



Tuberculosis en niños, niñas y adolescentes: criterios de diagnóstico y tratamiento Actualización 2024

Comité Nacional de Neumonología

Coordinadora: Dra. Norma Edith González.

Redactores: Dra. Norma E. González, Dra. Silvina Cipriani, Dra. Sandra Inwentarz, Dra. Laura Lagrutta, Dra. Ana Morello, Dr. Víctor Pawluk, Dra. Judith Pierini, Dra. Isabel Squassi, Bioq. María Inés Urtenecche, Bioq. Dr. Martín Cassanelli, Dr. Juan Carlos Bossio.

Colaboradores: Dr. Maximiliano Salim, Dra. Sandra Barría, Dra. Hilda Giugno, Dra. María Laura Belzunce De Luigi, Dra. Elizabeth Bujedo, Dra. Silvina Smith, Dra. Doris Primrose, Dra. Cristina Cerqueiro.

Participantes en la discusión de este consenso: Abraham Lina, Acosta Daniel, Acosta Sonia, Acuña Malvido Nicolas, Agüero Luciana, Agüero Luis, Aguerre Verónica, Alessandrini Florencia, Alvarez Denice, Andrada Gabriela, Arato Gisela, Arroyo Fanny, Balietti Julieta, Barria Sandra, Barrias Carolina, Belzunce Laura, Benítez Araceli Luz, Bigas Favio, Blanco Maria Jorgelina, Blanco Maria Teresa, Blatz Luciana, Bodas Pablo, Bogdanowicz Elizabeth, Bolognese Gaston, Bonini Marianela, Borda Mauricio, Bornengo Fernanda, Bornengo Fernanda, Bosi Ruben, Bujedo Elizabeth, Calleri Bruno, Cappellino Marcela, Castaños Claudio, Castillo Ana, Castiñeiras Ana, Cerqueiro Cristina, Chang Daniel, Cipriani Silvina, Cohen Cecilia, Colombres Gonzalo, Cracovski Gabriel, D'Alessandro Virginia, Delgado Marina, Di tullio Nicolás, Dicembrino Manuela, Escobar Natalia, Fernandez de Córdoba Jerves Alfredo, Fernández Estrella Paula, Ferrero Lucia, Ferreyre Diego, Ferreyra Clarisa, Filli Silvana, Flamingo Alfio, Gimenez Elisabeth, Gimeno Verónica, Ginestet Maria E, Gini Cambaceres Federico, Giubergia Verónica, Giuno Hilda, Giusti Silvina, Godoy Milton, Huanca Shirley, Inwentars Sandra, Irigoyen Natalia, Kohn Veronica, Kruger Anahí, Kuhár Florencia, Lagrutta Laura, Lombardero Lorena, López Marcela, López Maria Laura, López Mariela, López Romina, Loto Yanina, Lucero Belén, Luque Graciela, Maccha Edith, Magadan Corina, Martinchuk Migliazza Gisela, Martiren Soledad, Melillo Karina Claudia , Millas María Cecilia, Molina Fabiana, Moncada Karina, Moreno Ana, Moreno Laura, Paba Patricia, Pace Alejandro, Panighetti María Teresa, Pawluk Victor, Peñeñory Paula Andrea, Pereyra Graciela, Pereyro Silvia, Perez Jazmín, Pierini Judith, Piñon Stella, Pisapia Nestor, Poliak Jorge, Primrose Doris, Quiñones María Marta, Ragone Luciana, Ragone Luciana, Ramirez Farías Jimena, Ramos Edson, Rearte Florencia, Renteria Fernando, Rivas Elisa, Rivero Cecilia, Robles Raúl, Rosso Julieta, Salim Maximiliano, Sartori Gabriela, Sierra Alfredo, Smith Silvina, Solis Teresita, Szulman Gabriela, Talamoni Hernán, Tapia Rosana, Tejada Barrantes Melisa, Torres Diana, Tucci del Papa Nadia, Velazquez Karina, Vila Fernando

DEFINICIONES

Nota: Las definiciones que figuran a continuación se aplican a los términos tal como se emplean en este documento.

Adolescente: Persona de 10 a 19 años.

Adolescente joven: Persona de 10 a 14 años.

Adolescente mayor: Persona de 15 a 19 años.

Adulto: Persona de 20 años o más.

Niño: Persona menor de 10 años (de ambos sexos).

Niño pequeño: Menor de 5 años (de ambos sexos).

Lactante: Menor de 1 año (12 meses).

Caso de tuberculosis: Persona a quien se le ha diagnosticado la enfermedad y se ha decidido administrar un esquema completo de tratamiento antituberculoso.

Caso índice: Persona que cumple con la definición de caso de tuberculosis, a partir del cual se origina el estudio de contactos. Es el primer caso que llama la atención del investigador y origina una serie de acciones necesarias para conocer un foco de infección.

Caso fuente: Persona que ha transmitido la tuberculosis a otra. No siempre el caso índice es el caso fuente. A veces, este se identifica al estudiar los contactos del caso índice.

Contactos: Personas que comparten temporalmente un espacio común con un caso índice de tuberculosis, cualquiera sea la localización de la enfermedad (pulmonar o extrapulmonar) y con o sin confirmación bacteriológica.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa prevenible y curable que sigue causando enfermedad y muerte en niños y adolescentes de todo el mundo.¹ Se estima que cada año más de un millón y medio de casos de tuberculosis se producen en menores de 19 años.²

La persistencia de la tuberculosis en la comunidad, con elevadas tasas de enfermedad en personas jóvenes genera una transmisión activa hacia la población pediátrica.³

Los avances en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis permiten mejorar las estrategias para disminuir su impacto en la vida de las familias afectadas. Es por lo que la Sociedad Argentina de Pediatría, a través del Comité Nacional de Neumonología, con la participación de expertos en el tema de otras áreas involucradas, ha desarrollado la presente actualización sobre el diagnóstico, prevención y manejo de la tuberculosis en niños, niñas y adolescentes basándose en el Consenso del año 2016⁴ y las guías propuestas por la Organización Mundial de la Salud en 2022.¹

EPIDEMIOLOGÍA

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa, granulomatosa crónica, que se desarrolla en un determinado contexto de riesgo ambiental, social, sanitario e individual. Su prevalencia tiende a disminuir naturalmente, sin embargo, en las últimas décadas, factores demográficos, socioeconómicos, el virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), la farmacorresistencia y la pandemia de COVID-19 han complicado su control.⁵

El riesgo de infección de un sujeto depende de la cantidad de enfermos bacilíferos en la comunidad, la duración de la contagiosidad de esos casos, de las interacciones con sus contactos, de factores medioambientales y de factores individuales del huésped.² Cada paciente bacilífero puede infectar entre 10 y 16 personas por año. En poblaciones con gran cantidad de enfermos infectantes, las mayores tasas de incidencia se observan en niños pequeños y adultos jóvenes. Por el contrario, cuando la cantidad de enfermos bacilíferos en la población es baja, la mayor incidencia se verifica en adultos mayores.⁴

El mayor riesgo de infección se encuentra entre los contactos próximos a la persona enferma de tuberculosis infectante, 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 afecta principalmente grupos cerrados: familias, cárceles, cuarteles, refugios, etc. Debido a la rápida inactivación del bacilo por los rayos ultravioleta, la posibilidad de contagio en espacios abiertos es baja.⁴

Una vez infectado, el riesgo de enfermarse del individuo depende de factores que alteren su respuesta inmune celular como la edad, el VIH, tratamientos que causan inmunodepresión, la desnutrición, la diabetes, el estrés, el tabaquismo, el alcoholismo, y otras condiciones que debiliten la inmunidad. La posibilidad de progresión hacia la enfermedad es mayor en los primeros dos años después de la infección.⁴

Existe una brecha importante entre el número estimado de personas enfermas de tuberculosis y los casos que se diagnostican, y entre el número de niños que deberían recibir tratamiento preventivo y los que realmente son tratados. Esta brecha es mayor en edades pediátricas que en adultos, principalmente en los menores de 5 años.⁶ Los niños pequeños, en especial los menores de 2 años tienen mayor riesgo de tuberculosis grave, diseminada o meníngea, con elevada morbimortalidad y secuelas a largo plazo.^{7,8} Los adolescentes, tienen mayor riesgo de tuberculosis pulmonar grave con baciloscopías positivas, lo que determina una alta transmisión de la enfermedad en su círculo comunitario. La demora o la falta de detección de la infección y de la enfermedad tuberculosa disminuye la posibilidad de curación, aumenta el riesgo de complicaciones, secuelas y mortalidad.⁹ Si se tiene en cuenta que, con un tratamiento oportuno y adecuado, la tuberculosis se cura, la tasa de mortalidad pasa a ser un indicador útil para evaluar los programas de control. Sin tratamiento, el 50% de los adultos enfermos de tuberculosis mueren dentro de los 2 años; de los sobrevivientes, el 25% pasa a la cronicidad y el 25% restante se cura espontáneamente.⁴

Según la información estadística elaborada por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Dr. Emilio Coni del Ministerio de Salud de la República Argentina (con base en los datos del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud registrados al 3/4/2023), en 2021 se notificaron 11884 casos nuevos de tuberculosis, 25,9 casos por cada 100000 habitantes; y, la distribución de estos casos entre las jurisdicciones fue desigual, con brechas de hasta 12 veces entre la provincia con mayor tasa: Salta; 44,9 por 100000, y la provincia con menor tasa, Neuquén; 3,9 por 100000.

La tendencia de la ocurrencia de tuberculosis en Argentina fue al aumento desde 2013, y los casos notificados en 2021 fueron 31,0% más altos que los notificados ese año: la tasa pasó de 21,5 por 100000 a 26,2 por 100000, un incremento de 21,9%. La tendencia al aumento fue interrumpida en 2020 con un descenso de 13,3%, coincidiendo con el inicio de la pandemia de COVID-19, un descenso similar o mayor fue reportado en la mayoría de los países. En 2021 se registró un aumento de 14,1%, que llevó la tasa a 25,9 por 100000, cifra 1,1% más baja que la de 2019.

En 2021, la tuberculosis continuó afectando más a los varones que a las mujeres (56,8% de los casos notificados) y a la población joven de 15 a 44 años (59,8% de los casos).

La ocurrencia de casos en la edad pediátrica refleja la transmisión actual de la enfermedad en Argentina. En 2021 se notificaron al Programa Nacional de Control de la Tuberculosis 790 casos nuevos en menores de 15 años (250 en menores de cinco años, 177 de 5 a 9 años y 363 de 10 a 14) y 1225 casos nuevos en adolescentes mayores. Estas cifras representaron una tasa de 7,1 por 100000 y 34,8 por 100000, respectivamente; tasas que, comparadas con la tasa general del país, fueron 3,6 veces más baja para menores de 15 años y 34,4% más alta para el grupo de 15 a 19 años. La distribución de los casos por jurisdicción también fue desigual (Gráficos 1 y 2).

La tendencia de la ocurrencia de tuberculosis en la edad pediátrica y en la adolescencia tuvo un comportamiento diferente en los últimos años. (Gráfico 3) En menores de 15 años, la notificación de casos tuvo un valor estable entre 2012 y 2019 (8,2 casos por cada 100000 habitantes, en promedio).

Gráfico 1. Casos de tuberculosis en menores de 15 años. Argentina. 2021.

