

Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil

A la memoria del Dr. Jorge Gallardo

Sociedad Argentina de Pediatría
Comité Nacional de Neumonología
Comité Nacional de Infectología

Comité de Redacción:

Dres. Beatriz Broglia, Elena Bonifachich, María Cristina Cerqueiro, Nora Díaz, Graciela Diez, Norma González, Gerardo Laube, Isabel Miceli, Carlota Pérez, Jesús María Rey, Raquel Silberberg.

Colaboradores:

Dres. Fernando Adot, Teresa Acuña, Nancy Amarilla, Patricia Andreozzi, María Elena Andreotolla, Ana Balanzat, Patricia Barral, Edgard Barboza, Ricardo Bartolomé, Guillermo Bayley Bustamante, Sandra Bertelegni, Elsa Bisero, María Teresa Blengini, Angel Bonina, María Elena Borda, Rubén Bosi, Elizabeth Bujedo, Marcela Capellino, Claudio Castaño, Mónica Chort, Ricardo Dalamón, Catalina D'Errico, Fernando Ferrero, Liliana Gauna, Hebe González Pena, Ruth Goñi, Mario Grenoville, Ana Jativa Zambrano, Inés Marqués, Adriana Márquez, Alicia Micelini, Leonor Moro, Laura Moreno, Patricia Murtagh, Víctor Pawluk, Elba Pelaya, Graciela Pereyra, Silvia Pereyro, Judith Pierini, Fernando Rentería, Marcela Roque, María Julia Saráchaga, Liliana Sclavo, Clara Sercic, Edgardo Segal, Teresita Solís, Jorge Tabora, Hernán Talamoni, Alejandro Teper, Angel Turganti, Santiago Vidaurreta, Julia Viú.

Comité Nacional de Infectología:

Dres. Carlota Russ, José Marcó del Pont, Gerardo Laube, Alejandro Ellis, Miriam Bruno, Enrique Casanueva, Angela Gentile, Rina Moreno.

CONTENIDOS

Etiología y patogenia de la infección y la enfermedad tuberculosa	159	Prevención	170
Epidemiología.....	160	Situaciones especiales	173
Diagnóstico	161	Bioseguridad	174
Formas clínicas	165	Sinopsis	177
Tratamiento.....	166	Bibliografía	178

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA DE LA INFECCIÓN Y LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA

El agente etiológico de la tuberculosis es el *Mycobacterium tuberculosis* o bacilo de Koch. Se trata de un bacilo aerobio estricto, ácido-alcohol resistente, sin movilidad, de crecimiento lento, que se inactiva con rayos ultravioletas y temperaturas mayores de 60° C. Existen varias especies similares que integran el complejo *M. tuberculosis*:

M. bovis, *M. africanum* y *M. microti*. Por extensión, se aplica también el nombre de tuberculosis a la enfermedad causada por el *M. bovis*. El bacilo BCG (*M. bovis* atenuado) puede ocasionar una enfermedad indistinguible clínicamente de la tuberculosis en huéspedes severamente inmunocomprometidos. Las enfermedades producidas por las otras micobacterias reciben el nombre de micobacteriosis.

La transmisión es fundamentalmente aérea (95% de los casos), a través de secre-

ciones expulsadas por la tos de pacientes bacilíferos. La infección requiere la presencia sostenida de un paciente infeccioso.

Durante varias semanas, 5 a 8 habitualmente (rango de 4 a 90 días), el *M. tuberculosis* crece lentamente y sin impedimentos en el interior de los macrófagos aún inactivos. Por lo general hay un foco único, localizado en los sectores medios o inferiores del pulmón y puede, eventualmente, diseminarse a los vértices y a otras partes del organismo (diseminación linfohematógena prealérgica). Es el período de incubación biológica, que transcurre desde el contagio hasta que sobreviene la reacción inmunológica específica.

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

En la mayoría de los casos, esta "primoinfección" es controlada por la inmunidad mediada por células, aunque puede quedar un pequeño número de bacilos viables dentro del granuloma. Se la reconoce por la hiperergia cutánea a la tuberculina y, si la necrosis lesional fue suficientemente intensa, puede quedar una calcificación radiológicamente visible. No se considera a estos individuos como tuberculosos, pero están en riesgo de enfermar si no realizan quimioprofilaxis. Alrededor del 10% de los infectados con inmunidad normal desarrollará una tuberculosis activa a lo largo de su vida, la mitad de ellos en los primeros dos años de la infección. Este es el período de incubación clínica que media entre la infección y la enfermedad tuberculosa. Es por ello que todo reactor a la tuberculina es, en potencia, un caso de enfermedad.

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

La tuberculosis puede desarrollarse a continuación de la infección cuando fracasan los mecanismos de la inmunidad adquirida (tuberculosis primaria), incluyendo los casos que se producen durante los primeros 5 años posinfección. Aunque puede presentarse como una forma grave (meningitis, tuberculosis miliar), habitualmente se trata de formas leves neumoganglionares

(sólo 1 a 5% bacilíferas) o pleurales.

Sin embargo, el mayor número de casos se manifiesta varios años después, durante el transcurso de la vida del infectado si declina su inmunidad (tuberculosis extraprimaria), por reactivación endógena o superinfección exógena, dando otra forma de presentación diferente, habitualmente cavitaria y que permite diseminar la infección en la comunidad por ser bacilífera. En pediatría es más frecuente en niños de segunda infancia y adolescentes.

EPIDEMIOLOGÍA

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa granulomatosa crónica, que se desarrolla en un determinado contexto de riesgo ambiental, social, sanitario e individual. Es prevenible, curable y su prevalencia tiende a disminuir naturalmente; sin embargo, en las últimas décadas hubo un aumento, tanto en incidencia como en su severidad.

El riesgo de infección de un sujeto depende de la cantidad de enfermos bacilíferos en la población y de factores del individuo (estado inmunitario, edad y experiencia histórica de su grupo poblacional con el bacilo). Cada paciente bacilífero puede infectar entre 10 y 16 personas por año. Cuando en una población existen 60 bacilíferos cada 100.000 habitantes, el riesgo de infección en la misma es de 1%.

En poblaciones con gran cantidad de enfermos bacilíferos, las mayores tasas de incidencia se observan en niños pequeños y adultos jóvenes. Por el contrario, cuando la cantidad de bacilíferos en la población es baja, la mayor incidencia se verifica en ancianos.

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

La tuberculosis es una enfermedad de grupos cerrados (familias, cárceles, cuarteles, asilos, etc.). Debido a la rápida inactivación del bacilo por los rayos ultravioletas, la posibilidad de contagio en espacios abier-

tos es baja. La ingestión de los bacilos raramente produce infección digestiva porque se inactivan a pH ácido.

Una vez infectado, el riesgo de enfermar del individuo depende de su situación inmunológica. En los inmunocompetentes, el riesgo de enfermar es del 10% durante el transcurso de su vida. La progresión hacia la enfermedad es mayor cuanto más cercana es la primoinfección y disminuye con los años. Existen factores de riesgo que favorecen la transmisión del bacilo y la progresión de infección a enfermedad, como hacinamiento, desnutrición, estrés, alcoholismo y migraciones.

Desde mediados del siglo 20 se ha verificado un descenso de las tasas de morbilidad y de mortalidad debido a mejoras en las condiciones de vida y a la introducción de medicación antituberculosa específica. Sin embargo, esta tendencia se ha visto frenada en las dos últimas décadas a partir de la aparición de la infección por VIH, convirtiéndose esta condición en un importante factor de riesgo de enfermar.

