografía de tórax, un examen de bajo costo y ampliamente disponible, permanece como el método más utilizado. Se deben realizar proyecciones frontal y lateral, para poder evaluar de mejor forma los eventuales hallazgos.

Dado que la presencia de adenopatías hiliares o mediastínicas constituyen uno de los hallazgos característicos de la tuberculosis primaria en los niños, aproximadamente en el 95% de los niños infectados (1), al interpretar la radiografía debemos buscar dirigidamente su presencia.

En la proyección frontal, la presencia de adenopatías aparecerá como un aumento de densidad a nivel hilar, de contorno convexo, el que puede ser asimétrico, y/u con ocupación de la ventana hilar inferior en la proyección lateral. La presencia de adenopatías a nivel mediastínico a su vez, se manifestará por

engrosamiento de las bandas paratraqueales (ensanchamiento mediastínico) (2).

Por su baja sensibilidad, no obstante, una radiografía de tórax aparentemente normal, no descarta la presencia de enfermedad pulmonar, sin embargo, la presencia de hallazgos sospechosos en la radiografía, aun cuando no específicos, en el contexto clínico adecuado permiten aumentar la certeza diagnóstica (3).

La tomografía computada es más sensible, y juega un importante rol en los casos complicados o en las presentaciones diseminadas de la enfermedad. Esta debe ser realizada con uso de medio de contraste endovenoso, lo que permite detectar de mejor forma la presencia de adenopatías y utilizando protocolos de baja dosis, especialmente dedicados a pacientes pediátricos.

La ecografía torácica tiene utilidad particularmente en la caracterización del derrame pleural o pericárdico, así como servir de guía para punciones diagnósticas.

La resonancia magnética tiene una excelente sensibilidad para la detección de adenopatías, así como compromiso pleural o pericárdico, pero por su alto costo y la necesidad de sedación en pacientes pediátricos, no es de uso habitual en nuestro medio.

TUBERCULOSIS PRIMARIA

La forma de presentación primaria se manifiesta en pacientes recientemente expuestos al bacilo y es la forma predominante en niños, aunque en los países desarrollados está aumentando esta forma de presentación en pacientes adultos.

Correspondencia:

Dra Maria Elena Guarda

Dirección: Zañartu 1085 - Independencia

Santiago de Chile

Correo electrónico: meguardaba@gmail.com

Complejo primario

La mayoría de los pacientes independientemente de la presencia de síntomas tienen radiografías patológicas. En ellas se puede observar la imagen radiológica clásica de adenopatías hiliares y paratraqueales (Figura 1a). Excepcionalmente podemos encontrar una imagen en palanqueta que corresponde al complejo primario de Ghon (lesión pulmonar, linfangitis y adenopatía hilar). Habitualmente el lado derecho es el más afectado (3). En el seguimiento radiológico aproximadamente un 70% de estas se resuelven dentro del primer año. El 20-50% de los pacientes pueden desarrollar calcificaciones entre los 12 y los 24 meses e incluso hasta 4 años después de la infección primaria.

Desde el punto de vista radiológico la progresión de la infección primaria se puede manifestar a través de cuatro entidades principales (4):

- Enfermedad parenquimatosa
- Compromiso adenopático
- Enfermedad miliar
- Compromiso pleural

Enfermedad parenquimatosa o tuberculosis pulmonar progresiva

El compromiso parenquimatoso se manifiesta radiológicamente, por la presencia de un foco de condensación uni o multifocal, habitualmente homogéneo, en cualquier lóbulo, aún cuando existe cierto predominio por áreas de mayor ventilación, como el lóbulo medio, lóbulos inferiores y segmentos anteriores de los lóbulos superiores (3). Si bien es cierto esta forma de presentación es indistinguible radiológicamente de una neumonía bacteriana, la presencia de adenopatías o la falta de respuesta al tratamiento antibiótico pueden hacer sospechar la presencia de infección tuberculosa. Puede agregarse imágenes de necrosis, licuefacción o calcificación dentro de la consolidación y progresar a un extenso daño pulmonar. Si la lesión drena a un bronquio aparecerán imágenes cavitadas, más frecuentes en pacientes inmunocomprometidos (6).

Compromiso adenopático

Como se mencionó previamente las adenopatías están presentes hasta en un 95% de los niños y un 43% de los adultos con infección primaria (1). La tomografía computada con medio de contraste endovenoso, tiene una mayor sensibilidad para la detección de adenopatías, las que característicamente pueden presentar un centro hipodenso. Calcificaciones en relación a estas pueden visualizarse en hasta un 15% de los casos (3). En ocasiones el compromiso adenopático a nivel hilar puede producir compresión bronquial, hallazgo que puede ser mejor evaluado en la tomografía computada.

La rotura de una adenopatía hacia un bronquio puede resultar en la diseminación de una carga variable de bacilos hacia el árbol traqueobronquial, lo que resulta en una diseminación

broncogena, con compromiso de más de un lóbulo, y que en la tomografía computada se manifestara por la presencia de múltiples opacidades de distribución centro lobulillar, con la característica apariencia de "árbol en brote". La coalescencia de estas opacidades centrolobulillares puede resultar también en áreas focales de consolidación (Figura 4 a y b).

Enfermedad miliar

La enfermedad miliar causada por diseminación hematogena del bacilo, tiende a comprometer entre 1% a 7%, de los pacientes con todas las formas de tuberculosis. Este tipo de diseminación es más frecuente en lactantes y niños pequeños, así como también en ancianos y pacientes inmunodeprimidos (4). La radiografía de tórax puede ser normal al inicio de los síntomas, sobre todo cuando el tamaño de los nódulos es muy pequeño. En general el clásico hallazgo de múltiples pequeños nódulos de entre 2 a 3 mm de diámetro distribuidos en forma difusa, se encuentra en alrededor de un 85% de los casos.

La tomografía computada tiene una mayor sensibilidad para la detección de nódulos de pequeño tamaño, los que aparecerán como pequeñas opacidades, no calcificadas distribuidas en forma difusa.

Es importante destacar que el compromiso cerebral en la tuberculosis miliar es alto, por lo que se debe realizar estudio imagenológico cerebral en estos pacientes (4,5).

Derrame pleural

La presencia de derrame pleural se ve en aproximadamente un 25% de los pacientes con tuberculosis primaria, el que puede resultar de la rotura de una lesión subpleural en el espacio pleural, diseminación a partir de linfonodos o de una lesión espinal adyacente (4, 5). El compromiso tuberculoso pleural es poco frecuente en niños menores de 6 años y raro en lactantes (4).

El derrame pleural es habitualmente unilateral y la ecografía puede demostrar la presencia de múltiples septos en su interior, lo que complica el diagnóstico diferencial con empiema causado por gérmenes de la comunidad.

TUBERCULOSIS POST PRIMARIA

El compromiso post primario es característico de adolescentes y pacientes adultos.

Radiológicamente se puede manifestar como:

- Enfermedad parenquimatosa,
- Compromiso de la vía aérea
- Compromiso pleural.

La enfermedad parenquimatosa postprimaria, se manifiesta por la presencia de opacidades parenquimatosas mal definidas, con predilección a diferencia del compromiso primario, por los segmentos apicales y posteriores de los

lóbulos superiores (Figura 3). La cavitación es una de las características de la enfermedad parenquimatosa post primaria, afectando aproximadamente a un 50% de los pacientes (4,5). En las imágenes aparece como una cavidad de pared gruesa e irregular, la que puede disminuir de grosor en la medida que avanza el tratamiento. La resolución de estas lesiones puede determinar la presencia de cicatrices (bandas densas) o cambios enfisematosos (2).

La presencia de un nivel liquido/aire en relación a la cavidad debe hacer sospechar la presencia de sobreinfección. En el caso de existir diseminación a través del árbol traqueobronquial, este se manifestará en la tomografía computada, como se mencionó antes, por la presencia de opacidades centrolobulillares con el aspecto de "árbol en brote". El compromiso de la vía aérea, se caracteriza por la presencia de áreas de estenosis bronquial, el cual puede ser observado en alrededor de 10% a 40% de los pacientes (4).

La afectación pleural es más frecuente en los casos de tuberculosis primaria y habitualmente está asociado a compromiso parenquimatoso, siendo el derrame de tipo complejo, con múltiples septos en su interior.

TUBERCULOSIS CONGÉNITA O CONNATAL

Transmitida por la madre al feto vía transplacentaria o en canal del parto. Es de destacar que el recién nacido puede estar asintomático las primeras 2-4 semanas, con radiografía de tórax normal. Cuando enferma el patrón más habitual es de tuberculosis miliar (3).

SEGUIMIENTO RADIOLÓGICO DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Junto a la clínica, es fundamental en niños el seguimiento radiológico puesto que raramente se dispone de la respuesta bacteriológica como herramienta de respuesta favorable. En general la regresión radiológica es lenta e incluso en los primeros 3 meses de tratamiento pueden progresar debido a la respuesta de hipersensibilidad que sigue a la infección inicial. Entre 6 meses a 2 años se demoran en regresar las lesiones en la radiografía de tórax. Pueden persistir adenopatías, lesiones cicatriciales o calcificaciones por muchos años (3).