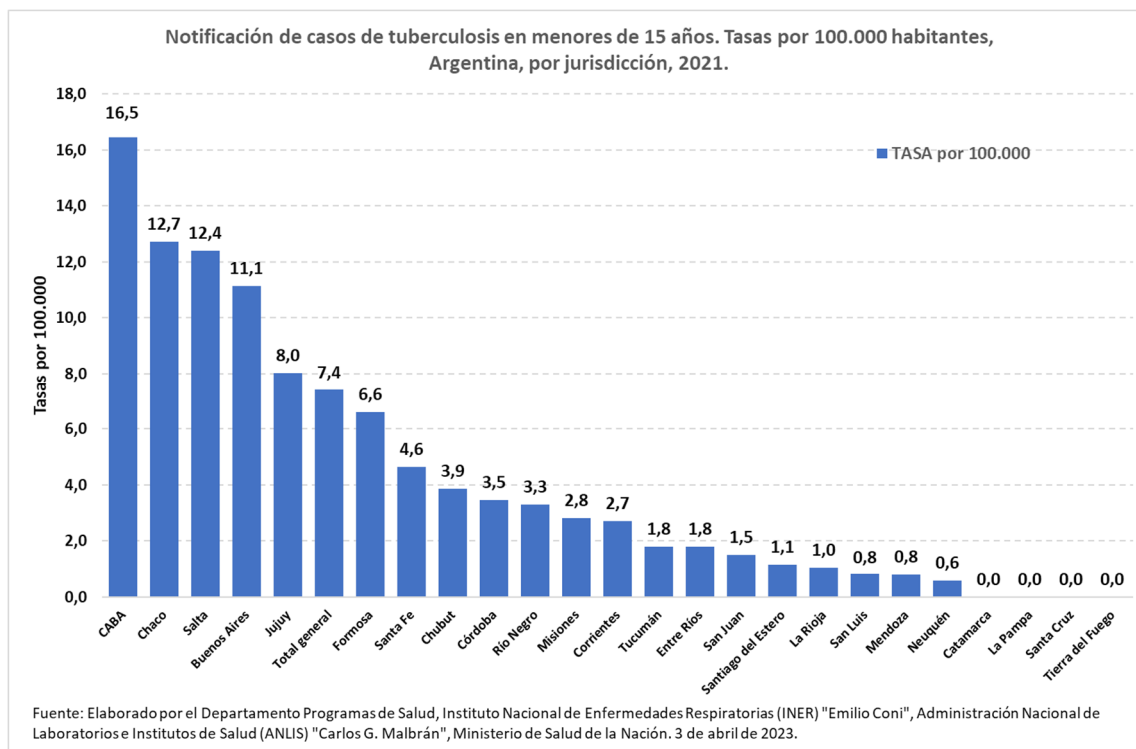


Gráfico 2. Casos de tuberculosis de 15 a 19 años. Argentina. 2021.

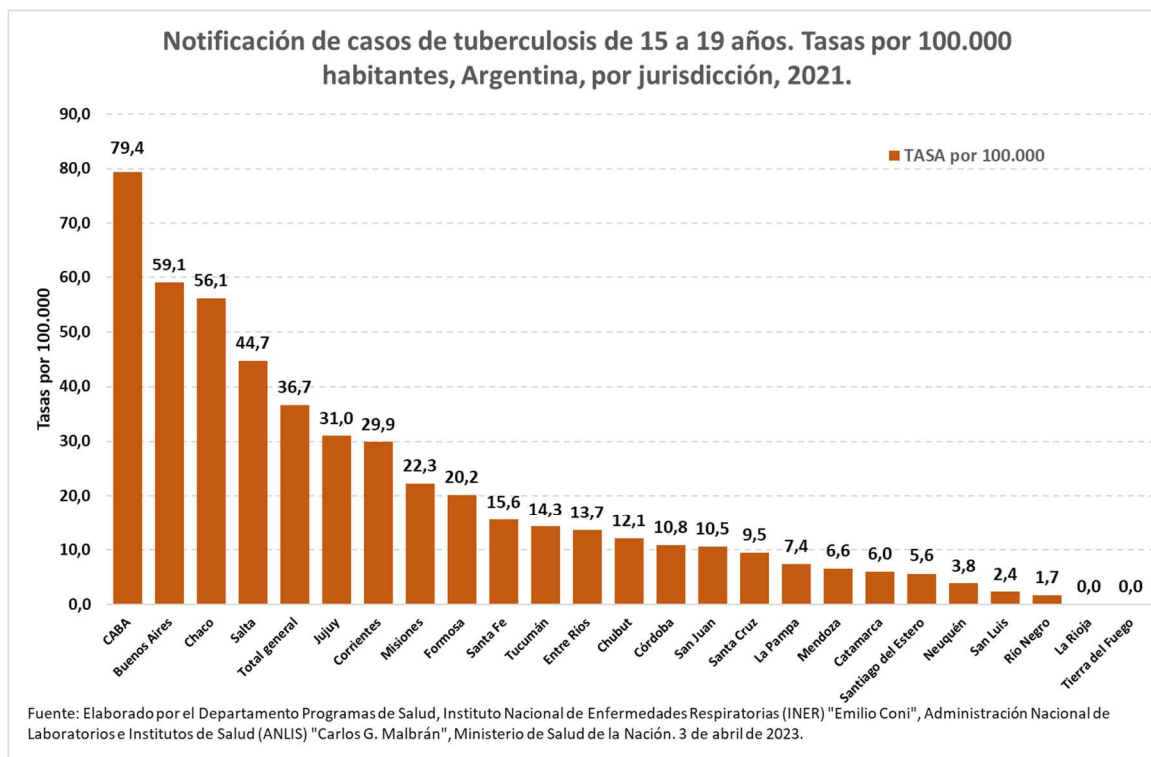
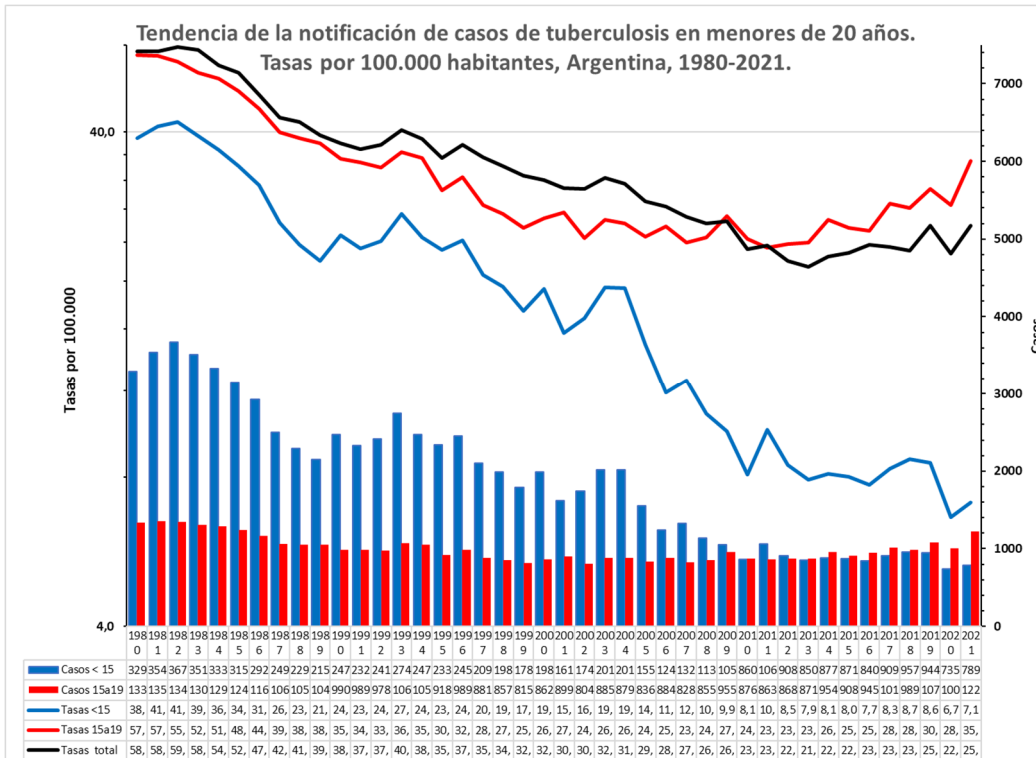


Gráfico 3. Tendencia de la notificación de casos de tuberculosis en menores de 20 años. Argentina 1980-2021.



Fuente: Elaborado por el Departamento Programas de Salud, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) "Emilio Coni", Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) "Carlos G. Malbrán", Ministerio de Salud de la Nación. 3 de abril de 2023.

En 2020, coincidiendo con el inicio de la pandemia, la notificación de casos se redujo, y la tasa de notificación fue 6,7 por 100000. Este descenso comenzó a revertirse en 2021, con un aumento de la tasa a 7,1 por 100000. En el grupo de 15 a 19 años, la tendencia de la tuberculosis fue al aumento desde 2011, y el número de casos notificados se incrementó 41,9% entre ese año y 2021 (23,4 por 100000 en 2011 y 35,0 por 100000 en 2021).

La tuberculosis también ocasiona muertes tanto pediátricas como adolescentes. La mortalidad por tuberculosis fue estable en todo el período 2009-2020 en ambos grupos; el promedio de muertes anuales fue 8,9 en menores de 15 años y 12,6 en el grupo de 15 a 19 años.

El "Plan de Trabajo para la Tuberculosis Infantil: hacia Cero Muertes", lanzado a nivel mundial,⁶ traza una ruta para poner fin a la tuberculosis en niños, niñas y adolescentes; crea conciencia sobre la necesidad urgente de abordar el tema con el compromiso de redoblar esfuerzos para evitar muertes por enfermedades que pueden prevenirse como la tuberculosis. Centrando la atención en la necesidad de afrontar el problema, desde el año 2014, la Sociedad Argentina de Pediatría y el

Ministerio de Salud de la Nación han asumido el compromiso de llevar adelante acciones tendientes a implementar esta iniciativa en Argentina.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA DE LA INFECCIÓN Y LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA

El agente etiológico de la tuberculosis es el *Mycobacterium tuberculosis* o bacilo de Koch. Se trata de un bacilo aerobio estricto, ácido-alcohol resistente, sin movilidad, de crecimiento lento y que se inactiva con rayos ultravioleta y temperaturas mayores de 60°C. Existen varias especies similares que integran el complejo *M. tuberculosis*: *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. caprae*, *M. canetti* y *M. pinnipedi*. Se aplica también el nombre de tuberculosis a la enfermedad causada por el *M. bovis*.⁴ El bacilo de Calmette-Guérin, contenido en la vacuna BCG, es un bacilo vivo atenuado derivado del *M. bovis*, y puede ocasionar una enfermedad indistinguible clínicamente de la tuberculosis en huéspedes inmunocomprometidos. Las especies del género *Mycobacterium* que no integran el complejo *M. tuberculosis* ni el *M. leprae* que pueden ser patógenos para el ser humano, son conocidas como “micobacterias no tuberculosas”, “micobacterias atípicas” o “micobacterias ambientales”, y las enfermedades que producen reciben el nombre de micobacteriosis.^{10,11}

La transmisión de la tuberculosis es fundamentalmente aérea, los bacilos ingresan al aparato respiratorio cuando una persona inhala los núcleos de gotitas de secreciones respiratorias que son expulsadas al medio ambiente por personas enfermas de tuberculosis pulmonar o laríngea al toser, escupir, estornudar o hablar. Los núcleos de gotitas que se aerosolizan, al perder su contenido en agua, son tan pequeños que pueden mantenerse en el aire en espacios cerrados durante largos períodos de tiempo.^{12,13} Otras vías de ingreso al organismo, menos frecuentes, son la vía transplacentaria, en los casos de tuberculosis congénita; la vía digestiva, por ingestión de leche no pasteurizada (*M. bovis*); la cutáneo-mucosa, en casos de inoculación accidental de material contaminado; y la inoculación vaccinal y diseminación sanguínea del bacilo BCG.^{4,10}

Luego del ingreso por la vía aérea, durante 2 a 12 semanas, el *M. tuberculosis* crece lentamente y se multiplica en el interior de los macrófagos alveolares.¹² El foco de infección en el parénquima pulmonar suele ser único, localizado en los sectores medios o inferiores del pulmón. En esta etapa algunos bacilos son transportados por la circulación linfática y pueden diseminarse a los vértices pulmonares y a otras partes del organismo, como cerebro, ganglios linfáticos, huesos, riñones, etc. (diseminación linfohematógena prealérgica). Este es el período de incubación biológica, que transcurre desde el contagio hasta que se inicia la reacción inmunológica específica.⁴

Una vez alcanzada la carga bacilar suficiente se desencadena la respuesta inmune celular. Las células T activadas y los macrófagos forman granulomas, con los bacilos localizados en el centro, que a menudo es necrótico. Esta respuesta inmune tiende a limitar la multiplicación y diseminación micobacteriana.