Si se tiene en cuenta que con un tratamiento oportuno y adecuado la tuberculosis se cura, sólo morirán quienes no tengan acceso a él. Debido a esto, la tasa de mortalidad es un indicador útil para evaluar los programas de control de la tuberculo-

sis. Sin ninguna acción de programa, el 50% de los adultos enfermos de tuberculosis muere dentro de los 2 años; de los sobrevivientes, el 50% pasa a la cronicidad y el resto cura espontáneamente.

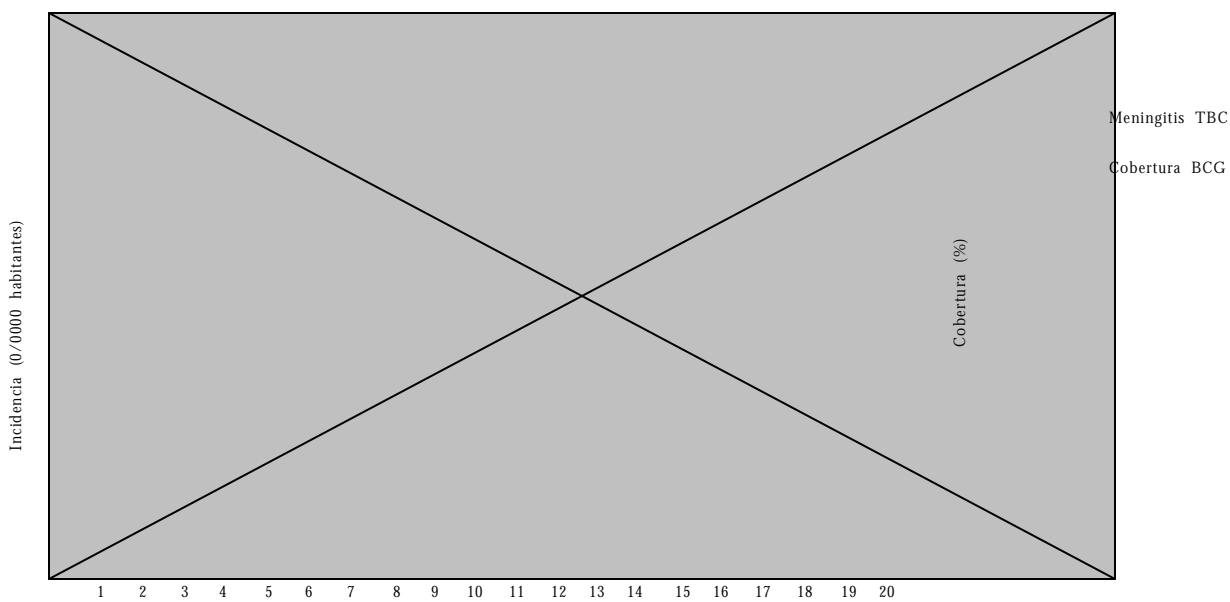
En nuestro país, la tasa de incidencia de pacientes bacilíferos (casos nuevos) es inferior a 15 por 100.000 habitantes, pero muestra marcadas diferencias regionales. Esta tasa se redujo a la mitad durante el período 1980-1999 (30,45 ⁰/0000 a 14,3 ⁰/0000), al mismo tiempo que la meningoencefalitis en menores de 4 años disminuyó 10 veces (2,76 a 0,26). Esto podría reflejar el impacto del constante incremento de la vacunación BCG en el recién nacido en los últimos 20 años (Gráfico 1).

La distribución de la tasa de incidencia de enfermedad (casos nuevos notificados) según grupos etarios, muestra que la misma aumenta en menores de 4 años y adultos jóvenes, lo cual es característico de países con gran cantidad de pacientes bacilíferos (Gráfico 2).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de tuberculosis en la infancia se basa habitualmente en una fuerte presunción, que surge de una suma de

GRÁFICO 1. Incidencia de meningitis tuberculosa y cobertura con vacuna BCG al año en Argentina (1980-1999)



Fuente: INER "E. Coni", ANLIS "C. Malbrán" y Dirección de Epidemiología.

elementos: prueba de tuberculina positiva, radiografía de tórax anormal y antecedente de contacto con foco tuberculoso. Pero la única manera de confirmar el diagnóstico es el hallazgo del bacilo tuberculoso en secreciones o tejidos, lo cual es muy poco frecuente en pacientes pediátricos.

Diagnóstico clínico

Anamnesis

Antecedentes de contacto

El hallazgo del foco de contagio tuberculoso es de gran ayuda para el diagnóstico en pediatría. Cuanto más pequeño es el niño (lactante, preescolar), mayor es la posibilidad de encontrar la fuente contagiante en el núcleo familiar; sin embargo, la pesquisa del foco bacilífero debe extenderse a todo contacto reiterado (y eventualmente circunstancial), especialmente en los dos últimos años. Una vez hallado el foco, se debe investigar acerca del lugar de atención, estudios bacteriológicos realizados, tratamientos (drogas, duración, abandonos), coinfección con VIH o drogadicción.

Antecedentes personales

- Vacunación BCG previa (NO descarta tuberculosis): determinar el número de dosis, fecha de la primera dosis, evolución del nódulo, presencia de cicatriz.

- Pruebas tuberculínicas previas: en busca de primoinfección no tratada o viraje tuberculínico.
- Tratamientos antituberculosos previos: fecha, drogas, duración, intolerancias, abandonos o interrupciones.
- Inmunodepresión: sarampión o coqueluche (en los últimos 3 meses), diabetes, desnutrición, inmunodepresión congénita o adquirida, tratamiento prolongado con corticoides o inmunosupresores.

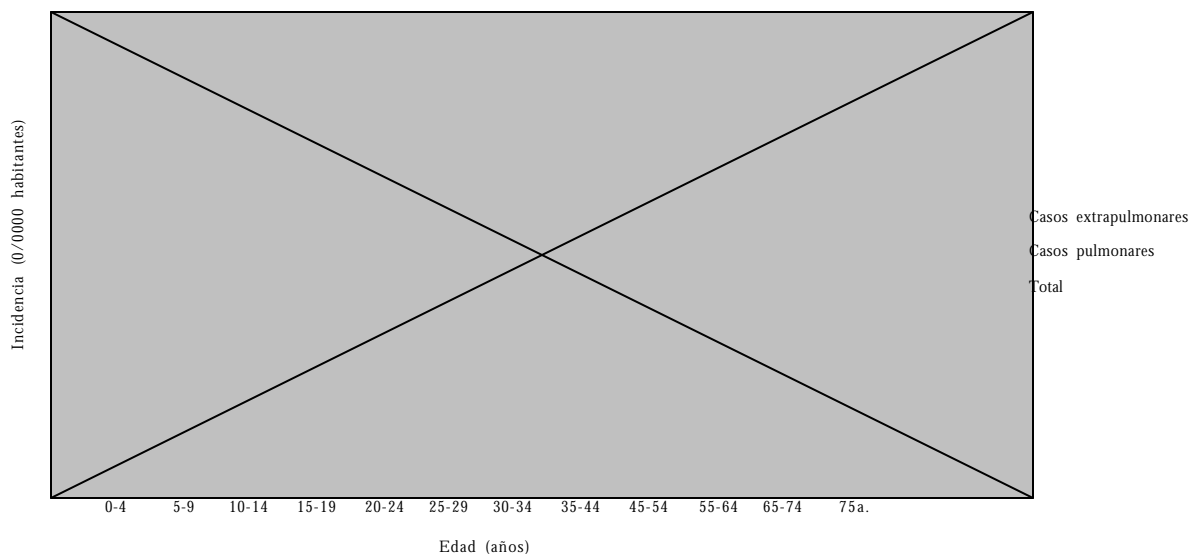
Manifestaciones clínicas

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

La mayoría de los niños enfermos con tuberculosis pulmonar pueden hallarse asintomáticos o con pocos síntomas.