CASOS CLINICOS

CASO 1

TBC pulmonar primaria, con progresión a TBC pulmonar progresiva.

Escolar, varón, de 14 años, previamente sano, 5 meses antes del ingreso presenta neumonía adquirida en la comunidad, con imagen en base de lóbulo superior izquierdo (Figura 1a). Se maneja en forma ambulatoria y mejora, no se controla radiografía. Permanece asintomático del punto de vista respiratorio, y se hospitaliza por cuadro de decaimiento, fiebre y dolor torácico.

La radiografía de tórax al ingreso muestra derrame pleural (Figura 1b)

Punción pleural: predominio linfomonocítico, cultivo (-), ADA: 58BK (-). Cultivo a los 30 días (-) No se pudo obtener muestra de expectoración.

Por adenopatías múltiples se realiza tomografía computada con contraste (Figura 1c)

No se obtiene confirmación bacteriológica, pero se realiza ELISPOT que resulta positivo.

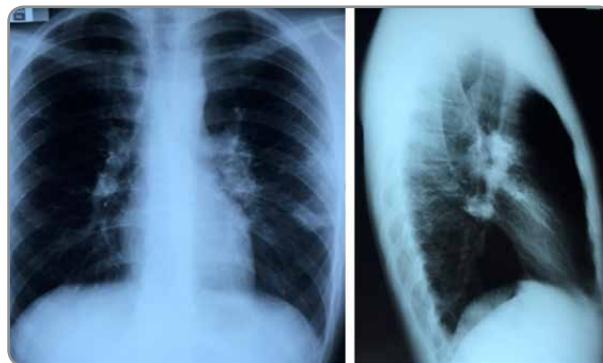


Figura 1a. Radiografía de tórax, proyección frontal y lateral. Se observa foco de condensación en relación al tercio medio del campo pulmonar izquierdo, asociado a leve ensanchamiento del hilio izquierdo, de contorno convexo, sugerente de adenopatías.



Figura 1b. Radiografía de torax frontal. Se observa extenso derrame pleural que ocupa los dos tercios inferiores del campo pulmonar izquierdo

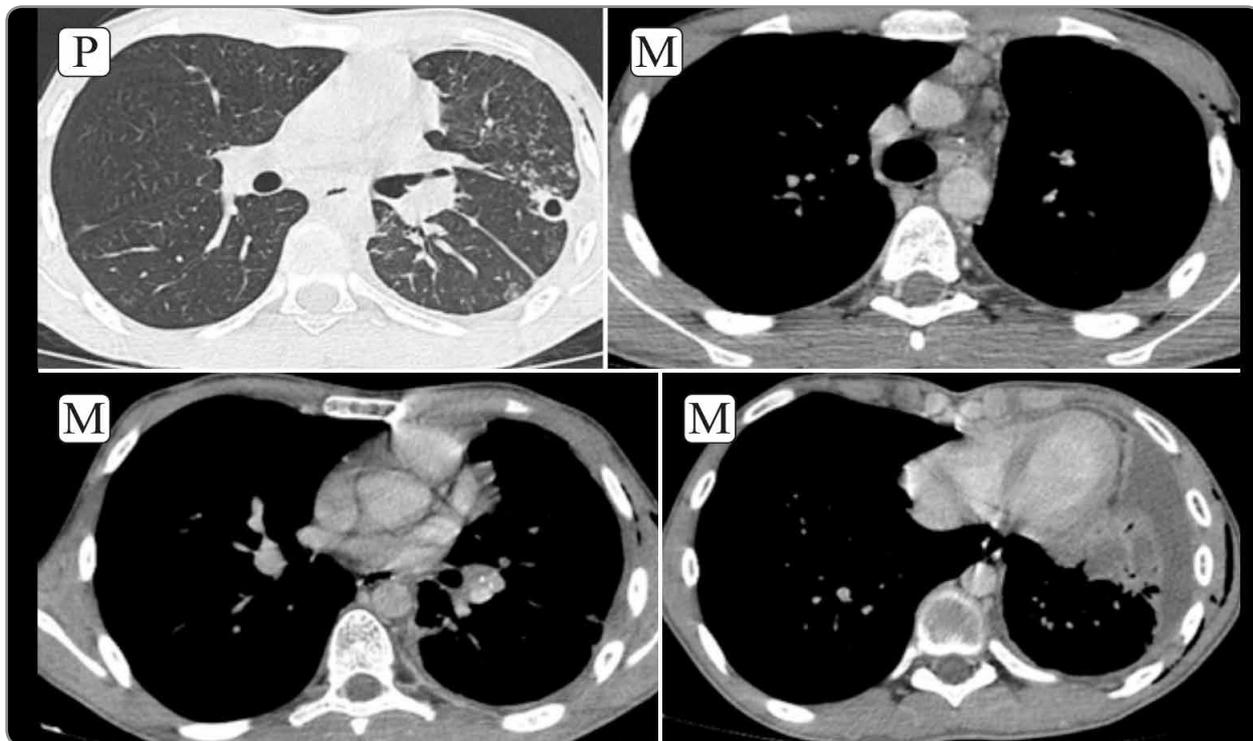


Figura 1c. Tomografía computada con contraste. En ventana pulmonar (P) se observa lesión cavitada en relación al segmento apicoposterior del lóbulo superior izquierdo, asociado a algunas opacidades centrolobulillares adyacentes en “árbol en brote”. En ventana mediastínica (M) se identifican adenopatías hiliares y mediastínicas, además de derrame pleural basal izquierdo. Enfisema en relación a las partes blandas del hemitorax izquierdo secundario a instalación de drenaje pleural previamente.



Figura 1d. Radiografía de tórax postero-anterior. Control 2 meses post inicio de tratamiento. Se observa marcada disminución del derrame pleural izquierdo, persistiendo tenue velamiento del seno costofrénico izquierdo y algunas bandas densas lineales en situación basal.

CASO 2**Pleuresía tuberculosa**

Escolar de 14 años sano previamente, se hospitaliza por cuadro de 2 semanas de evolución de fiebre, dolor costal y astenia, tratado como neumonía adquirida en la comunidad con amoxicilina, con persistencia de fiebre. Radiografía de ingreso muestra extenso derrame pleural derecho (Figura 2a)

Ecografía torácica: extenso derrame con múltiples tabiques (Figura 2 b).

Se realiza videotoracoscopia, se obtiene abundante líquido y se hace biopsia pleural. Líquido pleural de predominio linfomonocítico.

Posteriormente se recibe ADA : 41.8 . Baciloscopia (BK) (-) Cultivo (-) BK y cultivo de expectoración (-). Cinco días después se obtiene informe anatómo patológico de pleura : proceso necrotizante caseoso compatible con TBC. Se trata como TBC extrapulmonar, con excelente evolución clínica y radiológica (Figura 2c)

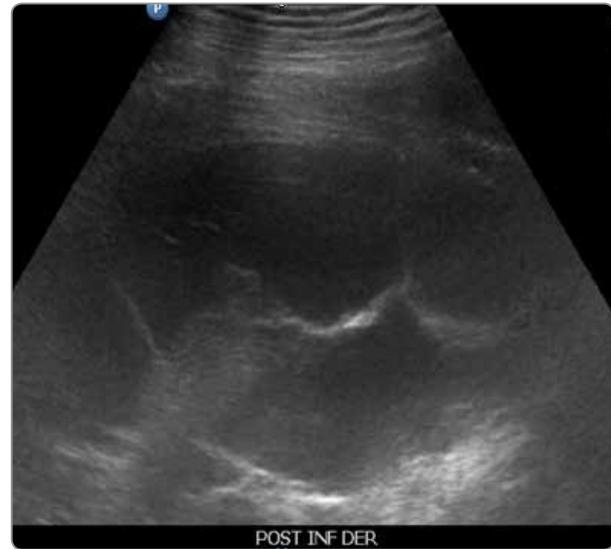


Figura 2b. Ecografía torácica. Derrame pleural derecho con presencia de tabiques en su interior.



Figura 2a. Radiografía de tórax frontal. Se observa extenso derrame pleural que compromete principalmente los dos tercios inferiores del campo pulmonar derecho.



Figura 2c. Radiografía de tórax frontal. Control 5 meses post inicio de tratamiento. Velamiento parcial del seno costofrénico derecho, asociado a signos sugerentes de leve engrosamiento pleural basal.

CASO 3

TBC tipo adulto

Paciente de 14 años, sin antecedentes mórbidos. Historia de 3 semanas de tos, baja de peso, fiebre, disnea y hemoptisis el día de ingreso. Revisando antecedentes radiológicos se encuentra Rx de tórax de 1 año antes con imagen

de adenopatía hilar derecha sospechosa de haber tenido complejo primario (Figura 3 a)

Rx de tórax: Imagen sugerente de caverna en lóbulo superior derecho y adenopatía hilar derecha.

BK ++, cultivo Koch: *Micobacterium*TBC

Se trato con mejoría (Figuras 3 b, c)



Figura 3a. Radiografía de tórax frontal, 12 meses previo al ingreso. Se observa opacidad de borde convexo en situación parahiliar derecha sugerente de adenopatías. No se identifican focos de condensación ni derrame pleural.