En la primoinfección tuberculosa, el complejo primario está compuesto por el foco parenquimatoso, la linfangitis y los ganglios linfáticos mediastinales. La lesión parenquimatosa puede localizarse en

cualquier parte del territorio pulmonar; es más frecuente en la periferia y en el pulmón derecho. Su tamaño es variable, incluso puede no ser detectable por radiología; sin embargo, si la necrosis fue suficientemente intensa, puede dejar una calcificación.⁴

En la mayoría de los casos, este proceso de infección tuberculosa es controlado por la inmunidad mediada por células, aunque puede quedar un pequeño número de bacilos viables, en estado latente, dentro del granuloma. No se considera a estos individuos enfermos, pero están en riesgo de enfermarse si no se les administra tratamiento preventivo de la tuberculosis (quimioprofilaxis).⁴

La infección tuberculosa (también conocida como tuberculosis latente) se caracteriza por la ausencia de signos y síntomas de tuberculosis, y se la reconoce por la respuesta positiva a la tuberculina y otras pruebas diagnósticas de infección tuberculosa.¹⁴

Alrededor del 10% de los adultos infectados, con inmunidad normal, desarrollará una tuberculosis activa a lo largo de su vida; la mitad de ellos, en los dos primeros años luego de la infección. El riesgo de enfermarse varía con la edad: es mayor en lactantes (40%-50%) y niños menores de 5 años (15%-25%), desciende entre los 5 y los 10 años, y aumenta nuevamente en adolescentes.⁴

Cuando la respuesta del huésped frente a la infección resulta insuficiente, surge la enfermedad, puesta de manifiesto por la aparición de síntomas y signos.⁴ Se relaciona con factores como el número y virulencia de los bacilos y situaciones que alteren la respuesta inmune, por ejemplo, el riesgo de progresar a enfermedad es mayor y con formas clínicas más graves en personas con infección por el VIH y en los menores de 2 años.¹²

La enfermedad tuberculosa puede desarrollarse a continuación de la primoinfección (tuberculosis primaria) por el fracaso de los mecanismos inmunológicos en controlar la multiplicación de las micobacterias. Es la forma más frecuente en niños y habitualmente se caracteriza por presentar agrandamiento de los ganglios linfáticos mediastinales, con formas pulmonares intratorácicas cerradas y paucibacilares, pero en algunos casos puede manifestarse como una forma grave de tuberculosis, diseminada, miliar y/o meníngea.^{4,7}

Si se analiza la distribución de casos de tuberculosis en la población general, el mayor número de enfermos se registran varios años después de la primoinfección, durante el transcurso de la vida del infectado (tuberculosis extraprimaria) por reactivación endógena de bacilos en estado latente, o por reinfección exógena ante un nuevo contacto con una persona enferma de tuberculosis. Es una forma de presentación frecuentemente cavitaria, que facilita la transmisión de la tuberculosis en la comunidad porque suelen ser infectantes. Esta forma clínica, también llamada tuberculosis tipo adulto, puede observarse en niños de segunda infancia y adolescentes.⁴

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de tuberculosis en pediatría se fundamenta en una combinación de elementos:

- Contacto con una persona enferma de tuberculosis.
- Signos y síntomas compatibles con tuberculosis.

- Radiografía de tórax.
- Pruebas de infección tuberculosa.
- Examen bacteriológico.
- Otros exámenes complementarios según localización.
- Prueba de VIH.

El diagnóstico de tuberculosis se confirma con el hallazgo del bacilo tuberculoso en secreciones, líquidos o tejidos del sitio afectado. La mayoría de los niños pequeños con tuberculosis tienen enfermedad paucibacilar (pocos bacilos en las lesiones), en consecuencia, las pruebas de diagnóstico microbiológico que detectan los bacilos no son tan sensibles en los niños pequeños como en adolescentes y adultos enfermos, por lo que es necesario tener un alto índice de sospecha y enfatizar en la búsqueda de todos los elementos de diagnóstico.^{4,7,15}

- **Historia clínica detallada.**

Contacto con una persona enferma de tuberculosis: Es un antecedente de gran ayuda para el diagnóstico en pediatría. Si este dato no surge durante la anamnesis, se debe buscar la fuente de contagio entre los adultos que los cuidan, hermanos mayores, u otras personas cercanas, familiares, amigos o vecinos, que presenten signos o síntomas compatibles con tuberculosis, ya que puede tratarse de alguien que aún no ha sido diagnosticado.^{4,7}

La proximidad y el tiempo de exposición a un enfermo con baciloscopías positivas y/o tuberculosis pulmonar cavitaria son factores muy importantes para la sospecha diagnóstica de tuberculosis.^{2,7} En los lactantes o preescolares la posibilidad de encontrar el caso infectante en el núcleo intradomiciliario es más probable; sin embargo, no se debe desestimar otras fuentes de contagio con quienes hayan tenido contacto frecuente. En los niños mayores o adolescentes el caso fuente puede estar en su red social fuera del grupo conviviente, como vecinos, escuelas, clubes, comedores comunitarios, etc.^{4,7,16}

En la mayoría de los casos la tuberculosis se detecta dentro de los 2 años luego de la exposición, especialmente en los 12 meses siguientes al contacto.⁷ Pero algunas formas de tuberculosis extrapulmonar como la renal u osteoarticular, pueden manifestarse en un mayor período de tiempo.¹⁷

Una vez que se ha identificado al caso fuente, se debe interrogar acerca del lugar de atención, los estudios bacteriológicos realizados (tuberculosis sensible o fármacorresistente), los tratamientos (medicamentos, duración, adherencia, retratamientos), coinfección con VIH, y otras comorbilidades.⁴

Antecedentes personales del paciente: Se debe interrogar sobre la vacunación con BCG, fecha de aplicación, evolución del nódulo (el desarrollo de un nódulo precoz indica una posible exposición al bacilo en la comunidad antes de la administración de la vacuna), complicaciones (sospecha de inmunodeficiencias ante eventos adversos severos) y la presencia de cicatriz o constancia en la credencial de vacunación. La correcta vacunación con BCG aumenta la protección contra la tuberculosis, pero no descarta la posibilidad de desarrollar la enfermedad.⁴

Interrogar sobre pruebas tuberculínicas previas, en busca de infección no tratada o viraje tuberculínico. Si recibió tratamientos antituberculosos o quimioprofilaxis previos, se debe determinar la fecha, los fármacos empleados, la duración, intolerancias o interrupciones.⁴

Preguntar sobre factores de riesgo de inmunodepresión que pueden suprimir la respuesta a pruebas diagnósticas de infección como la PPD, o dar formas atípicas de presentación de la enfermedad. Por ejemplo, VIH, inmunodeficiencias congénitas, desnutrición, enfermedades hematooncológicas, reumatológicas, diabetes, tratamiento prolongado con corticoides, inmunomoduladores o inmunosupresores, enfermedad reciente como sarampión, varicela o coqueluche.^{4,7}

En niños y adolescentes con enfermedades previas del aparato respiratorio indagar sobre el agravamiento de los síntomas preexistentes, su respuesta al tratamiento, y estudios de imágenes realizados anteriormente.

Signos y síntomas compatibles con tuberculosis: En general, la mayoría de los casos pediátricos de tuberculosis pulmonar inicialmente están asintomáticos o tienen pocos síntomas.^{4,7}

Las características clínicas más frecuentes son:

- Tos, especialmente si es persistente.
- Fiebre prolongada con o sin sudoración nocturna.
- Falta de apetito o anorexia.
- Pérdida de peso o falta de progreso.
- Cansancio o falta de actividad.

Estos síntomas suelen persistir durante más de dos semanas sin mejorar con los tratamientos habituales para los diagnósticos diferenciales más comunes (antibióticos, broncodilatadores, dieta con adecuado aporte calórico).⁴

El eritema nodoso o la conjuntivitis flictenular pueden presentarse en algunos pacientes con tuberculosis como manifestaciones de hipersensibilidad a las proteínas del bacilo de Koch.

Los lactantes y los niños pequeños tienen más probabilidades de presentar pérdida o progreso inadecuado de peso. Se debe controlar y registrar el peso y compararlo con el peso anterior en los últimos 3 meses, y detectar si hay un retraso en el crecimiento o un retraso en el desarrollo.⁷ Otros síntomas, como fiebre o febrícula, decaimiento y síntomas respiratorios dependen de la localización y gravedad de la lesión tuberculosa. El agrandamiento de los ganglios mediastínicos puede dar signos y síntomas de compresión de la vía aérea, como tos y sibilancias.⁴ En otros casos la tuberculosis pulmonar se manifiesta como neumonía o atelectasia persistente; y en lactantes, pacientes inmunocomprometidos o desnutridos puede presentarse como una neumonía aguda grave.⁷

Los niños mayores y adolescentes suelen presentar síntomas similares a los del adulto, con el clásico síndrome de impregnación con tos, astenia, anorexia, sudoración nocturna, pérdida de peso y febrícula, semiología de cavitación a nivel pulmonar y expectoración hemoptoica o hemóptisis. Sin embargo, algunos pacientes llegan a la consulta con escasa sintomatología, como tos crónica o

adelgazamiento. Sus lesiones pulmonares generalmente son abiertas a la vía aérea con baciloscopías de esputo positivas y alta transmisión de la tuberculosis en la comunidad.^{4,18}

En muchos casos, la tuberculosis se presenta con signosintomatología de afectación de otros sitios, como dolor torácico (pleural, pericárdico), inflamación de ganglios linfáticos cervicales, dolor o distensión abdominal (peritoneal, intestinal), deformidad de la columna vertebral (Mal de Pott), síndrome meníngeo, u otras localizaciones extrapulmonares.⁷

- **Diagnóstico por imágenes**

Radiografía de tórax: Es una herramienta importante en el diagnóstico de tuberculosis, pero no debe ser interpretada aisladamente, sino en el contexto de la historia clínica del paciente.

La tuberculosis pulmonar en niños pequeños se confirma microbiológicamente solo en 10-30% de los casos, por esa razón, la mayoría se diagnostica clínicamente y la radiografía de tórax se usa para respaldar la toma de decisiones.^{1,19,20}

Se debe obtener radiografía de tórax en proyección anteroposterior y lateral en los menores de 5 años, y radiografía posteroanterior en los mayores de esa edad y adolescentes (la placa de perfil puede solicitarse si el frente genera dudas diagnósticas). Es importante valorar la calidad técnica de la radiografía (rotación, penetración, inspiración) y saber reconocer las estructuras normales (timo, arteria pulmonar) para interpretar las imágenes correctamente.^{1,19}

Los hallazgos radiológicos en niños con tuberculosis pulmonar generalmente son inespecíficos, pero algunas anomalías son sugestivas de esta enfermedad:¹

- Ganglios linfáticos perihiliares o paratraqueales agrandados.
- Opacificación alveolar densa en un paciente que no está gravemente enfermo.
- Patrón micronodulillar de opacificación (miliar).
- Cavitación.
- Derrame pleural o pericárdico sin grave compromiso del estado general.