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

GRÁFICO 2. Incidencia de tuberculosis según edad y localización. Argentina 1999



Fuente: INER "E. Coni", ANLIS "C. Malbrán" y Dirección de Epidemiología.

Los niños mayores y adolescentes pueden presentar formas primarias como la descripta o tuberculosis pulmonar extraprimaria, similar a la del adulto, con el clásico síndrome de impregnación bacilar (tos, astenia, anorexia, sudoración nocturna, pérdida de peso y fiebre), semiología de cavitación a nivel pulmonar y, excepcionalmente, hemóptisis. Suelen tener baciloscopias de esputo positivas. Sin embargo algunos pacientes llegan a la consulta con escasa sintomatología, como tos crónica o adelgazamiento.

La presencia de eritema nudoso o queratoconjuntivitis flictenular orienta hacia el diagnóstico de tuberculosis.

Radiología

En la primoinfección tuberculosa puede observarse el complejo primario, compuesto por chancro de inoculación, linfangitis y adenopatía satélite. Aunque el chancro puede localizarse en cualquier parte del territorio pulmonar, es más frecuente en la periferia y en el pulmón derecho. Su tamaño es variable (incluso puede no ser detectable por radiología). La linfangitis es la expresión de la propagación de la infección desde el chancro hacia los ganglios regionales y no siempre se traduce radiológicamente. Las adenopatías satélites son las que se observan con mayor frecuencia; pueden ser muy ostensibles o apenas detectables. Deben buscarse sobre todo en los grupos mediastínicos anteriores y peritraqueales.

Con la progresión del foco ganglionar o parenquimatoso puede observarse atelectasia, neumonía con derrame pleural o sin él, diseminación intrabronquial o hematogena.

Prueba tuberculínica

Es el procedimiento cuantitativo que consiste en la medición cuidadosa de las reacciones de la piel a la inyección intradérmica de una dosis uniforme de tuberculina. Comúnmente es conocida como reacción de Mantoux. Sólo evidencia el contacto previo del individuo con el bacilo. Es utilizada para:

- Diagnosticar infección tuberculosa en un individuo.
- Decidir la necesidad de administrar quimioprofilaxis.
- Como elemento auxiliar en el diagnóstico de tuberculosis en lactantes y niños.

- Determinar la prevalencia o incidencia de la infección tuberculosa en una población dada (esto no es aplicable en nuestro país dada la amplia cobertura con BCG).

Dosis

La dosis estandarizada recomendada por la OMS y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER), es 2 UT de PPD (derivado proteico purificado) en 0,1 ml.

Técnica de aplicación

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

Lectura de la prueba

La prueba tuberculínica se debe leer a las 72 horas de aplicada, aunque por razones operativas puede leerse entre las 48 y 96 horas. La lectura se limita a la induración (pápula); no se debe tener en cuenta la zona de enrojecimiento o eritema. Se determina su diámetro en milímetros (transversal en relación al eje del brazo).

Interpretación de los resultados

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

En nuestro país, se ha adoptado como límite para considerar a un individuo infectado una prueba tuberculínica con un tamaño igual o mayor a 10 mm. En los individuos VIH (+) este límite es de 5 mm.

Falsos positivos

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

Falsos negativos

- Almacenamiento y aplicación incorrectos.
- Error de lectura.
- Enfermedad tuberculosa diseminada (anergia tuberculínica).
- Coexistencia de enfermedades virales (sarampión, varicela, VIH).

- Inmunoincompetencia celular, incluyendo el uso de corticoides.
- Depleción del complemento.
- Desnutrición grave, deshidratación.

Conversión o viraje tuberculínico

Se habla de conversión o viraje tuberculínico cuando un sujeto tuberculínonegativo se convierte en tuberculínopositivo en un plazo inferior a 1 año. Se estima que esto representa una infección reciente con *Mycobacterium tuberculosis*.

Diagnóstico bacteriológico

Obtención de muestras

- a) *Espuito*: La obtención de material por este medio se limita habitualmente a niños mayores de 10 años. La muestra se recolectará en frasco, obteniéndola preferentemente por la mañana y remitiéndola al laboratorio lo antes posible. Es conveniente obtener tres muestras en días sucesivos. Aunque siempre se deberá intentar remitirlas inmediatamente, pueden conservarse a menos de 20° C hasta 7 días (preferentemente heladera). También podrá recurrirse a la técnica de "esputo inducido"; la misma se lleva a cabo por medio de la nebulización previa con solución salina; en este caso se debe aclarar que se remite "esputo inducido".
- b) *Contenido gástrico*: El niño pequeño habitualmente no expectora; por consiguiente, para obtener secreciones broncopulmonares se debe recurrir a la búsqueda de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) en contenido gástrico. La misma debe realizarse por la mañana, antes de que el paciente se levante, en ayunas. Se introducirá una sonda nasogástrica y se aspirará el contenido gástrico (habitualmente 5 a 10 ml). Si no se obtiene material, se instilarán 10 a 30 ml de agua destilada y se aspirará nuevamente. La muestra obtenida debe ser procesada antes de las 4 horas. Si no fuera posible hacerlo en este plazo, se deberá neutralizar la acidez del contenido gástrico con 3 ml de bicarbonato de sodio 1 M o 100 mg de carbonato de

calcio. Es conveniente enviar tres muestras en días sucesivos. Las obtenidas por lavado gástrico sólo son útiles para cultivo.

- c) *Otras muestras*: Otras muestras pueden ser enviadas para cultivo. En el caso de la orina, se obtendrán dos muestras separadas por 7 días, debiendo remitirse el mayor volumen posible (incluso recolección de varias micciones). En la tuberculosis ganglionar periférica, si el ganglio drena espontáneamente, se aspirará el material con solución salina y técnica estéril; no deben usarse hisopos o torundas de algodón. Si se envían muestras de tejidos o biopsias, debe evitarse la desecación agregando agua destilada estéril. El LCR debe procesarse de inmediato. Sólo se obtendrán muestras de materia fecal en pacientes HIV+, obteniéndose de material fresco.

Examen directo

Baciloscopia

Es un método de detección rápida. En el laboratorio se realiza un extendido del material y, mediante la coloración de Ziehl-Nielsen, se puede evidenciar la presencia de BAAR en las muestras de cualquier líquido o tejido. Requiere 15 minutos para su lectura. Además de su valor diagnóstico, este procedimiento tiene importancia epidemiológica, ya que detecta a los pacientes bacilíferos, fuente de transmisión de la enfermedad. Tiene menor sensibilidad que el cultivo, ya que para obtener un resultado positivo requiere que la muestra presente, como mínimo, 5.000-10.000 bacilos/ml, lo cual la hace aún menos sensible en pediatría, en donde la enfermedad es habitualmente paucibacilar. Su especificidad es baja, ya que no diferencia otras micobacterias.