Figura 3b. Radiografía de tórax frontal, al ingreso. Opacidad parenquimatosa en relación al lóbulo superior derecho, con pequeña cavitación central, asociado a imagen sugerente de adenopatías a nivel parahiliar derecho.



Figura 3c Radiografía de tórax frontal, 2 meses luego de imagen previa. Se observa con mayor claridad lesión cavitada en relación al lóbulo superior derecho.



Figura 3d. Radiografía de tórax frontal, tres meses luego de imagen previa. Se observa banda parenquimatosa en relación al lóbulo superior derecho. Ya no es visible con claridad la imagen cavitada visualizada previamente, así como tampoco imágenes categóricas sugerentes de adenopatías.

CASO 4 Tuberculosis con diseminación broncogena en Inmunodeprimido

Paciente de 11 años, portadora de SIDA, con mala respuesta a terapia antiretroviral, con Rx Tórax realizada 7 meses antes, normal. Presenta fiebre elevada prolongada y radiografía de tórax alterada (Figura 4a)

TAC de tórax: Imágenes altamente sugerentes de TBC pulmonar con diseminación broncogena, compromiso bilateral (Figura 4b).

Se trata como TBC pulmonar progresiva, con excelente respuesta clínica y más lenta radiológica.



Figura 4a. Radiografía de tórax frontal. Se observan opacidades intersticiales parenquimatosas con tendencia a confluir en relación al lóbulo superior derecho.

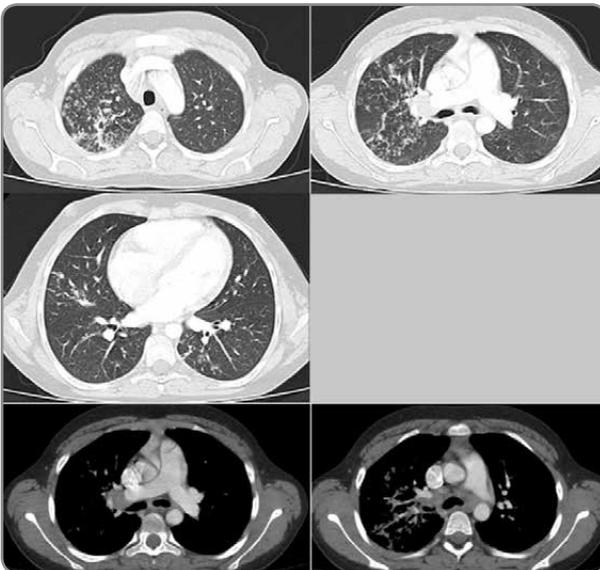


Figura 4b. Tomografía computada con contraste. Opacidades centrolobulillares con morfología de "árbol en brote", comprometiéndolo todo el lóbulo superior derecho y en forma aislada al lóbulo inferior izquierdo. Se observan además varias adenopatías mediastínicas e hiliares derechas.

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses

REFERENCIAS

1. Cardinale L, Parlatano D, Boccuzzi F, Onoscuri M, Volpicelli G, Veltri A. The imaging spectrum of pulmonary tuberculosis. *Acta Radiol* 2015;56:557-64
2. Webb R., Higgins Ch. Thoracic Imaging. Pulmonary and Cardiovascular Radiology. Lippincott Williams & Wilkins 2005, p 148- 174
3. Daltro P, Nunez- Santos E, Laya B. Pediatric Tuberculosis. *Pediatric Chest Imaging*. Springer, Third Edition 2014, p 285- 304
4. Burrill J, Williams C, Bain G, Conder G, Hine A, Misra R. Tuberculosis: A Radiologic Review. *Radiographics* 2007; 27:1255-1273
5. Harisinghani M, McLoud T, Shepard J, Ko J, Shroff M, Mueller P. Tuberculosis from Head to Toe. *Radiographics* 2000; 20:449-470
6. Marais BJ, Rabie H, Cotton MF. Tuberculosis and HIV in children advances in prevention and management. *Paediatr Respir Rev* 2010; 12:39-45

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EN PEDIATRÍA. ACTUALIZACIÓN DE LA NORMATIVA CHILENA

Tuberculosis treatment in pediatrics. Update. Chile.

Dra. Tania Herrera

Directora del Programa de Tuberculosis
Ministerio de Salud
Chile

TUBERCULOSIS TREATMENT IN PEDIATRICS. UPDATE. CHILE.

We present a summary of Tuberculosis Prevention and Control Program's guidelines, which were updated in 2014, and are related to tuberculosis infection management in children under 15 years old, and their treatment in the case of active tuberculosis.

Key words: tuberculosis, children, therapeutics, chemoprophylaxis.

RESUMEN

Este es un resumen de las normas técnicas del Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis actualizadas el año 2014 y que tienen relación con el manejo de la infección de la tuberculosis en menores de 15 años y su tratamiento cuando se trata de una tuberculosis activa.

Palabras clave: tuberculosis, niños, tratamiento, quimioprofilaxis.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis en Chile se encuentra en una etapa particular, en la que a pesar de tener una incidencia baja en comparación con el resto de la región, no se ha podido superar la tasa de eliminación avanzada – 10 casos por 100.000 habitantes – que correspondía a la meta del año 2010. La tasa de incidencia de tuberculosis en todas sus formas se ha mantenido sobre 12 casos nuevos por 100.000 habitantes desde hace varios años, con estancamientos de la incidencia aún más importantes en los grupos etarios más jóvenes (1).

El grupo de menores de 15 años es considerado de manejo pediátrico en el Programa de Tuberculosis, estipulándose actividades y procedimientos distintos a los realizados en los adultos. Este grupo ha presentado tasas de incidencia de tuberculosis bajas, menor a 2 casos por 100.000, con un número total de casos que se ha mantenido en 50 al año, con excepción del 2013 en que la cifra aumentó a 57 (1). En cuanto a la distribución geográfica, los casos infantiles no se presentan en todas las regiones, pero esta distribución es variable dependiendo, sobretudo, de los esfuerzos que se hagan en el estudio de contactos, que es la principal fuente de casos de tuberculosis infantil (2).

Correspondencia:

Dra. Tania Herrera
Ministerio de Salud
Maclver 541 - Santiago de Chile
Correo electrónico: tania.herrera@minsal.cl

Otro tema importante en este grupo de edad es el tratamiento de la infección tuberculosa o tuberculosis latente, tomando en cuenta que la primoinfección tiene altas posibilidades de avanzar hacia formas activas de la enfermedad, en especial en los menores de 5 años, y que la quimioprofilaxis puede evitarlo en hasta un 90% (3,4).

El presente artículo expone los lineamientos del Programa de Tuberculosis en relación al tratamiento de la enfermedad activa y latente en los menores de 15 años, destacando los principales cambios que se han realizado a la normativa en su actualización del año 2014. Su propósito es que el manejo de esta patología sea conocida por los especialistas en neumología infantil, más allá de los referentes del Programa de Tuberculosis, y además aportar a dar relevancia a un tema que ha permanecido en el olvido para muchos pediatras, pero que sigue presente en Chile.

ESTUDIO DE CONTACTOS MENORES DE 15 AÑOS

La tuberculosis infantil está siempre en relación a un adulto bacilífero que constituye la fuente de contagio, a lo que se agrega que el complejo primario suele ser asintomático, por lo que el estudio de contactos es fundamental para realizar el diagnóstico (2). El estudio de contactos es una actividad sistemática y normada por el Programa de Tuberculosis y es realizada en forma gratuita para todas las personas que habitan el territorio nacional, independiente de su condición previsual o migratoria y que cumplen con los criterios para definirse

como un contacto de un caso índice de tuberculosis pulmonar o laríngea con confirmación bacteriológica (baciloscopía, cultivo o pruebas moleculares positivas). Cuando el caso índice es un menor de 15 años se realizará el estudio de contactos para todas las formas de tuberculosis (pulmonares y extra pulmonares) para buscar la fuente de contagio del menor.

Deben estudiarse todos los menores de 15 años que viven con el caso índice (contactos intradomiciliarios) y aquellos que por razones laborales, escolares o sociales mantengan relaciones frecuentes con el caso índice (contactos extradomiciliarios). El estudio se realiza al momento del diagnóstico del caso índice mediante una radiografía de tórax, una prueba de tuberculina (PPD) y la baciloscopía y cultivo en caso de que el contacto sea sintomático respiratorio. Los menores deben ser evaluados con estos exámenes por el neumólogo infantil de referencia del programa, quien están identificados en cada Servicio de Salud, y quien será el/la que determine si se trata de un caso de tuberculosis activo o si existe una infección tuberculosa sin enfermedad activa.

Una baciloscopía o cultivo positivo o una radiografía de tórax alterada en la que se observe un complejo primario u otras lesiones sugerentes de tuberculosis indican que se trata de un caso secundario y es necesario tratar. En caso de que la radiografía sea normal y la bacteriología negativa se procederá a efectuar quimioprofilaxis como se detallará más adelante. Cuando existen radiografías alteradas pero persiste alguna duda diagnóstica es posible solicitar baciloscopía de contenido gástrico como apoyo al diagnóstico.