La tuberculosis no es una enfermedad estática y su progresión se correlaciona con la evolución de las características de las imágenes, en consecuencia, los hallazgos radiológicos varían en la medida en que se retrasa el diagnóstico y la enfermedad pulmonar se hace más extensa y complicada.¹⁹

En la tuberculosis pulmonar primaria, se observan, con frecuencia, adenopatías intratorácicas, sobre todo, de los grupos mediastínicos anteriores, peritraqueales e hiliares. Estas pueden ser muy ostensibles o apenas detectables. La proyección radiográfica de perfil es sumamente útil para evaluar este compromiso.⁴

La tuberculosis linfoganglionar intratorácica complicada consiste en el agravamiento de las lesiones por la enfermedad en los ganglios mediastínicos, que aumentan de tamaño y pueden producir compresión o desviación de las vías aéreas, obstrucción total con colapso del parénquima pulmonar, observándose atelectasia lobar o segmentaria, u obstrucción parcial con efecto valvular e hiperinsuflación.^{4,19} Ocasionalmente puede producirse fistulización de las adenopatías a la vía aérea, con diseminación intracanalicular, y presencia de opacidades en diferentes áreas del mismo pulmón

o del contralateral; y menos frecuentemente, fistulización hacia el mediastino, esófago o pericardio con imágenes de compromiso de estas estructuras a nivel radiológico.¹⁰

Con la progresión y empeoramiento de la lesión tuberculosa a nivel del parénquima pulmonar, puede observarse imagen de consolidación (neumonía) con derrame pleural o sin él, masa pulmonar o neumonía expansiva, diseminación intrabronquial y múltiples imágenes de consolidación (bronconeumonía) con o sin cavitación, o el patrón micronodulillar de diseminación hematógena (tuberculosis miliar).^{4,19}

La enfermedad pulmonar tipo adulto que suele observarse en niños mayores y adolescentes se caracteriza por presentar lesiones que predominan en los lóbulos superiores con tendencia a la formación de cavidades (tuberculosis cavitaria) y diseminación por el árbol bronquial hacia los campos inferiores (bronconeumonía).^{4,19} Estas lesiones suelen curar con fibrosis que por lo general resulta en el desarrollo de una cicatriz con pérdida de volumen del parénquima pulmonar, bronquiectasias, cavitación y en ocasiones calcificación.^{4,19,21}

Se han desarrollado sistemas informáticos para interpretar las radiografías digitales en el estudio de la enfermedad tuberculosa en personas mayores de 15 años: detección asistida por computadora, pero aún no están disponibles en nuestro medio. Los datos sobre el empleo de estos programas en población pediátrica son limitados.⁷

Se pueden ver ejemplos de las lesiones radiológicas en las imágenes 1 a 10.^{19,22}

Imagen 1. Tuberculosis pulmonar: Complejo primario.

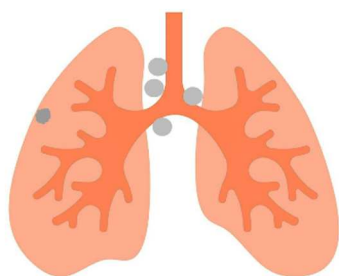


Imagen 2. Tuberculosis pulmonar primaria (linfoganglionar intratorácica).

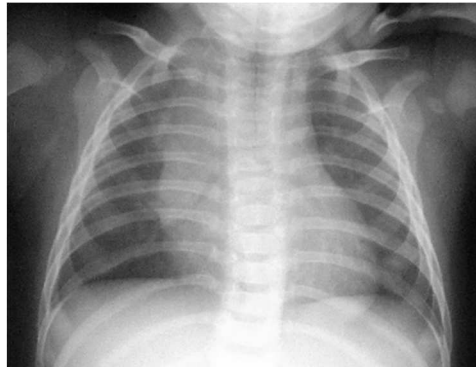
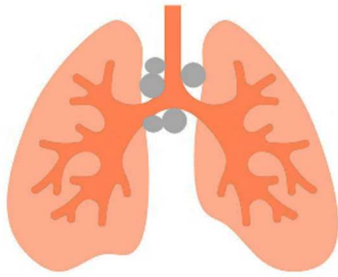


Imagen 3. Tuberculosis pulmonar primaria sin complicaciones.

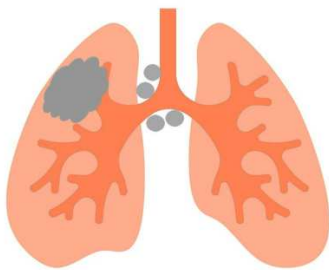


Imagen 4. Tuberculosis pulmonar primaria con derrame pleural no complicado.

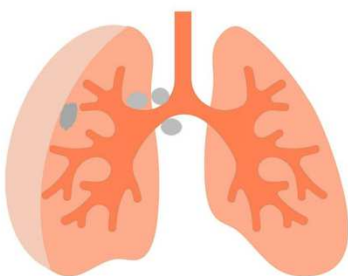


Imagen 5. Tuberculosis pulmonar primaria con compresión de vía aérea y colapso del parénquima (atelectasia).

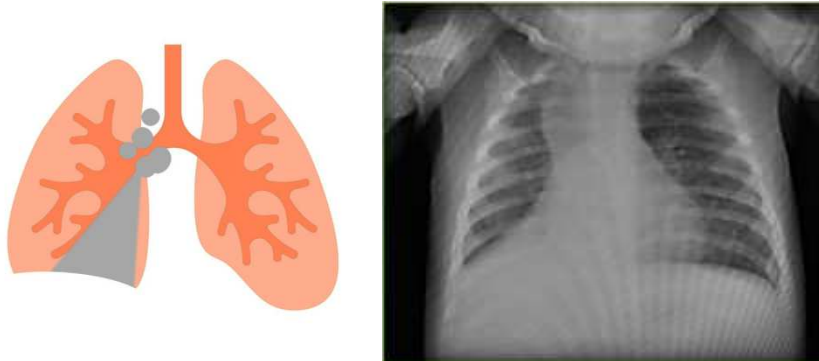


Imagen 6. Tuberculosis pulmonar primaria con compresión de vía aérea e insuflación del parénquima.

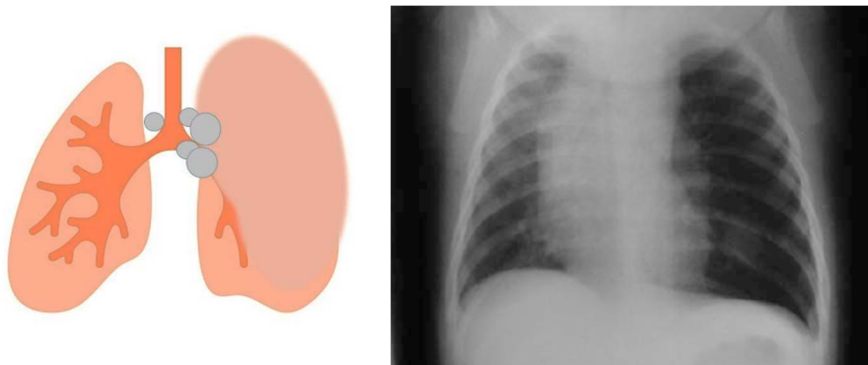


Imagen 7. Tuberculosis pulmonar primaria con consolidación lobar expansiva.

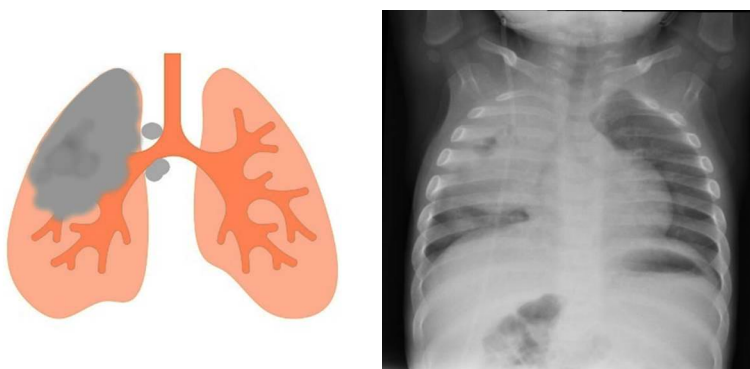


Imagen 8. Tuberculosis pulmonar primaria con diseminación bronquial multifocal.

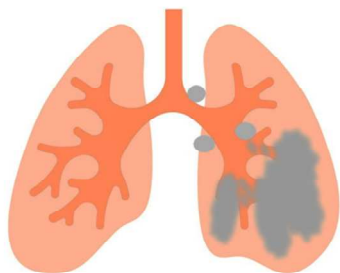


Imagen 9. Tuberculosis pulmonar primaria con diseminación hematológica (miliar).

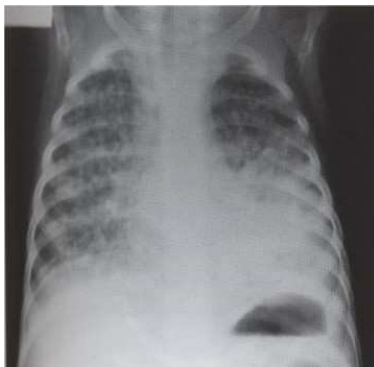
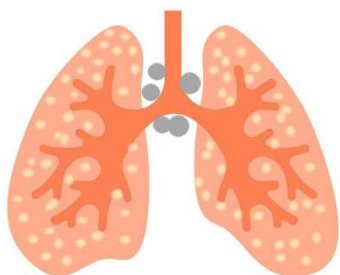
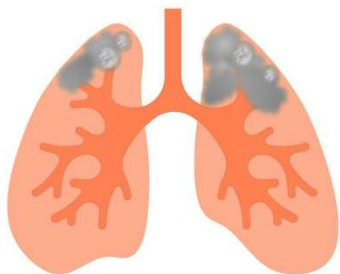


Imagen 10. Tuberculosis pulmonar multifocal bilateral con cavitación (tipo adulto).



Tomografía axial computada: La radiografía de tórax de frente y perfil es suficiente para realizar el diagnóstico en la mayoría de los casos de tuberculosis pulmonar.

Aunque la tomografía tiene una sensibilidad superior en comparación con la radiografía, la dosis de radiación estimada para una tomografía computarizada de tórax, para pacientes de 5 a 15 años está entre 0,91 y 1,96 mSv. Por el contrario, la dosis de radiación de una radiografía es de aproximadamente 0,01 mSv, si se realiza en equipos de nueva generación.²³ Por lo tanto, se sugiere que la tomografía se reserve para pacientes sintomáticos con radiología dudosa o no concluyente.^{4,22} La tomografía puede ser de utilidad para evaluar la extensión de la enfermedad pulmonar posterior a la tuberculosis si hay síntomas o signos respiratorios crónicos o recurrentes y anomalías radiológicas, o para excluir otro diagnóstico, incluida la posible tuberculosis fármacorresistente. En tales casos, si no se realizó una tomografía en el momento del diagnóstico, debe considerarse durante o al final del tratamiento.^{1,20,21}

En localizaciones extrapulmonares de tuberculosis la tomografía es útil para evaluar lesiones y complicaciones, por ejemplo, hidrocefalia o tuberculomas en pacientes con compromiso del sistema nervioso central (SNC).¹ Si bien, en muchos de estos casos la resonancia magnética aporta mejores imágenes y más información que la tomografía, en muchos lugares no se dispone de este equipamiento, y la tomografía de alta resolución con o sin contraste puede ser una opción válida.²²

Ecografía: La ecografía de tórax permite una evaluación en tiempo real de la patología sin el uso de radiación ionizante. Un operador entrenado puede identificar linfadenopatías mediastínicas, consolidación o derrame pleural en pacientes con tuberculosis intratorácica.^{20,23}

Es un método no invasivo, muy útil para el estudio de serosas (pleura, pericardio, peritoneo), del compromiso ganglionar periférico (linfadenitis cervical), abdominal (intestinal, hepático, esplénico, ganglionar), genitourinario o renal.^{22,23,24}

- **Pruebas de infección tuberculosa**

La infección tuberculosa es el estado de respuesta inmunitaria persistente a la estimulación por antígenos de *M. tuberculosis* sin evidencia de enfermedad tuberculosa clínicamente manifiesta. No existe una prueba de referencia para la identificación directa de la infección por *M. tuberculosis* en humanos.^{1,2,25}

Los métodos actualmente disponibles son:

Prueba tuberculínica: consiste en la inyección intradérmica de una combinación de antígenos micobacterianos (derivado proteico purificado) que provocan una respuesta inmunitaria (hipersensibilidad de tipo retardado), representada por una induración, que puede medirse en milímetros.¹

Ensayo de liberación de interferón-gamma (IGRA, por su denominación en inglés: Interferon-gamma release assay): es un análisis de sangre que se usa para detectar la infección por *M. tuberculosis* al medir la respuesta inmunitaria mediada por interferón-gamma.¹

Nuevas pruebas cutáneas basadas en antígenos específicos del *M. tuberculosis*: similares a la prueba tuberculínica, consisten en una inyección intradérmica de antígeno utilizando el método de Mantoux, se mide la induración en milímetros después de 48 a 72 horas.²⁶

- **Prueba tuberculínica**

-Solo evidencia el contacto previo del individuo con el bacilo. Es utilizada para:

- Diagnosticar infección tuberculosa en un individuo.
- Como elemento auxiliar en el diagnóstico de tuberculosis.
- Determinar la prevalencia o incidencia de la infección tuberculosa en una población (esto no es aplicable en Argentina dada la amplia cobertura con BCG).⁴