Otra técnica de coloración utiliza auramina-rodamina. Requiere un microscopio de fluorescencia, pero reduce el tiempo de identificación del germen a 1 o 2 minutos. De todas maneras, se debe realizar la confirmación de BAAR por medio de la coloración clásica (Ziehl-Nielsen).

Para la información de los resultados se debe seguir un método estandarizado (OPS), informando las baciloscopias en cruces (*Tabla 1*).

Cultivo

Es el método de elección para el diagnóstico e identificación del bacilo, ya que es la técnica de mayor sensibilidad en la detección de *M. tuberculosis* por requerir la presencia de sólo 10 bacilos/ml en la muestra para obtener un resultado positivo. En las formas de tuberculosis extrapulmonar es quizás la única forma de diagnóstico bacteriológico disponible.

- *Cultivo tradicional*: Los medios de Löwestein-Jensen y Middlebrook son los más utilizados y seguros, aunque se requieren entre 4 y 8 semanas para aislar el germen y otras 3 a 4 semanas para realizar las pruebas de sensibilidad.
- *Técnicas de lectura precoz*: El método radiométrico (BACTEC 460 TB) permite disminuir a 10-15 días las primeras lecturas positivas, disminuye el tiempo de estudio de sensibilidad a drogas y permite diferenciar rápidamente entre micobacterias tuberculosas y otras micobacterias. Sus desventajas son el mayor costo, mayor complejidad en aparatos de bioseguridad, mayor contaminación y riesgo para el personal.

Otros métodos diagnósticos

- *Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (PCR y otras)*: Estas técnicas permiten la detección rápida (en pocas horas) de muestras positivas para tuberculosis, aun con escaso número de bacilos por mililitro de muestra. No han sido estandarizadas para tuberculosis a nivel mundial y presentan inconvenientes por falta de sensibilidad, especificidad y reproducibilidad en muestras pediátricas, por su alto costo y por requerir laboratorios de alta complejidad con personal especializado. Organismos internacionales como OPS/OMS y UICTER no aconsejan su utilización en forma indiscriminada; su utilidad queda restringida a la definición rápida de la especie micobacteriana o de resistencia a la medicación en casos en que fuera necesaria esta determinación (por ejemplo: coinfección VIH-tuberculosis). Como único método no son suficientes para confirmar diagnóstico de tuberculosis.
- *Los otros nuevos métodos de diagnóstico*, como sonda ADN, ELISA-PPD, ácidos

micólicos y ácidos tuberculoesteáricos, pueden ser útiles en circunstancias especiales para ayudar al diagnóstico o confirmar la presencia de una determinada especie micobacteriana. Son de alto costo, requieren infraestructura especial y personal entrenado.

TABLA 1. Método estandarizado para informar las baciloscopias (OPS)

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

(BAAR: bacilos ácido-alcohol resistentes)

FORMAS CLÍNICAS

Infeción tuberculosa (o primoinfección)

Es el primer contacto fértil del bacilo tuberculoso con el organismo; pone en marcha el mecanismo inmunológico correspondiente y sólo se observa viraje tuberculínico (entre 3 a 8 semanas después del ingreso del bacilo). No se presentan manifestaciones clínicas, radiológicas ni bacteriológicas de enfermedad. En el 90-95% de los casos la curación se produce en forma espontánea. Aunque por razones de organización del texto este apartado se encuentre aquí, se debe recordar que los infectados no son enfermos, por lo que no corresponde su notificación como tal. Como su riesgo de enfermar está aumentado, corresponde instituir quimioprofilaxis secundaria.

Forma moderada (o común)

Pueden presentar síntomas respiratorios, aunque con frecuencia los pacientes son asintomáticos y se diagnostican al realizar el catastro familiar; es decir, al estudiar el medio al que pertenece el enfermo bacilífero detectado (caso índice). La prueba tuberculínica es positiva y la radiografía de tórax, patológica. La lesión parenquimatosa es pequeña (chancro de inocula-

ción), en general se acompaña de adenopatías hiliares o mediastinales y linfangitis. En esta forma clínica, el complejo primario debe ser puro, carecer de atelectasia, reacción perifocal significativa y lesiones extendidas. La pleuresía tuberculosa es la única patología extrapulmonar considerada una forma moderada o común de tuberculosis.

Forma grave

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

Pertencen a este grupo la tuberculosis extendida (miliar o extrapulmonar), la progresiva (broncogena y cavitaria) y las formas complicadas con atelectasia, perforación gangliobronquial y perforación ganglioesofágica (excepcional). También se consideran formas graves a la tuberculosis asociada a enfermedades que pueden alterar las condiciones inmunológicas (colagenopatías, diabetes y enfermedades inmunosupresoras), la tuberculosis extrapulmonar y la forma común (o moderada) en el niño menor de un año.

TRATAMIENTO

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

Medicación antituberculosa

Se pueden distinguir tres aspectos funcionales de la acción de los medicamentos antituberculosos: la actividad bactericida precoz (destrucción rápida de gran cantidad de bacilos que se multiplican activamente), la

actividad esterilizante (destrucción de poblaciones de bacilos que se multiplican en forma lenta e intermitente) y la prevención de la aparición de resistencia a la medicación. Una misma droga puede ser excelente en una de estas funciones y mediocre en otras.

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

La asociación de drogas bactericidas y esterilizantes ha aumentado de tal forma la potencia de los tratamientos quimioterápicos de la tuberculosis, que ha permitido reducir su duración a menos de la mitad del tiempo que se requería hasta no hace mucho. En cambio, las drogas bacteriostáticas, que sólo reducen la velocidad de crecimiento de las micobacterias, tienen poca cabida en la quimioterapia abreviada de la tuberculosis, aunque son útiles en esquemas de retratamiento para prevenir el desarrollo de nuevas resistencias bacterianas.

La quimioterapia abreviada (mínimo 6 meses) es tan eficaz que, al finalizar el segundo mes, entre 80 y 90% de los pacientes tienen baciloscopias y cultivos negativos. La negativización de los cultivos al segundo mes de quimioterapia, pone en evidencia la potencia bactericida de las drogas; la acción esterilizante en cambio, se aprecia mejor por la ausencia de recaídas después de terminado el tratamiento.

Los principales fármacos utilizados en el tratamiento de la tuberculosis infantil son isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), estreptomina (S) y etambutol (E). Isoniacida y rifampicina son las drogas más efectivas y previenen la aparición de cepas emergentes resistentes. Salvo situaciones excepcionales, estos dos fármacos deben estar presentes en todo esquema inicial; su asociación con pirazinamida ha permitido abreviar el tratamiento de las formas graves. Estreptomina y etambutol son menos potentes pero, sin embargo, efectivas, de especial utilidad en esquemas alternativos.

Otro elemento a tener en cuenta en el tratamiento, es la elección de drogas convenientes para el uso intermitente; esto se relaciona con la capacidad de recuperación de los bacilos, que una vez expuestos a las drogas, tardan hasta 5 días en reiniciar su reproducción. Isoniacida, rifampicina, pirazinamida, estreptomina y etambutol son aptas para uso intermitente.

Existen otras drogas antituberculosas, llamadas de segunda línea (etionamida, pro-tonamida, terizidona, rifabutina, rifapentina, morfozinamida, capreomicina, cicloserina, kanamicina, viomicina, quinolonas, PAS). Sólo están indicadas en caso de intolerancia grave a alguna de las drogas de primera línea o resistencia comprobada. Estas drogas pueden ser más tóxicas, menos eficaces, más caras e inducir rápidamente resistencia; su empleo debe restringirse a centros especializados con experiencia en su manejo que concentren este tipo de pacientes.