El estudio de contactos de los casos multidrogorresistentes debe repetirse cada seis meses por 5 veces – al diagnóstico del caso y a los 6, 12, 18 y 24 meses – realizando radiografía de tórax y repitiendo el PPD si este fue no reactivo en el estudio anterior.

En el caso que se trate de recién nacidos hijos de madres con tuberculosis pulmonar, no debe separarse al niño o niña de su madre pero se le indicará a ésta el uso de mascarilla. Si la madre tiene baciloscopías negativas en el momento del parto se debe vacunar al recién nacido con BCG como lo indica el calendario de vacunación nacional. Si las baciloscopías de la madre son positivas y el recién nacido está clínica o radiológicamente sano, se realizará la quimioprofilaxis, posterior a lo cual se procederá con la vacunación.

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS ACTIVA EN MENORES DE 15 AÑOS

El tratamiento de la tuberculosis en Chile se caracteriza por ser un tratamiento asociado, prolongado, directamente supervisado y gratuito para todas las personas que viven en el territorio nacional. El tratamiento de los casos menores de 15 años será indicado por el neumólogo infantil de referencia del programa, quien además debe controlar mensualmente al paciente, y será administrado bajo supervisión directa en el establecimiento de salud más cercano al domicilio del menor.

Los esquemas de tratamiento constan de dos fases: una fase diaria en que los fármacos se administran de lunes a viernes por 50 dosis, seguida de una fase trisemanal (lunes, miércoles y viernes) consistente en 48 dosis.

Los fármacos utilizados y los esquemas de tratamiento son similares a los de adultos, con la diferencia que las dosis por kilo de peso es mayor en los niños y pueden realizarse esquemas con menor número de fármacos dependiendo de la magnitud del compromiso pulmonar. Así, los fármacos utilizados corresponden a la rifampicina (R), isoniácida (H), pirazinamida (Z) y etambutol (E). Las dosis por kilo de peso se muestran en la Tabla 1.

FÁRMACO	FASE DIARIA	FASE TRISEMANAL
Isoniacida	10 mg/Kg	15mg/Kg
Rifampicina	15mg/Kg	20mg/Kg
Pirazinamida	35mg/Kg	
Etambutol	20mg/Kg	

Tabla 1. Dosis de medicamentos utilizados para el tratamiento de la tuberculosis infantil.

La forma más benigna de enfermedad corresponde al complejo primario simple, el cual se tratará con el esquema primario simplificado: 2HR/4H3R3; en las tuberculosis no confirmadas bacteriológicamente se utilizará el esquema primario, pero con solo tres fármacos en la fase diaria: 2HRZ/4H3R3; en las tuberculosis más avanzadas, confirmadas por bacteriología, se utilizará el mismo esquema primario del adulto, ajustando las dosis por kilo de peso: 2HRZE/4H3R3.

QUIMIOPROFILAXIS EN MENORES DE 15 AÑOS

Toda indicación de quimioprofilaxis en menores de 15 años debe ser realizada por el neumólogo infantil referente del programa. Una vez realizado el estudio de contactos y habiendo descartado una tuberculosis activa, todos los menores de 15 años deben quedar con la indicación de quimioprofilaxis, la cual se realiza con isoniácida a una dosis diaria (lunes a domingo) de 5mg/Kg (dosis máxima 300mg) y en forma autoadministrada por 6 meses.

Aquellos niños que en el estudio de contactos inicial hayan presentado un PPD no reactivo (menor a 10mm), serán sometidos a un nuevo PPD a los 3 meses. Si el PPD continúa siendo no reactivo se suspenderá la quimioprofilaxis, en cambio

si es reactivo deberá completarse la quimioprofilaxis por los 6 meses.

La isoniacida para la quimioprofilaxis será entregada una vez a la semana a un adulto responsable de administrársela al menor en el establecimiento de salud más cercano a su domicilio.

Para profundizar la información se recomienda consultar la norma técnica del Programa de Tuberculosis disponible en <http://web.minsal.cl/tuberculosis>

El autor declara no tener conflicto de intereses

REFERENCIAS

1. Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis. Informe de situación 2013. Ministerio de Salud. Chile
2. Cruz I, Velásquez J. Tuberculosis infantil. ¿Cómo diagnosticarla? Archivos argentinos de pediatría. 2012; 110:144-151
3. Sánchez G, Mamani R, Retamal J, Rojo A, Casar C. Formas clínicas de la tuberculosis infantil: Hospital Roberto del Río. 1989-2005. Rev Chil Enf Resp 2008;24:101-105
4. Rodríguez J. Tuberculosis latente. Rev Chil Enf Resp 2012; 28: 61-68

BCG 1948 – 2014: ¿LA MISMA CEPA?

BCG 1948 – 2014: is this still the same strain?

Dr. Rodolfo Villena Martínez

Pediatra Infectólogo

Unidad de Infectología - Hospital de niños Dr Exequiel González Cortés

Profesor Asistente, Facultad de Medicina

Universidad de Chile

BCG 1948 – 2014: IS THIS STILL THE SAME STRAIN?

Tuberculosis remains a public health problem and its control is a global health priority. One of the most successful tools to control infectious diseases has been the use of vaccines. Bacille Calmette-Guérin is one of the oldest available vaccines used today, the only licensed against tuberculosis. It has been administered to billions of people, as part of national immunization programs around the world. Immunological mechanisms by which it induces protection are not fully understood, but a role in the innate immune system maturation and the activation of T CD4 + and CD8 +, have been considered. Its effectiveness in terms of pulmonary tuberculosis is variable and controversial but highly cost - efficient to control tuberculous meningitis and miliary dissemination. However, it has not been enough to solve the global problem of tuberculosis, especially in countries with high rates, so that scientific development aiming at getting a new vaccine remains active.

Key words: BCG, tuberculosis, vaccines.

RESUMEN

La tuberculosis sigue siendo un problema de salud pública mundial y su control es una prioridad de salud global. Una de las herramientas más exitosas que se han utilizado para controlar enfermedades infecciosas ha sido el uso de vacunas. El bacilo de Calmette-Guérin es una de las vacunas más antiguas disponibles utilizadas en la actualidad, la única licenciada contra tuberculosis. Ha sido administrada en miles de millones de personas, siendo parte de distintos programas de vacunación nacionales en el mundo. Los mecanismos inmunológicos por los cuales induce protección aún no son completamente comprendidos, planteándose un rol sobre la maduración del sistema inmune innato y activación de células T CD4+ y CD8+. Su eficacia respecto de tuberculosis pulmonar es variable y controvertida, pero altamente costo eficiente para controlar meningitis tuberculosa y diseminación miliar, sin embargo no ha sido suficiente para resolver el problema global de la tuberculosis, especialmente en los países con endemias más altas, por lo que el desarrollo científico en miras de obtener una nueva vacuna se mantiene vigente.

Palabras clave: BCG, tuberculosis, vacunas.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad que ha afectado a los humanos desde miles de años atrás sin existir países del mundo que sean considerados libres de ella (1). Actualmente causa cerca de 9 millones de infecciones y 1,5 millones de muertes cada año (2), manteniéndose como un problema de salud pública mundial que requiere vigilancia activa y la participación de múltiples sectores para poder contenerla. En 1882 Robert Koch identificó al bacilo que producía la TB

humana, reconociéndola como una enfermedad infecciosa, lo que incentivó el desarrollo de distintas estrategias para tratar de controlarla, como los sanatorios, la pasteurización de los productos lácteos, las drogas antiTB y la creación de vacunas BCG. Sin embargo aún no hemos logrado solucionar el problema de la TB en ningún país del mundo (1,3,4).

PASADO Y PRESENTE DE BCG

BCG (bacilo de Calmette-Guérin) es una vacuna viva derivada de *Mycobacterium bovis*, la única licenciada contra TB en el mundo. Los estudios de estos dos científicos franceses en el Instituto Pasteur se iniciaron en 1908, subcultivando la cepa cada 3 semanas por 13 años, totalizando 231 ciclos, hasta obtener el producto final. Posteriormente transfirieron algunas de ellas a docenas de laboratorios a nivel mundial, cada uno de

Correspondencia:

Dr. Rodolfo Villena

Hospital Dr Exequiel González Cortés

Barros Luco 3344 - San Miguel - Santiago de Chile

Correo electrónico: rodolfo.villena@redsalud.gov.cl

los cuales realizó procesos propios de subcultivos en diferentes condiciones, siendo las cepas originales eliminadas. De esta manera se generaron varias cepas con cambios fenotípicos entre ellas y pérdida de factores de virulencia, los cuales no están bien precisados (3). Por este motivo se dice que BCG no es una vacuna única, sino que corresponde a una familia de vacunas, siendo hoy en día el grupo de vacunas más antiguas disponibles que aún se están utilizando, conformando parte de los programas nacionales de inmunización (PNI) de casi todos los países en el mundo, en distintas etapas de su desarrollo económico e histórico, excepto en Estados Unidos y Holanda, estimándose que más de 4 mil millones de personas las han recibido (1,3).