-Dosis: La dosis estandarizada recomendada por la OMS es 2 UT de derivado proteico purificado (PPD) en 0,1 ml. de solución. Los viales deben almacenarse entre 2 y 8 °C, sin exposición a la luz solar directa.^{1,4}

-Técnica de aplicación: La aplicación se realiza mediante una inyección intradérmica (técnica de Mantoux). La zona apropiada para la aplicación es la cara ventral del antebrazo, en la unión del tercio proximal con los dos tercios distales.^{4,7}

-Lectura de la prueba: Se debe leer entre las 48 y las 72 horas de aplicada. La lectura se limita a la induración (pápula); no se debe tener en cuenta la zona de enrojecimiento o eritema. Medir su diámetro (transversal en relación con el eje del antebrazo) e informar en milímetros. Si no hay induración, informar “cero”; de lo contrario, registrar el tamaño exacto de la induración en milímetros. No se debe informar como “positivo o negativo”.^{1,4}

Si al realizar la lectura se observan vesículas, ampollas, ulceración o necrosis, en el sitio de aplicación de la prueba, se debe registrar en el informe, porque estas lesiones manifiestan una sensibilidad especial a la tuberculina (PPD flictenular), y serán interpretadas como una respuesta positiva independientemente del tamaño de la induración.^{1,4}

-Interpretación de los resultados (Tabla 1): Los resultados de la prueba tuberculínica se interpretan cuidadosamente teniendo en cuenta los factores de riesgo individuales de cada persona antes de determinar si la respuesta es positiva o negativa.¹

Conversión o viraje tuberculínico: es la situación en la que un sujeto con una prueba tuberculínica negativa se convierte en tuberculínico positivo al aplicar una segunda PPD con más de 5 semanas de intervalo entre ambas. Si el viraje tuberculínico se detecta en un plazo inferior a 2 años, se estima que esto representa una infección reciente por *M. tuberculosis*.^{1,12}

Hasta el momento, en nuestro medio, la PPD sigue siendo la prueba más utilizada para el diagnóstico de infección tuberculosa en pediatría.

Una prueba negativa no descarta infección o enfermedad tuberculosa. Un resultado negativo puede indicar ausencia de infección o que se ha contraído la infección por *M. tuberculosis* recientemente y no ha transcurrido suficiente tiempo para que se desarrolle la respuesta inmune a la prueba cutánea.

Las personas con compromiso de la respuesta inmune también pueden mostrar resultados negativos en la prueba tuberculínica.^{1,12,25}

Tabla 1 Interpretación de la Prueba tuberculínica: situaciones en las que se considera los diferentes tamaños de induración indicativos de infección tuberculosa.^{1,2,7,25}

Se considera POSITIVA una induración ≥ 5 mm en:

- Contacto reciente con una persona enferma de tuberculosis bacilífera.
- Infectados con VIH.
- Niños con desnutrición grave.
- Receptores de trasplante de órganos.
- Personas con enfermedades o tratamientos que causan inmunodepresión (ciclofosfamida, metotrexato, anti TNF, corticoterapia a dosis inmunosupresora durante un mes o más).
- Personas con cambios fibróticos o calcificaciones en la radiografía de tórax, indicativos de tuberculosis previa no tratada.

Se considera POSITIVA una induración ≥ 10 mm en:

- Niños o adolescentes expuestos a tuberculosis, o provenientes de lugares de riesgo de exposición a tuberculosis.
- Inmigrantes recientes (en los primeros cinco años) de países con alta prevalencia de tuberculosis.
- Consumidores de drogas inyectables.
- Residentes y empleados de establecimientos colectivos de alto riesgo (prisiones, hospitales y establecimientos de salud, refugios, etc.)
- Personal del laboratorio de micobacteriología.
- Personas con afecciones clínicas que las ponen en riesgo alto (como diabetes).

Las causas que pueden dar resultados “falsos negativos” o “falsos positivos” de la prueba tuberculínica, se detallan en la Tabla 2.^{1,4,26}

Dado que las pruebas disponibles en la actualidad no se hacen negativas después de un ciclo completo de tratamiento, estas no pueden usarse para evaluar los criterios de aptitud para realizar un nuevo tratamiento si ocurre una nueva exposición o reinfección tuberculosa.²⁵

Tabla 2. Resultados “falsos negativos o falsos positivos” de la PPD.

Falsos-negativos	Falsos-positivos
<ul style="list-style-type: none"> • Incorrecto almacenamiento. • Incorrecta administración, lectura o interpretación de la prueba. • Infección tuberculosa reciente (dentro de las 8 a 10 semanas desde la exposición). • Formas graves de tuberculosis. • Personas que viven con VIH. • Coexistencia de enfermedades virales (sarampión, varicela, Epstein-Barr) o bacterianas (Bordetella pertussis). • Vacunación reciente (6 semanas) con vacunas a virus vivos. • Desnutrición grave, hipoproteinemia, deshidratación. • Depleción del complemento. • Tratamientos inmunosupresores. • Recién nacido. • Inmunodeficiencias primarias. • Enfermedades linfoproliferativas (linfomas, leucemias, sarcoidosis). 	<ul style="list-style-type: none"> • Aplicación incorrecta. • Error de lectura. • Reacción cruzada con otras micobacterias. • Vacunación con BCG previa. (En niños o adolescentes vacunados con BCG durante el período neonatal, no se debe atribuir una PPD positiva a la vacunación si han estado en contacto con un enfermo de tuberculosis o se sospecha enfermedad tuberculosa).

• **Ensayos de liberación de interferón-gamma (IGRA)**

Son métodos de diagnóstico serológico basados en la medición de la cantidad de interferón gamma liberado in vitro por linfocitos T sensibilizados cuando se ponen en contacto con antígenos de *M. tuberculosis* (QuantiFERON-TB Gold in-tube®) o el número de linfocitos T productores de interferón gamma (T-SPOT.TB®).^{4,25}

Requieren una extracción de sangre, procesamiento de la muestra, incubación y lectura del enzimoimmunoanálisis de adsorción en fase sólida (ELISA). Las muestras sanguíneas frescas se mezclan con los antígenos y los testigos y deben procesarse en 8-30 horas después de la obtención, mientras los leucocitos son viables, por lo que se necesita un mecanismo eficiente de transporte de las muestras.²⁵

Miden la respuesta inmune a antígenos específicos del *M. tuberculosis*, por lo que la vacunación con BCG previa no produce falsos resultados positivos (puede dar reacciones cruzadas con *M. kansasii*, *M. szulgai* y *M. marinum*). Al igual que la prueba tuberculínica, un resultado de IGRA positivo no diferencia la infección de la enfermedad tuberculosa, y un resultado negativo tampoco la descarta.⁴ Según disponibilidad, tanto los IGRA como la PPD pueden ser utilizadas como pruebas para el diagnóstico de infección tuberculosa.¹

- **Nuevas pruebas cutáneas basadas en antígenos específicos del *M. tuberculosis***

Estas pruebas se basan en una respuesta inmune celular a los antígenos específicos de *M. tuberculosis*. Utilizan la inyección intradérmica de antígenos ESAT-6 y CFP-10 y estimulan la liberación de interferón gamma por parte de las células T. Cuando se administran en personas con infección tuberculosa, estas pruebas inducen una reacción cutánea específica, que es una manifestación de hipersensibilidad de tipo retardado. La respuesta se mide después de 48 a 72 horas como induración en milímetros. Las recientemente evaluadas por la OMS son: Diaskintest, Cy-Tb, C-TST.²⁶ Actualmente no están disponibles en Argentina.

En la Tabla 3 se compara las ventajas y limitaciones de las pruebas de infección tuberculosa: PPD, IGRA y las nuevas pruebas cutáneas.

- **Prueba de VIH**

El diagnóstico de tuberculosis en personas infectadas con el VIH suele ser más difícil, debido a la superposición de síntomas con infecciones y afecciones asociadas al VIH y a la interpretación de los exámenes complementarios. Se debe ofrecer la prueba rutinaria del VIH en todos los casos con presunción de infección o enfermedad tuberculosa. La detección temprana y precisa de la infección por el VIH es importante para apoyar el manejo integrado de ambas enfermedades.¹

Tabla 3. Ventajas y limitaciones de las pruebas de infección tuberculosa.^{2,26}

	PPD	IGRA	Nuevas pruebas cutáneas
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> •Requiere menos recursos en comparación con los IGRA. •No precisa ninguna preparación de laboratorio. •Mejor conocida por los profesionales. •Menor costo. 	<ul style="list-style-type: none"> •Requiere una sola visita. •El resultado está disponible en 24 hs. •Los resultados no se ven afectados por la vacunación previa con BCG. 	<ul style="list-style-type: none"> •Precisión similar a la de los IGRA (incluida la especificidad en individuos vacunados con BCG) y mayor que la de la PPD. •Podría ser un ahorro de costos.
Desventajas	<ul style="list-style-type: none"> •Menor especificidad en vacunación BCG reciente, inmunosuprimidos y personas infectadas con micobacterias no tuberculosas. •Requiere dos visitas y solo es válido si los resultados se leen dentro del marco de tiempo sugerido. •Inexactitudes y sesgos posibles en la lectura. •Requiere cadena de frío. 	<ul style="list-style-type: none"> •Son más caras y requieren instalaciones especializadas y personal capacitado. •Probabilidad de resultados negativos falsos en afecciones que cursan con disminución de la respuesta inmunitaria, variabilidad técnica u operativa. 	<ul style="list-style-type: none"> •Evidencia limitada. •Requiere cadena de frío. •Medición del tamaño de la reacción e interpretación aún no estandarizada. •Disponibilidad en el mercado mundial limitada.

DIAGNÓSTICO BACTERIOLÓGICO

El diagnóstico de certeza de tuberculosis se realiza mediante el hallazgo del *M. tuberculosis* en el órgano afectado. Las técnicas microbiológicas que permiten la detección del bacilo pueden ser agrupadas en aquellas que se basan en su observación luego de una coloración: examen directo, las que detectan su ADN: ensayos de biología molecular, y las que se fundamentan en su multiplicación in vitro: cultivo.

En edades pediátricas estas técnicas se enfrentan con dos grandes desafíos, la escasa cantidad de bacilos en las lesiones y el acceso a muestras de calidad, principalmente secreciones respiratorias en niños que no pueden expectorar. Esto sumado a la dificultad en el acceso a pruebas diagnósticas sensibles en el punto de atención, genera que los rendimientos de los distintos métodos diagnósticos sean menores que los observados en adultos, requiriendo de un gran esfuerzo para poder obtener los mejores resultados posibles, recordando siempre que un resultado negativo no debe ser utilizado para descartar la enfermedad.

- **Obtención de muestras**

Tuberculosis pulmonar: El acceso a muestras respiratorias representativas y de calidad es complejo, debido a que los pacientes muchas veces no pueden expectorar, lo hacen de forma deficiente o debido a que la forma de presentación de la enfermedad se caracteriza por no presentar secreciones. En estos casos podemos recurrir a muestras alternativas al esputo que pueden contener aquellos bacilos que fueron expectorados desde el pulmón, ya sea por arrastre (aspirado nasofaríngeo) o porque fueron deglutidos (lavado gástrico y materia fecal).

Esputo: Es la muestra de elección. Recolectar en un frasco estéril, transparente, de plástico y con cierre hermético, preferentemente por la mañana. Se debe obtener entre 3 y 4 ml de muestra para poder realizar examen directo, cultivo y biología molecular. Remitir la muestra lo antes posible, pudiendo conservarse hasta 7 días en la heladera al abrigo de la luz.²⁷ Se aconseja realizar examen seriado, obteniendo entre 2 a 3 muestras en días sucesivos para mejorar el rendimiento diagnóstico.⁴

Esputo inducido: Reservado para pacientes que no pueden expectorar. Su obtención implica un riesgo elevado para el personal que asiste al paciente debido a la generación de aerosoles, requiriendo para su extracción de una sala con buena ventilación y el uso en todo momento de barbijos N95. Consiste en fluidificar las secreciones mediante nebulización con solución salina hipertónica, administrando previamente un broncodilatador (salbutamol) para disminuir el riesgo de sibilancias. En pacientes que no saben expectorar se pueden succionar las secreciones con un aspirador manual o mecánico.²⁷ Las muestras obtenidas por esta metodología son más fluidas, por lo cual siempre se debe aclarar que se remite “esputo inducido”.