Drogas

Isoniacida (H)

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

- *Presentación:* comprimidos de 100 y 300 mg.
- *Dosis:* 5 mg/kg/día, no debiendo superarse los 300 mg/día. En los regímenes intermitentes (bisemanal) la dosis debe ser de 15 mg/kg/día tanto en adultos como en niños.
- *Vía de administración:* oral.

Rifampicina (R)

Bactericida intracelular y extracelular, con un inicio de acción muy rápido. El porcentaje de mutantes resistentes es muy bajo en las cepas salvajes. Con respecto a la hepatotoxicidad que puede producir su asociación con isoniacida, algunos niños presentan en las primeras semanas de tratamiento una elevación transitoria de transaminasas sin signos clínicos concomitantes, retornando habitualmente a la normalidad sin necesidad de suspender el tratamiento. Sin embargo, una elevación de los valores de las transaminasas 4 a 5 veces por

encima de los niveles séricos normales, es indicación para suspender transitoriamente el tratamiento.

- *Presentación:* cápsulas de 150 y 300 mg. Suspensión (5 ml= 100 mg). Jarabe (5 ml= 55 mg).
- *Dosis:* 10 mg/kg/día por vía oral, con dosis máximas de 600 mg/día. No se modifica la dosis en tratamiento intermitente.
- *Vía de administración:* oral.

Pirazinamida (Z)

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

- *Presentación:* comprimidos de 250 mg y 500 mg.
- *Dosis:* 25 mg/kg/día, hasta un máximo de 2.000 mg/día.
- *Vía de administración:* oral.

Estreptomina (S)

Bactericida en el medio alcalino extracelular. Actúa sobre los bacilos que se multiplican con rapidez, en especial los que se encuentran sobre las paredes de las cavidades. Por su mecanismo de acción, puede ser muy útil durante las primeras cuatro a ocho semanas de tratamiento en las lesiones cavitarias (pulmonares o renales), que contienen muchos de estos bacilos. Por lo tanto, la estreptomina contribuye a la negativización rápida del esputo. La nefrotoxicidad y ototoxicidad la desplazan a droga de segunda línea. No atraviesa meninges sanas.

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

Etambutol (E)

Fármaco bacteriostático que, asociado a

isoniacida y estreptomycin, puede prevenir o retrasar la aparición de resistencia a otros medicamentos del mismo esquema. Penetra bien en el líquido cefalorraquídeo en presencia de meninges inflamadas.

- *Presentación:* comprimidos de 200 y 400 mg.
- *Dosis:* 25 mg/kg/día, hasta un máximo de 1.200 mg/día.
- *Vía de administración:* oral.

Medicamentos combinados

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

Existen dos asociaciones: H+R en cápsulas y H+R+Z en comprimidos. Estas asociaciones deben cumplir los requerimientos de la OMS sobre biodisponibilidad. La posología se determinará sobre la base de la dosis de isoniácida.

Isoniacida-rifampicina (HR)

Cada cápsula contiene 300 mg de rifampicina y 150 mg de isoniácida o 150 mg de rifampicina y 100 mg de isoniácida.

Isoniacida-rifampicina-pirazinamida (HRZ)

Cada comprimido o gragea contiene 75 mg de isoniácida, 150 mg de rifampicina y 400 mg de pirazinamida o 75 mg de isoniácida, 120 mg de rifampicina y 300 mg de pirazinamida.

Efectos adversos e interacciones medicamentosas

Si bien todas las drogas antituberculosas pueden originar efectos adversos y hasta el 10% de los pacientes tratados pueden presentarlos, la mayoría cumple su tratamien-

to sin inconvenientes serios (*Tabla 2*).

Las drogas antituberculosas frecuentemente presentan interacciones con otras medicaciones; algunas de ellas pueden ser muy significativas (*Tabla 3*).

Modalidades de tratamiento

Existen dos modalidades de tratamiento: el directamente observado y el autoadministrado. En todos los casos se deberá tener en cuenta que se recomienda la administración de las drogas en una sola toma diaria, recordando que las dosis diarias no son iguales para los tratamientos diarios y los intermitentes.

Tratamiento directamente observado (TDO)

Es la modalidad de elección. Significa que el enfermo toma los medicamentos bajo la observación de otra persona, el "supervisor del tratamiento" (miembros del equipo de salud, maestros, policías o personas que tengan representatividad en la comunidad a la que pertenece el enfermo), quien tiene la responsabilidad de garantizar su ingestión. El supervisor debe haber recibido capacitación adecuada. Este procedimiento asegura que el paciente tuberculoso tome los medicamentos prescritos en las dosis e intervalos indicados. Con el TDO, también se evita que el enfermo tenga que realizar largos recorridos para tomar los medicamentos, ya que el tratamiento se lleva a un lugar cercano al domicilio, donde la persona que observa registra su asistencia, permitiendo llevar un control de las posibles deserciones y actuar con rapidez para recuperar al enfermo. Es importante que el TDO sea aceptado por el paciente y que esté de acuerdo con el lugar en que lo recibirá y con el supervisor asignado, ya que el tratamiento se prolonga por varios meses. También es importante que el personal de salud en general y el supervisor en particular, estimulen el cumplimiento mediante el buen trato y explicaciones sencillas.

Tratamiento autoadministrado

Esta modalidad implica el suministro periódico de la medicación al paciente, quien pasa a ser el único responsable de su correcta ingestión. Aunque por razones de fuerza mayor aún es muy utilizado en nues-

tro país, permite una deserción muy elevada y, consecuentemente, promueve el aumento de la resistencia. En esta modalidad, nunca se debe indicar un régimen intermitente.

Fases del tratamiento antituberculoso

El tratamiento de la tuberculosis consta de dos fases. La primera está dirigida a esterilizar rápidamente al paciente e impedir la transmisión de la enfermedad. Esta fase dura meses, el tratamiento debe ser continuo (diario) y se utilizan no menos de tres drogas. La segunda dura no menos de 4 meses, se utilizan dos drogas y permite el tratamiento intermitente (bisemanal o trisemanal).

Esquemas de tratamiento antituberculoso

En base a lo expuesto en apartados anteriores, se establecen esquemas de tratamiento adecuados a las diferentes formas clínicas (Tabla 4).

Control durante el tratamiento

Clinico

El control clínico periódico es importante para monitorear toxicidad, adhesión y eficacia del tratamiento. Deberá ser quincenal en la primera fase y mensual en la segunda.

Laboratorio

Como los porcentajes de reacciones adversas son bajos, el monitoreo rutinario de

Tabla 2. Efectos adversos de las principales drogas antituberculosas

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

laboratorio, enzimas hepáticas y ácido úrico no es imprescindible. En casos de tuberculosis grave, especialmente meningitis y enfermedad diseminada, debe realizarse monitoreo hepático en los primeros meses del tratamiento.

Radiología

Las imágenes radiológicas pueden tardar varios años en resolverse y algunas persisten como secuelas. Una vez que se haya completado el esquema terapéutico con recuperación clínica y bacteriológica, no es indispensable una radiografía de tórax normal para dar por finalizado el tratamiento. Como regla general, se sugiere radiografía de tórax inicial, a los 2 meses y al finalizar el tratamiento.