En 1921 se vacunó al primer humano con BCG y en 1928 la Liga de las Naciones la adoptó como vacuna. Entre 1929 y 1930 ocurrió el desastre de Lübeck, donde fallecieron 72 niños posterior a la contaminación con un bacilo virulento de la preparación oral de BCG que se utilizaba en ese entonces. En 1947 se introduce la técnica inyectable que se ocupa en la actualidad y en 1948, el primer congreso internacional sobre BCG determinó que era efectiva y segura contra TB, a pesar de la falta de estudios apropiados para sostener esta afirmación, extendiéndose su vacunación a nivel mundial, lo cual fue seguido por campañas apoyadas por OMS y UNICEF, con lo que miles de millones de personas lograron ser vacunadas. En 1956 la OMS solicitó liofilizar los lotes disponibles para preservar las cepas respecto de las originales, con el objetivo de estandarizar su producción y características vacunales (1,3).

En Chile el uso de esta vacuna se remonta a 1927, en las primeras vacunaciones orales en recién nacidos, legalizada con el Decreto 1841 que incorporó la vacuna al “Programa de Lucha contra la Tuberculosis”. Fue suspendida en 1930 por la tragedia de Lübeck, reincorporándose en 1947 con técnica intradérmica, programándose metas de coberturas del 95% (5). De esta manera el 2011 habríamos tenido 26.560 defunciones por TB, en caso de no haber incorporado la vacuna, en lugar de las 236 muertes reales observadas ese año (5). Claramente estos resultados son multifactoriales y fruto de un programa de salud pública consistente y bien organizado que ha permitido a Chile transitar hacia la eliminación de esta enfermedad, reduciendo su incidencia desde 41,3 por 100.000 habitantes en 1990 a 13,6 en el año 2013 (6). La cobertura de BCG durante el 2012 en siete de las 15 regiones estaba bajo el 95% (6), ascendiendo hasta 97,6% el 2014, usando como denominador los recién nacidos vivos, lo que representa una mejora respecto del 2013 (93%).

Su presentación es en frascos multidosis (10 ó 20 dosis), duran 4 horas una vez abierto el envase, no poseen timerosal ni otros preservantes, y sus precios por dosis oscilan entre \$84 y \$282 (5).

INMUNOGENICIDAD Y CORRELATOS DE PROTECCIÓN

Estudios de laboratorio han demostrado que existen algunas cepas denominadas fuertes (Pasteur 1173 P2, Danesa 1331) y otras débiles (Glaxo 1077 y Tokio 172). Los patrones de fragmentos de restricción mayores originados a través

de la digestión del DNA de las vacunas BCG son distintos y pueden ayudar para identificarlas. Las cepas fuertes poseen mayor inmunogenicidad, hipersensibilidad cutánea, lesiones granulomatosas y probablemente mayor protección contra TB (3). Entre los cambios genotípicos más relevantes está la pérdida de la región RD1, la cual codifica para 9 proteínas de M tuberculosis que no se encuentran en BCG. Esta delección llevó a la pérdida de los antígenos ESAT y CFP10, manteniendo otros como el Ag85, MPB70, y el micósido B, este último se modifica según métodos de producción de la vacuna (1,3,7–9).

Los eventos inmunológicos que ocurren en el hospedero posterior a la vacunación con BCG o en respuesta a la infección por M tuberculosis no son conocidos en profundidad, pero en modelos animales se ha visto que los linfocitos T CD4+ jugarían un papel protagónico, generando células T de memoria central, pero existiría una incapacidad de la vacuna de inducir las por un largo periodo de tiempo, por lo que se perdería la protección dentro de 15 - 20 años posterior a la vacunación (3,10). De esta manera no se dispone de correlato de protección confiable, desconociéndose el nivel de protección que otorga la vacuna y la enfermedad en cada individuo. Estudios en humanos sugieren que el IFN- γ no necesariamente se correlaciona con protección, planteándose medir complejos cuantitativos, a través de una combinación de citoquinas (7,10,11). Todavía existen antígenos lipídicos y proteínas del M. tuberculosis cuya función es desconocida, presentes en distintas fases de crecimiento, que podrían gatillar la respuesta inmune innata, a través de los *toll-like receptors 2 y 6*, pudiendo ser las claves para comprender la incapacidad para eliminar el bacilo que se observa en algunos pacientes.

La inmunidad necesaria para responder a una infección por M. tuberculosis dependerá de la fase de ella y el equilibrio que exista entre sus componentes. Inicialmente la inmunidad innata ingiere y mata a la bacteria a través de los macrófagos, con un importante rol de los neutrófilos, lo que serviría para entrenar al sistema inmune innato a través de inducción de citoquinas proinflamatorias, lo que incluso tendría implicancias en disminuir la mortalidad por sepsis de cualquier causa en prematuros vacunados con BCG (12). Posteriormente linfocitos T CD4+, a través de citoquinas como interleukina 2 e interferón gamma (IFN- γ), activan a fagocitos para que eliminen bacilos. Los linfocitos CD8+ estimulan la necrosis y destrucción celular de los fagocitos que intentan eliminar al bacilo, sin conocerse de manera completa cuáles son los procesos por los que atraviesa el macrófago para evitar los escapes de la enfermedad (3). Esta respuesta de linfocitos CD8+ es lo que determina la respuesta de hipersensibilidad tardía (10), lo que todavía se utiliza como evidencia de infección o un signo de adecuada respuesta a la vacuna BCG, a través de la prueba de tuberculina, sin embargo sus magnitudes de reacción no se correlacionan necesariamente con nivel de protección. La aplicación de proteómica junto al desarrollo del conocimiento del genoma han acelerado la identificación de proteínas bacterianas y su uso como correlatos de protección y sus aplicaciones diagnósticas, por lo que se espera que en los próximos años este escenario cambie y se disponga de herramientas más concretas para entender la protección conferida tanto por la enfermedad como por las vacunas BCG (7).

CICATRIZ VACUNAL Y PPD

La vacunación con BCG produce una cicatriz, dos a tres semanas después de su administración apropiada. Se desarrolla una pápula en el sitio de administración, que crece hasta 8 mm en la semana 5, hasta que se ulcera y posteriormente cura espontáneamente en la semana 6 a 12, dejando una cicatriz permanente despigmentada plana o deprimida. Esta cicatriz puede tardar hasta 6 meses o más en desarrollarse e incluso pudiese ser negativa en un 10-15% de los casos cuando es administrada al momento de nacer. También puede ocurrir en un 10% de los casos que la lesión desaparezca en el tiempo (13,14). Estos dos escenarios no se correlacionan con ausencia de inmunidad (8).

Si la técnica de vacunación se aplica correctamente, con una vacuna conservada en buenas condiciones, los test tuberculínicos tres meses después deben ser positivos en el 95% de los casos. Desafortunadamente no existe un método confiable que pueda distinguir entre reacción cutánea inducida por vacunación por BCG o por infección con *M tuberculosis*. La proporción de sujetos vacunados con BCG pueden presentar un amplio espectro de reacciones tuberculínicas, variando desde 0 a 90% de los casos. El tamaño de esta reacción cutánea varía según dosis, cepa, ruta de administración, edad del paciente, estado nutricional, tiempo desde la vacunación e inclusive si es que la dosis es reiterada (3,15,16). La variación de la prueba de tuberculina desde negativo (<5 mm) a positivo (>10-15 mm) es útil en sujetos no vacunados de países con baja endemia. En países con micobacterias ambientales y/o altas endemias la interpretación de estas pruebas son dificultosas porque no diferencian entre exposición previa o TB activa (1,8,17).

ESTUDIOS DE EFICACIA

Las vacunas BCG proveen una robusta protección contra mortalidad por meningitis (64%) y TB miliar (78%) en la infancia, con una protección global del 50%, sin embargo su protección contra TB en adolescentes y adultos, donde se concentran los casos de TB, es altamente variable, dependiendo de los estudios, poblaciones y coberturas analizadas, por lo que la inmunogenicidad y eficacia son objeto de controversia (1,7,18,19). Incluso en las áreas de alto riesgo de TB, el uso de BCG no debiera ser considerado el principal método de control de protección, debido a que su eficacia es desconocida, no protege a los no vacunados y el test tuberculina puede ser confundente para aceptarlo como correlato de protección.

Estimaciones de eficacia de BCG en la prevención de TB pulmonar varían desde 0% en Chingleput, India (20) hasta 80% en el Medical Research Council en el Reino Unido (21). Eficacia contra enfermedad primaria progresiva ha sido reportada de manera exitosa en los países con vacunación neonatal, persistiendo tras 10 años de la vacunación (3). Estudios en poblaciones originarias en Estados Unidos demostraron una eficacia cercana al 50% en protección contra TB pulmonar en adultos mayores de 50 años (22). Se desconoce si la latitud afecta la eficacia, pero se plantea que mientras más cerca de la línea ecuatorial esta pudiese disminuir por interferencia inmunológica

con micobacterias ambientales (1,18,23). Otro de los problemas para determinar la eficacia y efectividad de las vacunas es que la TB infantil es más difícil de diagnosticar y confirmar que en adultos, pudiendo las formas moderadas no haber sido reconocidas en estos estudios, además de los factores socio culturales, económicos y medio ambientales (1,24).