Contenido gástrico: En niños que no saben expectorar se puede buscar los bacilos presentes en las secreciones respiratorias que fueron deglutidas y se encuentran en el contenido gástrico. Se debe recolectar en un frasco estéril, transparente, de plástico y con cierre hermético.²⁷ Realizar

preferentemente por la mañana, con 3 o 4 horas de ayuno. Para su recolección, introducir una sonda nasogástrica estéril y aspirar el contenido gástrico (por lo general, de 5 a 10 ml). Si no se obtiene material, instilar de 10 a 30 ml de agua destilada y aspirar nuevamente. Neutralizar en el momento de la extracción con 3 ml de bicarbonato de sodio 1 M ó 100 mg de carbonato de calcio cada 100 ml de lavado gástrico. La sonda nasogástrica no debe dejarse colocada durante los días que dure la recolección del seriado: es necesario colocar una sonda cada vez que se tome la muestra. La muestra obtenida y neutralizada debe ser procesada lo antes posible, dado que la demora en el procesamiento determina una pérdida de viabilidad del bacilo y un menor rendimiento del cultivo. Un resultado positivo por examen directo debe confirmarse siempre por cultivo o biología molecular, identificando a nivel de grupo (Complejo *M. tuberculosis*). El rendimiento de este tipo de muestra depende de factores como la presencia de secreciones respiratorias de calidad en el estómago, la capacitación y pericia de las personas encargadas de la obtención, el cuidado de las condiciones de conservación de la muestra (neutralización y refrigeración) y el rápido procesamiento en el laboratorio.²⁷

Aspirado traqueal: Es una opción válida en pacientes traqueostomizados y en pacientes en asistencia respiratoria mecánica, en los que no se puede obtener esputo. En estos últimos, tener en cuenta que el flujo fisiológico de secreciones respiratorias está alterado por la intubación y la ventilación mecánica, con lo que éstas no llegarán a la faringe para ser deglutidas y, en consecuencia, no se encontrarán en el contenido gástrico. Cuando las secreciones obtenidas por aspiración endotraqueal no parezcan adecuadas habrá que considerar tomar muestras más profundas como el lavado broncoalveolar o mini-BAL.

Lavado broncoalveolar (BAL): Permite realizar el diagnóstico simultáneo de otras patologías respiratorias en pacientes con compromiso del sistema inmune o alteraciones de la integridad de la vía aérea. No es superior a otras muestras respiratorias para el diagnóstico de la tuberculosis. Son aptas para el estudio de micobacterias tanto la primera fracción (secreciones bronquiales) como las fracciones siguientes (broncoalveolares). Cuando se observan bacilos ácido alcohol resistente (BAAR) en el examen directo de estas muestras, es importante confirmar su viabilidad por cultivo.²⁷ Siempre que sea posible, es recomendable tomar muestras de esputo o lavado gástrico posteriormente a la realización de un BAL para aumentar la recuperación del bacilo tuberculoso.^{27,28,29}

Materia fecal: Al igual que en el contenido gástrico se puede buscar en materia fecal los bacilos presentes en las secreciones respiratorias deglutidas. Este tipo de muestra se recomienda para las pruebas de diagnóstico molecular Xpert® MTB/RIF y Xpert® Ultra utilizadas para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar.³⁰

Aspirado nasofaríngeo: El rendimiento bacteriológico del aspirado nasofaríngeo en población pediátrica se está evaluando como alternativa menos invasiva para diagnóstico empleando los métodos moleculares rápidos.

Tuberculosis extrapulmonar: El bacilo tuberculoso es capaz de generar lesiones en cualquier órgano del cuerpo. Siempre que sea posible, es importante obtener muestras de los tejidos afectados para alcanzar la confirmación microbiológica. Las muestras extrapulmonares deben ser destinadas a cultivo y métodos moleculares rápidos (Xpert® MTB/RIF, Xpert® Ultra) por tratarse de muestras únicas obtenidas en general por procedimientos invasivos y que suelen contener baja cantidad de bacilos. Se deben colocar y transportar al laboratorio en tubos o recipientes plásticos, estériles y descartables con cierre hermético.²⁷

Líquido cefalorraquídeo (LCR): debe procesarse de inmediato, en caso de no ser posible conservar en la heladera hasta su procesamiento. Son necesarios al menos 2 ml para poder realizar cultivo y biología molecular. Remitir el mayor volumen posible.³¹

Muestras ganglionares: Puede obtenerse material por punción-aspiración o biopsia del ganglio afectado. Si drena espontáneamente, aspirar el material con solución salina y técnica estéril (no deben usar hisopos o torundas de algodón).²⁷

Muestras de lesiones en membranas serosas: Los líquidos de derrame entre serosas obtenidos por punción diagnóstica deben ser remitidos al laboratorio para cultivo. Los métodos moleculares tienen menor desempeño en este tipo de muestra. No se pueden usar los frascos con medio de cultivo para microorganismos aerobios (frascos de hemocultivos) para el estudio de micobacterias en los líquidos de derrame.²⁷

En caso de realizar un procedimiento invasivo, siempre preferir la biopsia de las lesiones en las serosas para la realización de estudios moleculares y cultivo.³²

Orina: En caso de afectación renal y/o de vías urinarias, se obtendrán al menos 2 muestras de orina en días consecutivos o día por medio. Remitir el mayor volumen posible. El pH ácido de la orina afecta la viabilidad del bacilo por lo que la muestra debe neutralizarse con 100 mg de bicarbonato de sodio al momento de la obtención. Pueden prepararse con anticipación los recipientes estériles con el neutralizante para su posterior recolección.²⁷

Biopsias tisulares: Cuando la porción obtenida sea pequeña y su procesamiento no sea inmediato es importante evitar la desecación de la muestra agregando unas gotas de agua destilada estéril o solución fisiológica estéril.

Abscesos y colecciones: Tomar por punción/aspiración. El transporte en jeringas con obturador no es adecuado desde el punto de vista de bioseguridad. No utilizar frascos con medio de cultivo para microorganismos aerobios (frascos de hemocultivos) para el estudio de micobacterias en estas muestras.

Sangre y punción de médula ósea: En pacientes inmunocomprometidos en los que sea factible pensar en diseminación hematógena, es válido buscar al bacilo tuberculoso en sangre y eventualmente en médula ósea. Estas muestras pueden ser procesadas por cultivo y por métodos moleculares (Xpert®MTB/RIF). El cultivo puede realizarse utilizando frascos comerciales específicos de cultivo para micobacterias (por ejemplo, frascos Myco/F Lytic® de BD) o a través de la técnica de

lisis-centrifugación. Antes de tomar la muestra, consultar al laboratorio sus requerimientos particulares según los métodos disponibles. Para el método de lisis-centrifugación, las muestras deben remitirse al laboratorio en tubos cónicos plásticos estériles con tapa a rosca con el agregado de heparina. Homogeneizar por inversión la muestra para ponerla en contacto con el anticoagulante. Se recomienda el estudio de al menos 3 muestras de sangre para obtener una mejor recuperación. No utilizar frascos con medio de cultivo para microorganismos aerobios (frascos de hemocultivos) para el estudio de micobacterias en estas muestras.²⁷

Para procesar por métodos moleculares, se debe obtener muestra en otro tubo con EDTA como anticoagulante.

- **Técnicas microbiológicas**

Examen directo: También llamado baciloscopia. Es un método de detección directa que consiste en realizar un extendido del material y, mediante coloración tradicional de Ziehl-Neelsen o coloración fluorescente evidenciar por observación microscópica la presencia BAAR. Es económica y requiere mínimas condiciones de bioseguridad. Su sensibilidad es menor que el cultivo. Para obtener un resultado positivo la muestra debe contener como mínimo 5000-10000 bacilos/ml.²⁷ En pediatría la sensibilidad diagnóstica reportada es menor del 10%.¹⁷ Los resultados son informados de forma semicuantitativa (cruces) siguiendo los estándares establecidos por la Organización Panamericana de la Salud (Tablas 4 y 5). Esta técnica no permite diferenciar *M. tuberculosis* de otras micobacterias. La coloración fluorescente requiere para su observación un microscopio de fluorescencia, reduce los tiempos de observación y es en promedio un 10% más sensible que la técnica de Ziehl-Neelsen. Es importante recalcar que la baciloscopia es el único método disponible para el seguimiento del tratamiento de la tuberculosis pulmonar. Además de su valor diagnóstico, este procedimiento tiene importancia epidemiológica, puesto que detecta a los pacientes bacilíferos, fuente de transmisión de la enfermedad.²⁷

Tabla 4. Resultados del examen directo y su informe para la coloración de Ziehl-Neelsen

Informe	Coloración de Ziehl-Neelsen
No se observan BAAR	No se encuentran BAAR en 100 campos
Número exacto de bacilos en 100 campos	1 a 9 BAAR en 100 campos observados
Positivo (+)	10 a 99 BAAR en 100 campos observados
Positivo (++)	1 a 10 BAAR por campo en 50 campos observados
Positivo (+++)	>10 BAAR por campo en 20 campos observados

Tabla 5. Resultados del examen directo y su informe para la coloración fluorescente

Informe	Coloración fluorescente (observación a 200X)	Coloración fluorescente (observación a 400X)
No se observan bacilos ácido-alcohol resistentes	No se encuentran BAAR en una línea	No se encuentran BAAR en una línea
Positivo (Escasos)	5-49 BAAR en una línea	3-24 BAAR en una línea
Positivo (+)	3-24 BAAR por campo	1-6 BAAR por campo
Positivo (++)	25-250 BAAR por campo	7-60 BAAR por campo
Positivo (+++)	>250 BAAR por campo	>60 BAAR por campo

Cultivo: Permite obtener el bacilo aislado en cultivo puro y realizar pruebas de identificación y ensayos de sensibilidad tanto a drogas de primera como de segunda línea. Es la técnica de mayor sensibilidad en la detección de *M. tuberculosis* por requerir la presencia de 10 a 100 bacilos/ml en la muestra para obtener un resultado positivo. Requiere de personal entrenado y niveles de bioseguridad intermedios para su realización. **Se debe solicitar a todos los pacientes pediátricos con sospecha de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar.**

Cultivo tradicional: Los medios sólidos de Löwenstein-Jensen y Stonebrink son los más utilizados por su menor costo y complejidad. Tienen alta sensibilidad y se requieren entre 4 y 8 semanas de incubación para aislar el microorganismo. También pueden utilizarse para realizar pruebas de sensibilidad con un tiempo aproximado de incubación de 3-4 semanas.