Bacteriológico

En pacientes inicialmente bacíferos se deberá verificar la negativización del cultivo y realizar baciloscopia mensual, por lo menos, hasta el tercer mes. Sólo en caso de persistencia de lesiones se deberá realizar baciloscopia y cultivo previo al alta.

Embarazo y lactancia

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

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

Corticoides en el tratamiento de la tuberculosis

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

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

- Forma grave y tóxica con repercusión en el estado general.

La droga recomendada es prednisona, a razón de 1-2 mg/kg/día durante 3 a 4 semanas, suprimiéndola en forma progresiva.

PREVENCIÓN

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

1. Búsqueda activa de casos y su tratamiento oportuno para reducir fuentes de infección.
2. Vacunación con BCG para disminuir la susceptibilidad a la infección.
3. Quimioprofilaxis a todo paciente infectado con riesgo de enfermar.

TABLA 3. Principales interacciones medicamentosas de las drogas antituberculosas

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

TABLA 4. Esquema de tratamiento recomendado

Forma		1ª fase	2ª fase	Total
Infectado*		6 H		6
Pulmonar**	Moderada	2 HRZ	4 HR	6
	Grave	2 HRZE o S	4 HR	6
Extrapulmonar		2 HRZ	7-10 HR	9-12
Meníngea		2 HRZE	7-10 HR	9-12
Asociada a SIDA/VIH		2 HRZE	7-10 HR	12

Se debe recordar que en todos los casos la duración del tratamiento corresponde al plazo mínimo y que la decisión de suspensión se basará en la evaluación clínica, radiológica o bacteriológica.

Duración expresada en meses.

* El individuo infectado no se encuentra enfermo, por lo que el tratamiento consignado corresponde a quimioprofilaxis de la enfermedad.

** No se consigna forma leve, ya que la tuberculosis infantil nunca se considera como tal (siempre es moderada o grave).

Vacuna BCG

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

La eficacia clínica de la vacunación BCG (casos de tuberculosis evitados) es muy variable y se expresa como su efecto protector en individuos tuberculonegativos en el momento de la vacunación. Un metaanálisis donde se analizaron 14 estudios prospectivos y 12 con control de casos para evaluar la eficacia del BCG, concluyó que la vacuna disminuye significativamente el riesgo de enfermar como así también la posibilidad de morir por tuberculosis. El efecto protector para infectados fue de 50% para formas pulmonares, 78% para diseminaciones, 64% para meningitis y 71% para la muerte. La edad de vacunación no fue un elemento predictivo significativo de la eficacia. En un estudio de casos y controles realizado en Argentina en niños menores de 6 años, se halló un efecto protector global de la vacuna BCG aplicada al recién nacido de 73%; para la tuberculosis miliar fue 88%, para la meningitis 100% y para las localizaciones pulmonares, 57 a 65%.

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

Características de la vacuna

La vacuna BCG es una preparación liofilizada, constituida por bacterias vivas obtenidas de un cultivo de bacilos bovinos atenuados (bacilo de Calmette y Guérin). Esta cepa tiene disminuida la virulencia pero conserva la capacidad para proteger contra la tuberculosis, crear sensibilidad a la tuberculina y dejar cicatriz en la mayoría de los vacunados.

Se presenta liofilizada en frasco ampo-

lla de 10, 20 o más dosis, debiéndose reconstituir con la cantidad de diluyente indicada por el laboratorio productor. Una vez reconstituida debe ser utilizada dentro de las 8 horas, es decir en la jornada de trabajo.

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

Técnica de aplicación

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

Evolución de la lesión vaccinal

La pápula desaparece rápidamente. A las dos o tres semanas se desarrolla un nódulo que llega a su máximo tamaño (10 mm) hacia la cuarta semana, apareciendo una costra que se desprende dejando una pequeña úlcera. Ésta puede supurar hasta dos o tres meses, luego de los cuales queda una cicatriz plana, blanquecina, ligeramente deprimida, de 4 a 7 mm de diámetro. No se aplicarán antisépticos o apósitos en la zona. Un 5 a 10% de los vacunados no presenta cicatriz. De no presentar ninguna manifestación en el sitio de vacunación, debe plantearse aplicar otra dosis de BCG luego de 6 meses.

Esquema de vacunación

La vacunación inicial se efectuará en todo recién nacido con peso de nacimiento de 2000 g o más, antes de salir de la maternidad. La revacunación se efectuará a los 6 años de edad, sin prueba tuberculínica pre-

via. No se requiere otra dosis luego de esa edad.

Los recién nacidos hijos de madre VIH+ deben ser vacunados de acuerdo a la norma habitual (antes de salir de la maternidad). Los niños de 1 mes de vida o mayores que no hubieran sido vacunados con BCG al nacimiento, se vacunarán una vez descartada la tuberculosis, siempre que no presenten síntomas o alteraciones inmunológicas.

Complicaciones

Las reacciones locales (adenitis, úlceras, etc.) no suelen ser consideradas como complicaciones. La osteítis ha sido descrita en algunos países en relación con la cepa, virulencia y dosis de la vacuna. Aunque excepcionalmente se han descrito diseminaciones vaccinales generalizadas y meningitis por BCG en algunos inmunocompetentes, esto ha ocurrido fundamentalmente en inmunosuprimidos.

Contraindicaciones

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

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

Quimioprofilaxis

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

Quimioprofilaxis primaria

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

Se emplea isoniacida a razón de 5 mg/kg/día (máximo 300 mg/día), en una toma diaria. Al mismo tiempo, se debe realizar el estudio de foco a todos los convivientes. Se efectuará control mensual clínico y se repetirá el estudio tuberculínico y radiológico a los dos meses, para cerciorarse de que el niño no se hallaba en el período prealérgico. La profilaxis se mantendrá hasta dos meses después de haber superado el riesgo de infección (negativización del foco). Se debe recordar que si el paciente no fue vacunado previamente o no presenta cicatriz, deberá recibir BCG luego de la quimioprofilaxis primaria.

Quimioprofilaxis secundaria

Es la conducta frente a la primoinfección tuberculosa, detectada por una reacción tuberculínica positiva, viraje tuberculínico durante un período menor de un año o presencia de nódulo precoz en paciente no vacunado con BCG previamente (aparición del nódulo antes de cumplirse 10 días desde la inoculación). Se realiza con isoniacida 5 mg/kg/día (máximo 300 mg/día) durante 6 meses.

Quimioprofilaxis en pacientes VIH+

La identificación de infección con *M. tuberculosis* puede ser dificultosa en los infectados por VIH, ya que muy pocos responden a la prueba tuberculínica y los cambios radiológicos no son típicos. Debido a esto, la OMS determinó en 1994 que todos los pacientes coinfectados con tuberculosis y VIH tendrían que recibir quimioprofilaxis. Ante la dificultad de diferenciar infección de enfermedad y la probabilidad de desarrollar resistencia al administrar una sola droga, en este tipo de pacientes se sugiere un monitoreo clínico muy cercano. En pacientes VIH+ en contacto con una fuente infecciosa (esputo positivo) y habiendo descartado enfermedad tuberculosa se hará profilaxis por un año. De cualquier forma, esta circunstancia es de manejo exclusivo en centros de referencia.