INDICACIONES

La OMS y la unión internacional contra la TB y la enfermedad pulmonar sugieren los siguientes criterios para decidir remover la vacunación universal con BCG: si es que existe un buen sistema de notificación con tasas < 5 por 100000 habitantes o el promedio anual de notificación de meningitis TB en < 5 años de edad < 1 por 10 millones de habitantes en relación a los 5 años previos, o si el promedio de riesgo anual de TB es < 0,1%. A medida que estas situaciones se van presentando los países han ido orientándose hacia vacunación en poblaciones selectivas, descontinuo la vacunación universal (1,3). La cepa, esquema, dosis, ruta de administración ni edad óptimas han sido establecidas de manera categórica para el uso de vacunas BCG (3). La OMS recomienda dosis única de 0,05 ml en los recién nacidos, estrictamente por vía intradérmica, correspondiendo a la mitad de la dosis recomendada en sujetos mayores, principalmente para países en vías de desarrollo con alta prevalencia de TB. Esto ha tenido un impacto económico y de mortalidad a corto plazo, sin contribuir de manera importante al control de la TB (1).

La experiencia muestra que la asociación de BCG con otras vacunas no produce, por lo general, aumento de la reactogenicidad ni modificaciones en la respuesta vacunal. Ninguna otra vacuna debe ser usada en la extremidad donde se puso BCG por al menos 3 meses, debido al riesgo de linfadenitis existente. En caso de querer administrar otra vacuna viva atenuada inyectable, deben espaciarse por al menos 4 semanas (1). Hoy en día la única indicación en mayores de 16 años es en sujetos con alto riesgo de exposición, como trabajadores de laboratorio y personal de salud. Este último escenario se plantea solo en condiciones de alto riesgo de transmisión de TB multi resistente, en los cuales las estrategias habituales de control y profilaxis quimioterápicas han fallado (3). No hay evidencias de que la repetición de la vacunación sea necesaria, a pesar de la pérdida de inmunidad.

Las administraciones orales actualmente no son recomendadas. La mayoría de los países utilizan rutas intradérmicas, para medir de manera precisa la dosis administrada. La ubicación más habitual es a nivel del deltoides, sin embargo puede variar en distintos países. La vía intradérmica produce mayor cantidad de casos de úlceras y adenitis. La vía subcutánea tiene el riesgo de abscesos y cicatrices con retracción en el sitio de administración. Existe una técnica con dispositivo de agujas múltiples que posee menos efectos secundarios. Se desconoce si es que existe alguna diferencia entre las técnicas de administración y la protección contra TB (1,3,13).

La cicatriz BCG no traduce inmunidad y su ausencia no se correlaciona con falta de protección (25,26), sin embargo

algunos países revacunan frente a ausencia de ella (1,3,25). En Chile en caso de niños que no presenten cicatriz tras la inmunización solo se considera imprescindible asegurar con algún medio verificable de que esté vacunado, no requiriéndose en estos casos realizar PPD ni revacunar. Tampoco se recomienda vacunar a mayores de 4 años, independiente de su procedencia, ni a menores de 4 años procedentes del extranjero no vacunados con BCG que tienen planeado estar menos de 6 meses en nuestro país, excepto que residan en zonas de mayor incidencia de TB, como Arica y Parinacota y Tarapacá (25).

EFFECTOS SECUNDARIOS

La vacunación con BCG es segura, sus complicaciones son raras, pero varían según destrezas y método de administración; dosis y tipo de vacuna; y edad e inmunidad del paciente, siendo mejor tolerada en menores de 6 meses, con tasas de reacciones locales y abscesos más altas en mujeres y adultos (1,3,13). Las reacciones locales importantes, abscesos y úlceras extensas, se presentan en 1 por 1000 vacunados, principalmente en inmunodeficientes y suelen ser consecuencia de una inadecuada técnica de administración, con inyección demasiado profunda. Otros eventos adversos son adenitis inflamatoria y osteítis del recién nacido, describiéndose mayor asociación con las cepas BCG fuertes. La incidencia para diseminación fatal es de 0,19 - 1,56 por millón de dosis, casi exclusivamente en sujetos con severo compromiso de inmunidad celular. En situaciones de sobredosis aumenta el riesgo de reacciones adversas locales, linfadenitis supurativas e inclusive una cicatriz excesiva (1,3,13).

CONTRAINDICACIONES

Corresponden a las generales de todas las vacunas; o cuando clínicamente existe enfermedad tuberculosa; personas con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas; neonatos con menos de 2.000 g de peso; eritroblastosis fetal; neonatos en cuya casa existe un caso sospechoso o confirmado de TB, embarazo; pacientes con desnutrición grave; niños con enfermedades cutáneas generalizadas; y/o antecedentes de anafilaxia a algún componente de la vacuna (1,25,27). La vacunación en prematuros podría provocar apneas y bradicardia, lo cual no es una contraindicación para vacunar. En el caso de ser hijo de madre VIH positiva debe consultarse al médico encargado del programa respectivo antes de su vacunación, describiéndose que su postergación hasta la 8a semana de vida en niños no infectados, podría tener una mayor respuesta de células T BCG-específicas (28).

DESARROLLO DE NUEVAS VACUNAS BCG

Desde 1930 se han considerado candidatos alternativos a *M. bovis* para inmunizar contra TB, tales como bacilos tuberculosos muertos u otras micobacterias ambientales no virulentas, sin embargo no han sido suficientemente exitosas, probablemente

por desconocimiento de mecanismos inmunológicos más profundos de la enfermedad en sus distintas fases, métodos diagnósticos clínicos y de laboratorio sin un gold standard adecuado o interferencia con micobacterias ambientales. Nuevas técnicas biotecnológicas y de genética molecular se han desarrollado para permitir avances en este aspecto, como vacunas de subunidades (mezcla de proteínas de *M. tuberculosis*); vacunas DNA; vacunas que utilizan vehículos virales; vacunas recombinantes BCG (inserción de genes foráneos o sobreexpresión de genes nativos); y auxótrofos y mutantes (cepa virulenta atenuada mediante delección genética de factores de virulencia, presentando perfil de seguridad y biodistribución semejante a BCG, con niveles altos de protección en estudios preclínicos) (3,7,9,29,30).

Todos estos candidatos deben demostrar eficacia en las distintas fases de la TB, tales como enfermedad, infección, latencia y/o cura, además de ser evaluadas en el contexto de las zonas epidemiológicas donde existe coinfección con VIH. Las claves para lograr estos objetivos están relacionadas con la creatividad en los candidatos desarrollados por la investigación básica; descubrir correlatos de inmunidad y biomarcadores para evaluar respuesta a vacunas contra TB; cooperación para el desarrollo de estudios clínicos; estandarización de los procesos de producción; selección racional de los candidatos de vacunas contra TB y compromisos multisectoriales para lograr aceptación y financiamiento de las nuevas vacunas.(7,11).

COMENTARIO FINAL

BCG es una familia de vacunas seguras, ampliamente utilizadas en el mundo, con efectividad sobre manifestaciones miliar y meníngea, sin embargo no son suficientes para resolver el problema global de TB, por lo que requerimos mantener nuestras estrategias multisectoriales, homogeneizar la cobertura a lo largo de nuestro país, profundizar nuestro conocimiento en su respuesta inmune en las distintas etapas de la infección, en espera de que los candidatos vacunales demuestren resultados más promisorios, por lo que por el momento debemos seguir aplicando BCG acorde a la situación epidemiológica y las recomendaciones internacionales.

El autor declara no presentar conflicto de intereses

REFERENCIAS

1. WHO. BCG Vaccine. Wkly Epidemiol Rec. 2004;79(4):27-48
2. WHO. Global tuberculosis report 2014 (WHO/HTM/TB/2014.08) 2014
3. Smith KC, Orme IM, Starke JR. Vaccines [Internet]. Sixth Edit. Vaccines. Elsevier; 2013 [cited 2015 Jul 20]. 787-789 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4557-0090-5.00040-9>
4. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 1993;22:1154-8
5. Romero MI., Quiroz O. PM. Dirección de Presupuestos