Cultivo en medio líquido: Se utilizan medios líquidos semisintéticos con lectura de crecimiento fluorométrico manual o automatizada (MGIT: Mycobacterial Growth Indicator Tube). Los tiempos de incubación se encuentran en general entre 7 y 20 días para los cultivos positivos, con un máximo de 40 días. En conjunto con los nuevos métodos de identificación inmunocromatográficos, diferencian rápidamente y con alta especificidad entre Complejo *M. tuberculosis* y otras micobacterias. También pueden usarse para realizar pruebas de sensibilidad a drogas en tiempos más cortos que con el método tradicional, aunque éste sigue siendo el método de referencia. Sus desventajas son el mayor costo, los mayores requerimientos de bioseguridad y equipamiento y la mayor probabilidad de contaminación de los cultivos.³³

Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (Xpert®MTB/RIF, Xpert®Ultra, BD MAX®MDR-TB y Abbot Real Time®MTB RIF/INH): Estas técnicas permiten la detección rápida (en pocas horas)

del Complejo *M tuberculosis* a partir de muestra directa. Además, las plataformas disponibles detectan mutaciones asociadas a resistencia a algunas de las drogas antituberculosas relevantes. Son una excelente herramienta para la confirmación microbiológica rápida del diagnóstico de tuberculosis. No deben pensarse como reemplazo del cultivo, que aún resuelto el diagnóstico aportará información valiosa para el tratamiento de la enfermedad. Un resultado negativo de estos métodos no descarta el diagnóstico si hay otros elementos que avalan la sospecha clínica.⁷

Xpert®MTB/RIF: Es una prueba molecular rápida que detecta tanto el bacilo como la resistencia a rifampicina en el mismo estudio. Este método purifica, concentra, amplifica mediante una prueba de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (polymerase chain reaction; PCR, por sus siglas en inglés) e identifica secuencias de ácido nucleico específicas del genoma de *M. tuberculosis* y otras micobacterias del complejo como *M. bovis*. La OMS recomienda su uso como prueba inicial en niños para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar.¹ La sensibilidad ronda un 80% para esputo con examen directo negativo, lavado gástrico, muestras ganglionares y LCR. En cambio, la sensibilidad para líquidos de derrame es más baja, con alrededor de un 45 % para el líquido pleural. La especificidad está cercana al 100% para todas las muestras.¹⁷

En los últimos años, los desarrolladores han optimizado el ensayo de Xpert®MTB/RIF mejorando notablemente su capacidad de detección del bacilo dando lugar al Xpert® Ultra, con un límite de detección 10 veces menor. Esto ha permitido reconsiderar muestras para diagnóstico de tuberculosis pulmonar que con los métodos anteriores no habían dado resultados satisfactorios, como el aspirado nasofaríngeo y la materia fecal.

Otros métodos avalados por OMS: en los últimos años se han desarrollado nuevas plataformas moleculares para diagnóstico de tuberculosis a partir de muestra directa basadas en la amplificación de ácidos nucleicos que están demostrando muy buen desempeño en el escenario clínico. Estas son BD MAX®MDR-TB y Abbot Real Time®MTB RIF/INH, recomendadas para la detección de Complejo *M. tuberculosis* y la resistencia a rifampicina.¹

- **Otro método de diagnóstico no microbiológico: Detección de adenosin deaminasa (ADA):** Refleja la presencia de monocitos activados, macrófagos y células dendríticas que producen la enzima adenosina-deaminasa de tipo 2 (ADA2), que aumenta en distintos fluidos biológicos como respuesta a patógenos intracelulares y procesos oncológicos.³⁴ Dado que la prueba no detecta ningún componente específico del bacilo, sólo puede ser utilizada como un complemento de los resultados de otros exámenes clínicos y bacteriológicos. Es necesario descartar otras enfermedades que también pueden estimular la producción de esta enzima, como linfomas, enfermedades reumatológicas y neoplasias. En Argentina el valor de corte establecido para los líquidos pleurales es de 60 U/l, ya que se encontró que el nivel de ADA es mayor a ese valor en alrededor del 80% de los pacientes con tuberculosis pleural.³⁵ Sin embargo, cada laboratorio deberá informar su punto de corte teniendo en cuenta la metodología utilizada para su determinación. Aunque hay evidencia experimental de que existe un aumento de ADA en otros líquidos de punción, no se recomienda su

realización para diagnóstico clínico por cuestiones metodológicas. En el caso del líquido cefalorraquídeo la precisión no es aceptable y para otros líquidos no hay suficientes datos en nuestra población para avalar un punto de corte diagnóstico.

TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

La forma de tuberculosis más frecuente es la pulmonar; cualquier caso de tuberculosis confirmado bacteriológicamente, o clínicamente diagnosticado, que afecte órganos distintos de los pulmones es una forma extrapulmonar. Ambas formas de tuberculosis pueden coexistir en el mismo paciente.⁷

Las más frecuentes en nuestro país son la pleural, ganglionar y, en menor medida, meníngea, miliar, abdominal y osteoarticular.⁴ La tuberculosis ganglionar intratorácica (linfoganglionar mediastinal) se considera una forma pulmonar.¹⁹

Las localizaciones extrapulmonares constituyen entre el 15% y el 20% de todas las formas de tuberculosis; son más frecuentes en niños pequeños y las personas infectadas con VIH.⁴

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

Los síntomas de tuberculosis extrapulmonar varían, dependiendo del órgano afectado, suelen ser persistentes y progresivos y pueden estar asociados a síntomas inespecíficos de infección como falta de aumento de peso o fiebre.⁷ La evaluación de los casos en que se sospeche tuberculosis extrapulmonar incluye:

- Búsqueda de contacto con una persona enferma de tuberculosis.
- Recolección de muestras del sitio afectado para pruebas de confirmación microbiológica.
- Radiografía de tórax.
- Recolección de muestras respiratorias para evaluar tuberculosis pulmonar si la radiografía de tórax es patológica o hay síntomas de esa localización.
- Prueba de VIH.
- Prueba de infección: PPD o IGRA (si son negativas no descartan tuberculosis).
- Otros exámenes complementarios, según el sitio afectado: la anatomía patológica de biopsias tisulares, las imágenes del sitio afectado y los exámenes de laboratorio, como la prueba de ADA, constituyen un aporte valioso para el diagnóstico.

Debido al escaso número de bacilos presentes en las localizaciones extrapulmonares, tienen menor proporción de confirmación bacteriológica que las formas pulmonares. Dependiendo del órgano afectado, el cultivo confirma entre un 20% y un 80% de los casos; sin embargo, aun cuando su rendimiento sea bajo, siempre debe realizarse el examen microbiológico que incluya el cultivo para micobacterias de líquidos y muestras de tejidos relacionados con la localización en la que se presume tuberculosis.^{4,7} En la Tabla 6 se resume las características formas de presentación y estudios complementarios de algunas localizaciones.^{7,10,15}

Tabla 6. Tuberculosis extrapulmonar, formas de presentación y exámenes diagnósticos.

Localización	Presentación	Estudios complementarios
Ganglionar (periférica)	Adenitis indolora con o sin supuración, sin respuesta a antibióticos. Más frecuente cervical y asimétrica.	Ecografía. Biopsia o punción-aspiración con aguja fina (anatomía patológica, baciloscopia, cultivo, métodos moleculares). *
Pleural	Tos, fiebre, dolor torácico. El derrame pleural suele ser un exudado serofibrinoso, con predominio linfocitario. Ocasionalmente se presenta como un empiema o pnoneumotórax.	Ecografía. Punción de líquido pleural (citoquímico, baciloscopia y cultivo, ADA), biopsia pleural (muestra de elección siempre que sea posible, baciloscopia, cultivo y métodos moleculares, anatomía patológica). *
Menígea	Cefalea, irritabilidad, cambio de comportamiento, vómitos, alteración del sensorio, convulsiones, compromiso de pares craneales, coma. LCR claro, pleocitosis linfocitaria, aumento de proteínas y descenso de glucosa. Hidrocefalia.	Fondo de ojo. Punción lumbar (medición de la presión de LCR, citoquímico, cultivo y métodos moleculares). Tomografía o Resonancia magnética de cerebro. * La tomografía con contraste endovenoso o la resonancia permiten detectar otras lesiones de tuberculosis del SNC como tuberculomas.
Miliar	Síntomas inespecíficos, fiebre, decaimiento.	Radiografía de tórax. Muestras respiratorias, sangre y orina, para

	De evolución variable, puede ser subaguda e insidiosa o grave con mucho compromiso del estado general y del SNC.	cultivo y métodos moleculares. Tomografía o Resonancia magnética cerebral y punción lumbar (para el diagnóstico de compromiso de SNC), fondo de ojo, ecografía abdominal.
Abdominal	Dolor, distensión, ascitis, masa abdominal, diarrea o constipación, obstrucción por fístulas o estenosis. Puede comprometer intestino (más frecuente en zona ileocecal), peritoneo, o ganglios linfáticos.	Ecografía abdominal, punción-aspiración de líquido ascítico (citoquímico, baciloscopia y cultivo), biopsia peritoneal o ganglionar (baciloscopia, cultivo y métodos moleculares). *
Osteoarticular	Deformidad articular, limitación en el movimiento, dolor, debilidad, afectación de partes blandas. Puede afectar cualquier hueso, más frecuentes vértebras (Mal de Pott), rodilla, cadera y falanges.	Radiografía, ecografía, tomografía, resonancia magnética, centellograma óseo. Punción/biopsia (anatomía patológica, baciloscopia, cultivo y métodos moleculares). *
Pericárdica	Disnea, dolor torácico. Falla cardíaca. Ruidos cardíacos alejados o apagados. Choque de punta difícil de palpar. Puede presentarse con afectación de otras serosas (pleura, peritoneo).	Radiografía de tórax. ECG. Ecocardiograma. Punción pericárdica (citoquímico, baciloscopia, cultivo, métodos moleculares). *

Urogenital	Inflamación aguda o crónica del tracto urinario o genital, dolor abdominal, masa abdominal, disuria, hematuria, piuria aséptica, uropatía obstructiva, irregularidades menstruales.	Ecografía. Tomografía, resonancia magnética. Función renal. Muestras seriadas de orina o biopsia tisular según localización de las lesiones (histopatología, baciloscopia, cultivo y métodos moleculares). *
Ótica	Otorrea, perforaciones timpánicas, granulaciones, otitis media crónica, otomastoiditis, puede dar compromiso del nervio facial.	Otomicroscopía. Tomografía, resonancia magnética. Punción biopsia (histopatología, baciloscopia, métodos moleculares, cultivo). *

*Radiografía de tórax, si es patológica y/o hay síntomas de compromiso pulmonar, remitir muestras respiratorias para cultivo y métodos moleculares.

TUBERCULOSIS PERINATAL

La presentación clínica de la tuberculosis en esta etapa de la vida es inespecífica y por lo general, de compromiso multiorgánico (pulmones, hígado, SNC). Los neonatos son particularmente vulnerables para el desarrollo de enfermedad grave diseminada aguda y puede semejar una sepsis por otros agentes infecciosos; por lo que resulta fundamental para sospecharla el antecedente epidemiológico de tuberculosis materna o en un contacto cercano.⁴

La tuberculosis puede adquirirse durante la etapa perinatal:

- Por vía transplacentaria, hematológica, ingresando el *M tuberculosis* a través de la vena umbilical.
- Por aspiración o ingestión de líquido amniótico o secreciones cervicovaginales infectados.
- Por vía inhalatoria, por el contacto con enfermos bacilíferos cercanos (familiares, otras pacientes o personal de unidades de neonatología).

La tuberculosis congénita corresponde a las dos primeras formas de transmisión. Se presenta en recién nacidos de madres que han desarrollado enfermedad tuberculosa durante el embarazo, o tienen una tuberculosis genital, que puede detectarse luego del parto. El mayor riesgo de transmisión se produce en casos de tuberculosis materna miliar o diseminada.³⁶ La tuberculosis materna plantea un riesgo sustancial de morbilidad tanto para la mujer embarazada como para el recién nacido. Si no se diagnostica y trata a tiempo, la tuberculosis puede provocar una mayor morbilidad neonatal, bajo peso al nacer, prematuridad y complicaciones obstétricas. La tuberculosis congénita es rara, pero puede ser difícil de diagnosticar y representa una amenaza grave para el bebé. Si la mujer embarazada presenta síntomas de tuberculosis, no debería postergarse el diagnóstico, especialmente en las pacientes sintomáticas respiratorias. Siempre que se sospeche la transmisión de la madre enferma al niño, se debe realizar el estudio bacteriológico de la placenta.⁴

Generalmente, es difícil distinguir entre tuberculosis congénita y la adquirida en el período neonatal, pero el manejo es el mismo.^{1,12} En ambos casos, los síntomas son inespecíficos e incluyen letargo, fiebre, mala actitud alimentaria, bajo peso al nacer o poco aumento de peso. Los signos clínicos también son inespecíficos y pueden incluir dificultad respiratoria, neumonía sin respuesta al tratamiento, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, distensión abdominal con ascitis o un cuadro clínico de “sepsis neonatal” con tuberculosis diseminada.^{4,37} La radiografía de tórax, ecografía abdominal, imágenes del SNC, son exámenes complementarios indicados para evaluar el compromiso sistémico. La PPD o los IGRA no son de utilidad en neonatos.³⁷ Se deben tomar las muestras para estudio microbiológico y confirmar el diagnóstico (aspirado traqueal, contenido gástrico, LCR, orina), descartar comorbilidades, como el VIH, e iniciar el tratamiento correspondiente a una forma grave de tuberculosis diseminada.^{4,7,37}

El tratamiento debe iniciarse en función de la sospecha de tuberculosis, incluso antes de recibir la confirmación bacteriológica, porque la enfermedad puede progresar rápidamente en los recién nacidos. Se debe ajustar la dosis de los fármacos regularmente según el peso corporal, ya que a esta edad suelen presentar rápido aumento ponderal en cuanto mejoran, y por el riesgo de toxicidad.⁷

Según el estado de la madre y el niño se debe tratar de mantener la lactancia materna, no se recomienda separarlos, especialmente en entornos de recursos limitados. Si la madre es bacilífera se le indica utilizar barbijo hasta que el niño haya iniciado el tratamiento preventivo o de enfermedad tuberculosa. Si se presume o confirma tuberculosis en la madre de un recién nacido que deba permanecer en la unidad de cuidados neonatales, la madre y el bebé deben ser aislados lo antes posible para evitar la transmisión a otros recién nacidos.⁷

El recién nacido asintomático, de madre con tuberculosis activa, debe ser estudiado y luego de determinar que no tiene enfermedad tuberculosa, recibir tratamiento preventivo y ser controlado regularmente para asegurarse que no desarrolle la enfermedad. Se debe controlar la aparición del nódulo de BCG: si aparece precozmente (antes de dos semanas de aplicada la vacuna), confirma el contacto con el bacilo tuberculoso previo a la vacunación.⁴

Un bebé amamantado de una madre en tratamiento antituberculoso o preventivo debe recibir piridoxina (vitamina B6) durante la duración del tratamiento de la madre.⁷

FORMAS CLÍNICAS

Para guiar la decisión del esquema de tratamiento recomendado se debe tener en cuenta la severidad de la tuberculosis.