Quimioprofilaxis en tuberculosis resistente

Si se debe efectuar quimioprofilaxis a un sujeto expuesto a una fuente infectante con bacilos resistentes a una o dos de las

drogas de primera línea (isoniacida, rifampicina, etambutol, pirazinamida o estreptomycin), se podrá emplear alguno de los medicamentos a los que sea sensible, observando la vigilancia permanente de los efectos adversos. Los pacientes expuestos a enfermos bacilíferos con resistencia múltiple, deberían ser remitidos a centros de referencia con equipamiento apropiado para aislamiento microbiológico, suministro de medicamentos específicos, monitoreo de efectos adversos de las drogas de segunda línea y seguimiento supervisado del tratamiento.

Otras situaciones especiales

Los pacientes con falla renal crónica que reciben hemodiálisis presentan riesgo de desarrollar tuberculosis activa 10 a 25 veces mayor que la población general, y los que padecen diabetes mellitus, 2 a 4 veces mayor. Otras condiciones clínicas con riesgo aumentado incluyen desnutrición, inmunodepresión, trasplante, miastenia gravis, enfermedades reumáticas, neoplasias, tratamientos inmunosupresores. En todos los casos se realizará una investigación exhaustiva del medio para descartar fuente infectante, a la vez que se efectuará prueba tuberculínica, radiografía de tórax y baciloscopia. Se procederá a iniciar quimioprofilaxis primaria o secundaria, según corresponda.

SITUACIONES ESPECIALES

VIH/SIDA

Los individuos infectados por tuberculosis que se infectan por VIH, presentan un mayor riesgo de desarrollar tuberculosis activa (10% por año). Por otro lado, los sujetos infectados por VIH que se infectan por *Mycobacterium tuberculosis*, también presentan un mayor riesgo de desarrollar tuberculosis activa (alcanzando aproximadamente al 40% de los infectados). Además, se produce en forma más rápida y con mayor mortalidad que en los no inmunocomprometidos.

Debido a la interacción entre ambas enfermedades se debe descartar la coinfección con VIH en todo paciente con diag-

nóstico de tuberculosis e investigar exhaustivamente la presencia de tuberculosis en todo niño con infección VIH.

Las manifestaciones clínicas y radiológicas de los pacientes coinfectados con VIH pueden ser similares a las de los niños inmunocompetentes, pero pueden presentarse como formas atípicas con infiltrados pulmonares difusos o compromiso extrapulmonar de varios órganos. Los signos y síntomas de tuberculosis son inespecíficos y no se distinguen clínicamente de las enfermedades debidas a otras etiologías.

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

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

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

El manejo de niños coinfectados con VIH y tuberculosis deberá ser encarado siempre en centros especializados, con personal debidamente capacitado.

Tuberculosis farmacoresistente

La resistencia de *M. tuberculosis* a las drogas que se utilizan en el tratamiento de la enfermedad es un problema en aumento. Es conveniente distinguir entre resistencia primaria, secundaria y multi-resistencia.

Resistencia primaria o inicial

Es la que se presenta en un enfermo que no ha recibido tratamiento previamente.

Resistencia secundaria o adquirida

Es la que presenta un enfermo que, por tratamientos inadecuados, ha producido una selección de mutantes resistentes.

Resistencia bacteriana múltiple o multirresistencia

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

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

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

En nuestro país, los aislamientos de *M. tuberculosis* resistentes en niños, comenzaron en la segunda mitad de la década del 90, coincidentemente con el incremento de

multirresistencia en la población adulta. En un estudio llevado a cabo por la OMS en 35 países entre 1994 y 1997, en Argentina se encontró 12,5% de resistencia primaria y 41,3% de resistencia secundaria. La multirresistencia fue de 4,6% en tratamientos iniciales y 22,2% en pacientes bacilíferos con retratamiento.

Es difícil tratar la tuberculosis farmacorresistente debido a la complejidad de los regímenes medicamentosos necesarios, la mayor incidencia de reacciones adversas que generan las drogas de segunda línea y los altos costos de la medicación. Los esquemas terapéuticos deben ajustarse individualmente al patrón de resistencia bacteriana observada, por lo que no se pueden proponer esquemas estandarizados de tratamiento. En todos los casos, estos pacientes deben ser referidos a centros que cuenten con un apropiado equipamiento para aislamiento microbiológico, suministro de medicamentos específicos, profesionales entrenados en el monitoreo de efectos adversos de las drogas de segunda línea y seguimiento supervisado o directamente observado del tratamiento.

BIOSEGURIDAD

Al *Mycobacterium tuberculosis* le corresponde el nivel 3 en la clasificación de peligrosidad (microorganismos que pueden causar muerte o los de riesgo moderado, pero con los cuales los procedimientos de trabajo -aerosoles- incluyen alto riesgo de infección).

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

Condiciones medioambientales que disminuyen el riesgo de transmisión

Áreas comunes

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

Debe priorizarse la atención rápida del paciente, ya que el menor tiempo de per-

manencia disminuye la cantidad de aerosoles producidos por su tos. La sala de toma de muestras y la central de tratamiento deben estar separadas de la sala de espera y deben contar con ventilación (ventanas amplias al exterior).

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

No se debe internar a un paciente bacilífero a menos que sea estrictamente necesario; en este caso deberá ser aislado del resto hasta la negativización de la baciloscopia. Los pacientes VIH+ con tuberculosis confirmada o presunción clínica de tuberculosis deben permanecer en sala de aislamiento mientras estén internados. Los pacientes con riesgo de multirresistencia (antecedente de tratamientos irregulares, mala evolución o contactos con multirresistentes) deberán permanecer en salas de aislamiento aun cuando su baciloscopia de diagnóstico sea negativa.

Si un paciente bacilífero debe ser trasladado dentro del hospital, tiene que utilizar barbijo tipo 3M.

En circunstancias en que los niños deban permanecer en el hospital con sus madres, deberán estar vacunados con BCG y recibir quimioprofilaxis.

Salas de internación común

Ventilación con buen flujo de aire, con ventanas al exterior. No nebulizar ni efectuar maniobras similares que creen aerosoles.

Salas de aislamiento

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

Salas de nebulización o fibrobroncoscopia

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

Quirófanos y salas de autopsias

Deben ser desinfectados con hipoclorito, luz ultravioleta o ambos.

Laboratorio

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

Áreas de diagnóstico microbiológico

Toda manipulación de material potencialmente infeccioso debe ser realizada en áreas alejadas de la circulación general. No utilizar ventiladores ni acondicionadores de aire que generen flujos de aire mientras se está trabajando con material infeccioso. Se debe trabajar en áreas con pisos y paredes lavables, limpiarlos diariamente con agua con lavandina al 10%. No barrer en seco ni encerar, no utilizar plumeros para la limpieza. No tener en el área de trabajo elementos innecesarios ni sacar de la misma libros de registro o elementos allí utilizados. Utilizar siempre máscara y guardapolvo de mangas largas y cerrado; no sacarlo del centro de salud, donde debe ser desinfectado y lavado (agua caliente y enjuague con agregado de lavandina). Todo material utilizado en la zona debe descartarse adecuadamente antes de abandonarla. Al finalizar la jornada se efectuará desinfección con hipoclorito o desinfectante adecuado, de ser posible utilizar además luz ultravioleta. A pisos, paredes y mesadas se los debe limpiar con trapo humedecido con hipoclorito al 10%.

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

Protección del personal de salud

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

no reactores a la tuberculina deben vacunarse con BCG al ingreso. Se deberá efectuar evaluación médica clínica anual sistemática, con placa de tórax de todo personal. Además se efectuará baciloscopia (cultivo, de ser posible) y radiología cuando tengan síntomas respiratorios.