- División de Control de Gestión [Internet]. Final, Informe Inmunizaciones, Programa Nacional D E Salud, Ministerio D E. 2012. Available from: http://www.dipres.gob.cl/574/articles-89691_doc_pdf.pdf
6. Nacional P, Transmisibles E. TUBERCULOSIS. 2014; Available from: http://epi.minsal.cl/epi/html/bolets/reportes/tuberculosis/informe_tuberculosis.pdf
 7. Brennan MJ, Thole J. Tuberculosis vaccines: A strategic blueprint for the next decade. *Tuberculosis (Edinb)*. 2012;92 Suppl 1:S6-13
 8. Barreto ML, Pilger D, Pereira SM, Genser B, Cruz A, Cunha SS et al. Causes of variation in BCG vaccine efficacy: examining evidence from the BCG REVAC cluster randomized trial to explore the masking and the blocking hypotheses. 2014 Jun 24;32:3759-64
 9. Walker KB, Brennan MJ, Ho MM, Eskola J, Thiry G, Sadoff J, et al. The second Geneva Consensus: Recommendations for novel live TB vaccines. *Vaccine*. 2010;28:2259-70
 10. Boom WH, Canaday DH, Fulton SA, Gehring AJ, Rojas RE, Torres M. Human immunity to M. tuberculosis: T cell subsets and antigen processing. *Tuberculosis* 2003;83:98-103
 11. Gowthaman U, Mushtaq K, Tan AC, Rai PK, Jackson DC, Agrewala JN. Challenges and solutions for a rational vaccine design for TB-endemic regions. *Crit Rev Microbiol* 2014;7828:1-10
 12. Jensen, KJ; Larsen N, Biering-Sørensen S, Andersen A, Eriksen HB, Monteiro I, Hougaard D, Aaby P, Netea MG, Flanagan KL, Benn CS. Heterologous Immunological Effects of Early BCG Vaccination in Low-Birth-Weight Infants in Guinea-Bissau: A Randomized-controlled Trial. *J Infect Dis*. 2015;211:956-67
 13. Clothier HJ1, Hosking L, Crawford NW, Russell M, Easton ML, Quinn JA, Buttery JP. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Vaccine Adverse Events in Victoria , Australia : Analysis of Reports to an Enhanced Passive Surveillance System . *Drug Saf* 2015;38:79-86
 14. Lakhar BB, Neonatal BCG and scar success. *Indian Pediatr* 1995;32:1323
 15. Ritz N, Tebruegge M, Camacho-Badilla K, Haeusler GM, Connell TG, Curtis N. To TST or not to TST: is tuberculin skin testing necessary before BCG immunisation in children? *Vaccine* 2012;14:1434-6
 16. Sayyahfar S, Karimi A, Fahimzad A, Shamshiri AR. Comparison of Tuberculin Skin Test result and interferon gamma response to human PPD in BCG scar positive and negative children. *J Epidemiol Glob Health* 2014;4:45-50
 17. Biering-Sørensen S, Jensen KJ, Aamand SH, Blok B, Andersen A, Monteiro I et al. Variation of growth in the production of the BCG vaccine and the association with the immune response. An observational study within a randomised trial. *Vaccine* 2015;33:2056-65
 18. Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, Beynon R, Pimpin L, Fine PEM et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2014 ;58:470-80
 19. Ortvist Å, Blennow M, Carlsson R-M, Hanson LÅ, Lindberg a, Lindqvist L et al. Vaccination of children--a systematic review. *Acta Paediatr Suppl* 2010;99:1-192
 20. Fifteen year follow up of trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention. Tuberculosis Research Centre (ICMR), Chennai. [No authors listed]. *Indian J Med Res* 1999;110:56-69
 21. Hart D'Arcy P, Sutherland I. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. Final report to the Medical Research Council. *Br Med J* 1977;2:293-5
 22. Clemens JD, Chuong JJ, Feinstein AR. The BCG controversy. A methodological and statistical reappraisal. *JAMA*. 1983 May 6;249:2362-9
 23. Wilson ME, Fineberg H V, Colditz GA. Geographic latitude and the efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccine. *Clin Infect Dis* 1995;20:982-91
 24. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, Fineberg HV. The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatr*1995;96:29-35
 25. Subsecretaría de Salud Pública. Ordinario B27/N 2574 Lineamientos de vacunación frente a situaciones especiales
 26. Al-Kassimi FA, Al-Hajjaj MS, Al-Orainey IO, Bamgboye EA. Does the protective effect of neonatal BCG correlate with vaccine-induced tuberculin reaction? *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1575-8
 27. Citron KM, Lunn JA. Immunisation against infectious disease. *BMJ* 1998;297:1406
 28. Toukam Tchakoute C, Hesseling AC, Kidzeru EB, Gamielidien H, Passmore J-AS, Jones CE et al. Delaying BCG vaccination until 8 weeks of age results in robust BCG-specific T cell responses in HIV-exposed infants. *J Infect Dis* 2015;211:338-46
 29. Karp CL, Wilson CB, Stuart LM, Bill T, Foundation MG. Tuberculosis vaccines : barriers and prospects on the quest for a transformative tool. *Immunol Rev* 2015;363-81
 30. Rodrigues LC, Mangtani P, Abubakar I. How does the level of BCG vaccine protection against tuberculosis fall over time? *BMJ* 2011;343:d5974



Reuniones Clínicas y Congresos **SOCHINEP 2015**

REUNIONES CLÍNICAS 2015

Hora: 12:00-13:15 hrs.

Lugar: Hotel Plaza Bosque - Providencia - Santiago

2015

FECHA	EXPOSITOR
01 octubre	Los Ángeles
05 noviembre	Hospital Sótero del Río
03 diciembre	Clínica Santa María

2016

FECHA	EXPOSITOR
10 marzo	Hospital Gustavo Fricke
07 abril	Hospital Dr. Exequiel González Cortés
05 mayo	P. Universidad Católica de Chile
07 julio	Clínica Las Condes
04 agosto	Clínica Alemana

XI Congreso SOCHINEP

Invitados extranjeros:

- Dr. Peter Sly, Australia
- Dr. Claudio Castaños, Argentina
- Dr. Héctor Gutiérrez, Estados Unidos

22 - 23 de Octubre - Hotel Plaza Bosque Manquehue, Santiago

SOCIEDAD CHILENA DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

Órgano oficial de difusión de la *Sociedad Chilena de Neumología Pediátrica (SOCHINEP)*
y de la *Sociedad Latinoamericana de Neumología Pediátrica (SOLANEP)*

La Revista NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA publica artículos relevantes con la salud respiratoria del niño y del adolescente. Esta dirigida a médicos generales, familiares, pediatras, sub-especialistas en enfermedades respiratorias, kinesiólogos, enfermeras, estudiantes. El Comité Editorial revisa cuidadosamente los trabajos enviados. Se aceptan revisiones de temas, controversias o actualidad científica, casos clínicos, series y trabajos de investigación.

El propósito de la revista es difundir conceptos actuales, promover la investigación y discusión científicas.

La Revista Neumología Pediátrica está incluida en bases de dato Latindex, Lilacs, Bireme. Es publicada trimestralmente y desde 2014 solo en edición electrónica.

Oficina comercial: Sra. Dragana Stankovic. Eventotal Ltda. Av Camino El Alba 8670 - oficina 101. Las Condes, Santiago, Chile. Teléfonos 56 (2) 22241481. E-mail: dragana@eventotal.cl

Editorial Laboratorios SAVAL. Av. Pdte. Eduardo Frei Montalva 4.600, Renca, Santiago.

Está prohibida la reproducción parcial o total de la revista para propósitos comerciales sin la autorización escrita de su editor responsable.

GUÍA PARA AUTORES DE ARTÍCULOS DE REVISIÓN

El artículo debe contener:

- Título: en español (o portugués) y en inglés: conciso pero informativo sobre el contenido central de la publicación
- Autores: abreviatura profesión, primer nombre e inicial del segundo, primer apellido e inicial del segundo apellido
- Referir grado académico y/o afiliación institucional de los autores, marcando entre paréntesis número identificador
- Referir Autor para correspondencia: lugar de trabajo, dirección, teléfono y correo electrónico
- Palabras clave en español (o portugués) e inglés (3 a 5) (términos DeSC de Bireme o MeSH respectivamente)
- Resumen en español (o portugués) y en inglés (máximo 150 palabras cada uno)
- Manuscrito
- Declaración de conflicto de intereses
- Referencias bibliográficas
- Tablas y Figuras

Manuscrito

La presentación de un artículo implica que el trabajo descrito no ha sido publicado previamente (excepto en la forma de un resumen o presentación en congreso, o casos especiales con la debida autorización del Editor correspondiente) y que no va a ser publicado en otro lugar de la misma forma, en español en cualquier otro idioma, sin el consentimiento por escrito del editor.

Los documentos presentados para su publicación deben ser escritos de forma concisa y clara. Debe aparecer una introducción, desarrollo del tema y discusión (o conclusiones). No debe exceder las 3000 palabras, sin considerar las referencias y resúmenes. El margen de la página debe ser 2,5 cm en los 4 bordes. Letra Arial o Times New Roman, tamaño 12, espaciado 1,5.

Al final del manuscrito debe señalar conflictos de intereses. Luego puede expresar agradecimientos a personas e instituciones que hubiesen hecho contribuciones sustantivas a la revisión.

Si se publican fotografías de personas, estas no deben ser identificables; debe anexarse el consentimiento informado y explicitarlo en el manuscrito.

Debe enviar copia Declaración de Responsabilidad vía correo electrónico a contacto@neumologia-pediatria.cl

Referencias bibliográficas

El límite son 30 referencias para los artículos de revisión. Deben ser numeradas consecutivamente (entre paréntesis) en el orden en que son citadas por primera vez en el texto, al final de cada frase o párrafo en que se las alude. Prefiera publicaciones indexadas. Si se trata de trabajos enviados a publicación pero no oficialmente aceptados, refiéralo en el texto como "observaciones no publicadas", entre paréntesis.