Los que trabajen en salas de aislamiento o que manipulen muestras de pacientes bacilíferos, deben utilizar barbijos tipo N-95 o HEPA (los barbijos de cirugía no son adecuados).

El fenol es el desinfectante de elección en la tuberculosis; sin embargo, debe tenerse en cuenta que se absorbe por la piel, pudiendo causar problemas renales con el tiempo. Por otra parte, es tóxico ambiental, por lo que se debe utilizar con moderación.

Toda institución deberá contar con instrucciones escritas y difundidas sobre el manejo de pacientes con tuberculosis y muestras biológicas de los mismos. En cada sec-

ción deben estar expuestas las normas básicas de bioseguridad específicas del área. Se deberá efectuar registro de accidentes que pudieran poner en riesgo al personal y seguimiento de los mismos por control clínico, radiológico y bacteriológico.

Precauciones para la toma, conservación y traslado de las muestras

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

CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS INFANTIL

SINOPSIS

CUÁNDO SOSPECHAR TUBERCULOSIS

- En todo niño en contacto con foco bacilífero.
- Pacientes con síntomas generales inespecíficos.
- Pacientes con cuadro compatible con síndrome de impregnación bacilar (pérdida de peso, síndrome febril prolongado, disminución del apetito, sudoración nocturna, astenia).
- Pacientes con cuadro respiratorio persistente sin respuesta a tratamientos previos, radiología sugestiva de tuberculosis o ambos.
- Eritema nodoso, conjuntivitis flictenular.
- Hemóptisis (en adolescentes).
- Pacientes inmunodeprimidos o VIH+.
- PPD +.

CÓMO CONFIRMAR LA SOSPECHA DE TUBERCULOSIS

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

- *De certeza:* identificación del bacilo (difícil en pediatría).
 - Baciloscopia: de esputo, líquido pleural, aspirado bronquial, lavado broncoalveolar (LBA), líquido cefalorraquídeo (LCR).
 - Cultivo: de todos los anteriores, lavado gástrico y orina.
 - Anatomía patológica (biopsia pleural u otros tejidos).
- *De sospecha o fuerte presunción:*
 - Viraje tuberculínico.
 - Radiografía de tórax patológica (adenomegalias, foco parenquimatoso, atelectasias, cavernas, patrón de diseminación broncogena, hematogena o miliar).

CÓMO CURAR AL PACIENTE CON TUBERCULOSIS

- Determinar la forma clínica:
 - Infectado: niño sano, PPD+, asintomático, Rx de tórax normal.
 - Forma moderada o común: PPD+, asintomático o no, Rx de tórax patológica –complejo primario.
 - Forma grave: niño severamente enfermo, PPD (+) o (-), síndrome de impregnación bacilar, Rx de tórax patológica: miliar, broncogénica, cavitaria, fistulas o perforaciones. Asociaciones morbosas: diabetes, VIH, inmunodeficiencias.
- Elegir la conducta (tratamiento o quimioprofilaxis).
- Implementar la modalidad de tratamiento y su seguimiento.

Forma		1ª fase	2ª fase	Total
Infectado		6 H		6
Pulmonar	Moderada	2 HRZ	4 HR	6
	Grave	2 HRZE o S	4 HR	6
Extrapulmonar		2 HRZ	7-10 HR	9-12
Meningea		2 HRZE	7-10 HR	9-12
Asociada a SIDA/VIH		2 HRZE	7-10 HR	12

Se debe recordar que en todos los casos la duración del tratamiento corresponde al plazo mínimo y que la decisión de suspensión se basará en la evaluación clínica, radiológica o bacteriológica.

Modalidades:

- Tratamiento directamente observado (TDO): es el ideal.
- Tratamiento autoadministrado.

Controles:

- Clínico: mensual.
- Radiológico: al inicio, a los 2 meses y al finalizar el tratamiento.
- Corroborar negativización del foco de infección.
- Supervisar o controlar el correcto cumplimiento del tratamiento.

CÓMO CONTROLAR EL FOCO DE INFECCIÓN

- Evaluar los contactos:
 - Identificación de cada uno de los convivientes y otros contactos.
 - Evaluación clínica, PPD y Rx de tórax a todos los niños.
 - Evaluación clínica, Rx de tórax a los adultos.
 - Baciloscopia a pacientes adultos sintomáticos (tos y expectoración de 15 días de evolución o más).
- Controlar vacunación BCG:
 - Controlar carné de vacunación.
 - Verificar existencia de cicatriz de BCG.
 - Vacunar con BCG cuando corresponda.
- Indicar quimioprofilaxis:
 - A niños no enfermos en contacto con un caso de baciloscopia (+).
 - Isoniacida 5 mg/kg, hasta 3 meses luego de la negativización del foco.

CÓMO NOTIFICAR LOS CASOS DE TUBERCULOSIS

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

QUÉ INFORMACIÓN DAR AL PACIENTE Y SU FAMILIA

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

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1376-1395.
- Colditz G, Brewer T, Berkey C et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. *JAMA* 1994; 271:698-702.
- Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Chemotherapy for tuberculosis in infants and children. *Pediatrics* 1992; 89(1): 161-165.
- Dirección Provincial de Promoción y Protección de la Salud. Ministerio de Salud y Medio Ambiente de la Provincia de Santa Fe. Normas de tuberculosis año 2000.
- Farga V. Tuberculosis. 2ª ed. Santiago de Chile: Publicaciones Técnicas Mediterráneo Ltda., 1992.
- Starke JR, Correa AG. Management of mycobacterial infection and disease in children. *Pediatric Infect Dis J* 1995; 14(6):45-470.
- Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 1998; 53:536-548.
- Marqués I, Bustamante A, Bujedo E, Ormaechea A, Pereyro S, Paolucci R, et al. Pautas de diagnóstico y tratamiento de tuberculosis. Hospital de Niños de Córdoba, 1999.
- Miceli I, Kantor I, Colaiácovo D et al. Eficacia de la vacunación con BCG evaluada mediante el método de casos y testigos en Buenos Aires, Argentina. *Arch.argent.pediatr* 1988; 86:366-372.
- Ministerio de Salud y Acción social. Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos Malbrán", Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Dr. Emilio Coni": Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Normas Técnicas, 1999.
- Organización Mundial de la Salud. Tratamiento de la Tuberculosis. Directrices para los programas nacionales. 2ª ed. WHO/TB 1997; 97:220.
- Paganini H. Tuberculosis en pediatría. Avances en el diagnóstico y tratamiento. *Medicina infantil* 1996; 8:195-200.
- Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines. 3ª ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999: 111-139.
- Schaaf HS, Beyers N, Gie RP, Nell EO, Smits NA, Scott FE, et al. Respiratory tuberculosis in childhood: The diagnostic value of clinical features and special investigations. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:189-194.
- Schaaf HS, Gie RP, Beyers N. Tuberculosis in infants less than 3 months of age. *Arch Dis Child* 1993; 69:371-374.
- Starke JR, Jacobs RF, Jereb J. Resurgence of tuberculosis in children. *J Pediatr* 1992; 120(6):839-855.
- Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Protocolo del tratamiento de la tuberculosis infantil. *An Esp Pediatr* 1998; 48:89-97.
- World Health Organization. Tuberculosis Handbook. WHO/TB 1998; 98.253.
- World Health Organization. Communicable Diseases. Global Tuberculosis Control. WHO Report 2000. WHO/CDS/TB/2000-275. Geneva, 2000.