Para las referencias de revistas, todos los autores deben ser incluidos cuando hay seis o menos. Si son siete o más autores se anotan los 6 primeros y luego se agrega "et al" o "y cols" según el idioma del artículo (actualmente la National Library of Medicine indica anotar todos los autores, ambas opciones son válidas), seguido por el título del artículo, nombre de la revista abreviado según Journals Database y BREV, año, volumen y páginas inicial y final. Por ejemplo:

Zachs MS. The physiology of forced expiration. Paediatr Respir Rev 2000;36-39

Para las referencias de un libro: Autor(es), título del capítulo, En: editor (s) (si corresponde), título del libro, edición, Lugar publicación, año, página inicial y final del capítulo. Por ejemplo :

Levitsky M. Mechanics of Breathing. In Pulmonary Physiology. McGraw-Hill Companies, Inc, 7th Edition, USA, 2007, pag 11-53

Para más detalles referirse a los "Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas", http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html o <http://www.fisterra.com/herramientas/recursos/vancouver>

Tablas

Deben incluirse a continuación de las Referencias bibliográficas, según orden de referencia en el manuscrito, y según su orden de aparición en el texto. Diseñarla solo en una columna, con una línea horizontal que separe el(los) título(s) del contenido. Use notas aclaratorias para todas las abreviaturas no standard. Para las notas al pie utilizar los símbolos *, #, §, etc. Máximo 6 Tablas (en total con Figuras) para artículos de Revisión e Investigación.

Figuras

Si están en formato jpeg su resolución debe ser mínimo 300 dpi y su tamaño media carta. Debe ir una por página, en orden según su referencia en el manuscrito. Deben presentarse luego de las Tablas, y además en archivo aparte. En este último caso enviar su título en hoja aparte. Para las notas al pie utilizar los símbolos *, #, §, etc. Máximo 6 Figuras (en total con tablas) para artículos de revisión y de investigación.

Si las ilustraciones son tomadas de fuentes publicadas, debe expresarse el permiso por escrito y mencionar la publicación utilizada.

GUÍA PARA AUTORES DE ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

El artículo debe contener:

- Título: en español (o portugués) y en inglés: debe representar los objetivos de la investigación
- Autores: abreviatura profesión, primer nombre e inicial del segundo, primer apellido e inicial del segundo apellido
- Referir grado académico y/o afiliación institucional de los autores, marcando entre paréntesis número identificador
- Referir Autor para correspondencia: lugar de trabajo, dirección, teléfono y correo electrónico
- Palabras clave en español (o portugués) e inglés (3 a 5) (términos DeSC de Bireme o MeSH respectivamente)
- Resumen en español (o portugués) y en inglés (máximo 150 palabras cada uno)
- Manuscrito
- Declaración de conflicto de intereses
- Referencias bibliográficas
- Tablas y Figuras

Manuscrito

La presentación de un artículo implica que el trabajo descrito no ha sido publicado previamente (excepto en la forma de un resumen o presentación en congreso, o casos especiales con la debida autorización del Editor correspondiente) y que no va a ser publicado en otro lugar de la misma forma, en español en cualquier otro idioma, sin el consentimiento por escrito del editor.

Los documentos presentados para su publicación deben ser escritos de forma concisa y clara. Debe aparecer una introducción, desarrollo del tema y discusión (o conclusiones). No debe exceder las 3000 palabras, sin considerar las referencias y resúmenes. El margen de la página debe ser 2,5 cm en los 4 bordes. Letra Arial o Times New Roman, tamaño 12, espaciado 1,5.

Al final del manuscrito debe señalar conflictos de intereses. Luego puede expresar agradecimientos a personas e instituciones que hubiesen hecho contribuciones sustantivas a la revisión.

Si se publican fotografías de personas, estas no deben ser identificables; debe anexarse el consentimiento informado y explicitarlo en el manuscrito.

En caso de realizar investigación en seres humanos, se debe indicar si los procedimientos seguidos fueron aprobados por comité de ética de la institución donde se llevó a cabo el estudio. Lo mismo en relación a estudios realizados con animales de experimentación.

Los autores deben mencionar en la sección de métodos si se obtuvo consentimiento y/o asentimiento informado por parte de los sujetos que participaron en el estudio.

Contenidos del manuscrito

Introducción: indicar los antecedentes y objetivos del estudio.

Métodos: se debe describir los métodos, mecanismos y procedimientos con suficiente detalle como para permitir que otros puedan reproducir los resultados. Los métodos estadísticos deben ser precisos y completos. Deben permitir verificar los resultados presentados.

Resultados: presentarlos de forma concisa y precisa. Iniciar con descripción del (los) grupo(s) de estudio (Tabla 1). Incluir el tamaño de la muestra de cada grupo de datos, valores de significancia, intervalos de confianza, etc, según corresponda.

Discusión: comentar las implicancias de los hallazgos y sus limitaciones, referir otros estudios relacionados, planteamientos para investigación futura.

Conclusiones: esta sección debe ser distinta de la Discusión. Debe ser concisa y debe precisar los hallazgos clave de la investigación y sus implicancias clínicas.

Debe enviar copia Declaración de Responsabilidad vía correo electrónico a:
contacto@neumologia-pediatria.cl

Referencias bibliográficas, Tablas y Figuras: ver Guías para Autores de artículos de revisión.

GUÍA PARA AUTORES DE CASOS CLÍNICOS

Se consideran 2 tipos de presentaciones:

1. Reporte de 2 o más casos. El texto no debe exceder las 2.000 palabras, sin incluir resúmenes, referencias, ni texto de figuras y/o tablas. Se acepta un máximo de 5 Figuras/Tablas.
2. Reporte de 1 caso. El texto no debe exceder las 1000 palabras, sin incluir resúmenes, referencias, ni texto de figuras y/o tablas. Se acepta un máximo de 5 Figuras/Tablas.

El margen de la página debe ser 2,5 cm en los 4 bordes. Letra Arial o Times New Roman, tamaño 12, espaciado 1,5.

Al final del manuscrito debe señalar conflictos de intereses. Luego puede expresar agradecimientos a personas e instituciones que hubiesen hecho contribuciones sustantivas a la revisión.

Si se publican fotografías de personas, estas no deben ser identificables; debe anexarse el consentimiento informado y explicitarlo en el manuscrito.

El artículo debe contener:

- Título: en español (o portugués) y en inglés: conciso pero informativo sobre el contenido central del caso clínico
- Autores: abreviatura profesión, primer nombre e inicial del segundo, primer apellido e inicial del segundo apellido
- Referir grado académico y/o afiliación institucional de los autores, marcando entre paréntesis número identificador
- Referir Autor para correspondencia: lugar de trabajo, dirección, teléfono y correo electrónico
- Palabras clave en español (o portugués) e inglés (3 a 5) (términos DeSC de Bireme o MeSH respectivamente)
- Resumen en español (o portugués) y en inglés (máximo 150 palabras cada uno)
- Manuscrito
- Declaración de conflicto de intereses
- Referencias bibliográficas

Manuscrito

Debe contener:

Introducción: describir brevemente los aspectos clínicos principales, plantear objetivo(s) de la publicación del (los) caso(s) clínico(s).

Presentación del (los) caso(s): historia clínica, apoyo de laboratorio, planteamiento diagnóstico diferencial, razonamiento diagnóstico, tratamiento, evolución.

Discusión: referirse a los aspectos relevantes del proceso diagnóstico, las controversias actuales al respecto.

Referencias Bibliográficas: máximo 20, ver Guía para publicación de Artículos de Revisión.

Tablas y Figuras: máximo 5 en total. Ver Guía para publicación de Artículos de Revisión.

Debe enviar copia Declaración de Responsabilidad vía correo electrónico a:
contacto@neumologia-pediatria.cl

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Título del manuscrito:

.....
.....
.....

1. Certifico que he contribuido directamente al contenido intelectual del manuscrito, a la búsqueda y análisis de sus datos, por lo cual me hago públicamente responsable de él.

2. El artículo es inédito. No ha sido enviado a otra revista, ni lo será en el futuro.

3. Marque la alternativa que corresponde:

- El trabajo no incluye material gráfico tomado de otras publicaciones.
- El trabajo incluye material gráfico tomado de otras publicaciones. Adjunto copia de la autorización del autor original.

Nombre del autor:

Firma:

Teléfono(s):

Correo electrónico:

Fecha:

Lukanex[®]

MONTELUKAST / SAVAL

Todas las presentaciones
para **RESPIRAR MEJOR**



Lukanex[®] (Montelukast)

- Lukanex[®] Comp. Recubiertos 10mg x 40
- Lukanex[®] Comp. Masticables 5mg x 40
- Lukanex[®] Comp. Masticables 4mg x 40
- Lukanex[®] Sobres con Granulado 4mg x 40



GARANTÍA
INVIMA

Información completa para prescribir disponible para el cuerpo médico en www.saval.cl y/o a través de su representante médico.
Material promocional exclusivo para Médicos y Químicos Farmacéuticos.

Unidad | **Pediatría**

■ www.saval.cl

SAVAL