- **Tuberculosis infección**^{1,4,25}

No presentan signos ni síntomas de enfermedad (examen clínico y radiografía de tórax normal), se detectan mediante pruebas cutáneas o serológicas de infección. Está indicado el tratamiento preventivo de la tuberculosis (también llamado quimioprofilaxis secundaria o tratamiento de infección latente).

- **Tuberculosis enfermedad no grave**^{1,7,19} (**Forma moderada del Consenso 2016⁴**)

Clínicamente los pacientes pueden presentar escasos síntomas respiratorios, o estar asintomáticos. Generalmente se detectan al realizar el estudio de contactos de una persona con tuberculosis activa. La prueba tuberculínica suele ser positiva. Incluye:

- Tuberculosis pulmonar intratorácica sin complicaciones*.
- Tuberculosis ganglionar periférica única.
- Tuberculosis pleural unilateral (sin empiema ni neumotórax).
- Reacciones de hipersensibilidad, como eritema nodoso o conjuntivitis flictenular.

*En la radiografía de tórax la lesión parenquimatosa se limita un lóbulo, puede presentar adenopatías hiliares o mediastinales sin complicaciones (no debe tener compresiones de la vía aérea, atelectasia o hiperinsuflación), sin cavitación ni patrón miliar.^{1,4,19}

- **Tuberculosis enfermedad grave (Forma grave)**^{1,4,19}

Los pacientes con enfermedad grave tienen signos y síntomas de tuberculosis, la prueba tuberculínica puede ser negativa. Incluye:

- Tuberculosis pulmonar y ganglionar intratorácica complicada.

- Tuberculosis con opacificación alveolar que involucra ≥ 1 lóbulo.
- Tuberculosis con derrame pleural complicado con neumotórax o empiema o compromiso pleural bilateral.
- Tuberculosis pulmonar con cavitación.
- Tuberculosis miliar.
- Bronconeumonía tuberculosa o neumonía expansiva.
- Tuberculosis asociada a enfermedades que disminuyen las condiciones inmunológicas del huésped como la desnutrición severa o el VIH.
- Tuberculosis extrapulmonar: ganglionar diseminada, osteoarticular, genitourinaria, abdominal, pericárdica, o del SNC.
- Tuberculosis perinatal.

TRATAMIENTO

Aunque la tuberculosis en niños, especialmente en los más pequeños, es principalmente paucibacilar, tienen más posibilidad de diseminación incluyendo la forma meníngea y/o miliar. Iniciar oportunamente el tratamiento es importante para el pronóstico y la evolución de la enfermedad.

La carga bacilar y el tipo de tuberculosis influyen en la eficacia de los esquemas, en el número de medicamentos necesarios, en la elección de estos para asegurar la penetración en las lesiones y en la duración del tratamiento.¹

Los principios básicos para el tratamiento de niños y adolescentes son los mismos que para los adultos. Para asegurar el éxito del tratamiento es necesario que el esquema elegido sea el adecuado, las dosis indicadas sean calculadas según el peso, la forma de presentación de los medicamentos adecuada a la edad, y que la adherencia al tratamiento esté garantizada.^{1,4}

Los pacientes pediátricos, en relación con los adultos, suelen tener un mayor éxito de tratamiento y menores efectos adversos.

Todo tratamiento antituberculoso debe seguir 3 grandes fundamentos bacteriológicos: **Asociar fármacos** para evitar la selección de cepas de *M. tuberculosis* resistentes. **Prolongado** para eliminar todas las poblaciones bacilares y evitar las recaídas. **Continuo y administrado en una toma diaria** para conseguir mayores picos de concentración sérica de los fármacos y facilitar el efecto post-antibiótico.

Las características deseables de los fármacos antituberculosos son:

- **Actividad bactericida:** es la capacidad de eliminar los bacilos en fase de multiplicación rápida. Estos fármacos disminuyen rápidamente la capacidad infectante, salvan la vida del enfermo, producen mejoría clínica y previenen la selección de mutantes resistentes.
- **Actividad esterilizante:** es la capacidad de matar bacilos en fase de multiplicación intermitente o durmientes que son los responsables de las recaídas una vez terminado el tratamiento. Evita el fracaso terapéutico.

- **Prevención de resistencias:** se logra con la combinación de fármacos.
- **Mínima toxicidad.**
- **Fármacos:** Los fármacos esenciales para el tratamiento de la tuberculosis (drogas de primera línea) que constituyen la base del tratamiento estándar, son: isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. (Tabla 7).

En casos de tuberculosis con resistencia o intolerancia a estos fármacos, se utilizan fármacos de segunda línea descritos en el capítulo correspondiente a tuberculosis farmacorresistente.

Tabla 7. Fármacos de primera línea para el tratamiento de la tuberculosis^{1,38}

Fármaco	Dosis y rango (mg/kg)	Dosis máxima
Isoniacida (H)	10 (7-15)*	300 mg
Rifampicina (R)	15 (10-20)	600 mg
Pirazinamida (Z)	35 (30-40)	2000 mg
Etambutol (E)	20 (15-25)	1600 mg

*En menores de 2 años se aconseja utilizar la dosis de isoniacida en el rango mayor (15 mg/kg/día) para asegurar niveles adecuados en sangre, y el rango más bajo en los niños mayores de 10 años.⁷

Isoniacida (H): Bactericida intracelular y extracelular. Buena absorción por vía oral, con rápido inicio de acción y actividad bactericida precoz. Excelentes niveles terapéuticos en el LCR, el caseum y las cavidades. De todos los fármacos esenciales, la H es la más económica, mejor tolerada y más potente.

- *Presentación:* comprimidos de 100 y 300 mg. Y en asociaciones con otros fármacos.
- *Dosis:* 10 mg/kg/día (rango: 7-15* mg/kg/día); dosis máxima habitual 300 mg/día.

*El rango más alto de dosis de H se indica en los niños más pequeños (acetiladores rápidos), en niños mayores es preferible utilizar dosis en el menor rango terapéutico.

- *Vía de administración:* oral.

En pacientes con riesgo aumentado de neuropatía periférica: desnutrición, insuficiencia renal, diabetes, alcoholismo, VIH, embarazo, postparto, lactancia y niños lactantes que reciben lactancia materna exclusiva, se debe administrar **Piridoxina** (vitamina B6) en forma profiláctica.¹

Los síntomas de neuropatía periférica son: dolor, ardor u hormigueo en las manos o los pies, entumecimiento o pérdida de sensibilidad en los brazos y las piernas, calambres o espasmos musculares.

- Dosis profiláctica de piridoxina en niños: 0.5 -1 mg/kg/día y en adultos 10-50 mg/día.

- Dosis tratamiento de piridoxina: niños 2 – 5 mg/kg/día (10-50 mg/día), adultos 100- 200 mg/día.

Rifampicina (R): Bactericida intracelular y extracelular. Buena absorción por vía oral.

- *Presentación:* cápsulas o comprimidos de 150 y 300 mg. Suspensión (5 ml = 100 mg) y frasco ampolla 600 mg.
- *Dosis:* 15 (10-20) mg/kg/día por vía oral, en ayunas. Dosis máximas de 600 mg/día.
- *Vía de administración:* oral, endovenosa.

Pirazinamida (Z): Bactericida intramacrofágico, mayor potencia en medio ácido. Tiene alto poder esterilizante. Durante las primeras semanas del tratamiento contribuye a la destrucción de los bacilos intracelulares y a la prevención de recaídas. Tiene muy buena concentración en el LCR.

- *Presentación:* comprimidos de 250 mg, 400 y 500 mg.
- *Dosis:* 35 (25-40) mg/kg/día. Máximo de 2000 mg/día.
- *Vía de administración:* oral.

Etambutol (E): Bacteriostático.

- *Presentación:* comprimidos de 400 mg.
- *Dosis:* 20 (15-25) mg/kg/día. Máximo de 1600 mg/día.
- *Vía de administración:* oral.

- **Esquemas de tratamiento de la tuberculosis sensible a fármacos (Tabla 8)**

- **Esquema de 6 meses: 2HRZE/4HR**

El tratamiento estándar tiene una duración total de 6 meses, con una **fase intensiva o de inicio** de 2 meses con cuatro fármacos: H, R, Z y E, y luego una **fase de continuación** de 4 meses con dos: H y R.

Puede emplearse en todas las edades cuando no hay resistencia documentada a H y R, en tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (excepto tuberculosis del SNC y osteoarticular), incluso en embarazadas. La frecuencia de las tomas es **diaria** no se recomiendan los esquemas intermitentes.¹

- **Esquema de 9-12 meses: 2HRZE/7-10HR**

Los niños y adolescentes con **tuberculosis grave** se tratan con el esquema tradicional de 6 meses: 2 HRZE/4 HR. En pacientes con formas de tuberculosis diseminada, enfermedad pulmonar con cavidades bilaterales, o asociada a tuberculosis extrapulmonar grave y en pacientes que conviven con VIH, se recomienda la prolongación de la fase de continuación, si la gravedad clínica y/o de la extensión lesional lo requieren, y realizar el esquema de 9 meses: **2HRZE/7HR**.

La tuberculosis osteoarticular y la del SNC, como la meníngea o la meningoencefálica, debe tratarse con un esquema de 12 meses de duración: 2HRZE/10HR. Los casos de tuberculosis miliar deberían ser estudiados para determinar si hay compromiso del SNC, si esto no es posible, se deberán tratar con el mismo esquema de 12 meses.¹

- **Esquema de 6 meses: 2HRZ/4HR**

Se pueden emplear esquemas con **3 fármacos en la fase intensiva: HRZ/4HR**, sin emplear E. Se debe tener en cuenta la severidad de la enfermedad, la probabilidad de tener una cepa de *M. tuberculosis* resistente a H y la probabilidad de tener infección por VIH. Se puede utilizar los siguientes casos:

- Enfermedad No Grave: tuberculosis pulmonar o ganglionar periférica, sin enfermedad pulmonar extensa, sin infección por el VIH o inmunodeficiencia, sin tuberculosis extrapulmonar grave.
- Regiones con una epidemiología local de baja prevalencia de resistencia a H (menor al 4% de los casos).
- Regiones donde los pacientes con VIH representan menos del 5 % de los casos de tuberculosis y menos del 1 % de las embarazadas.

En muchas situaciones es difícil evaluar la posibilidad de fármacorresistencia, lo cual dificulta la indicación de un esquema sin E.

- **Esquemas de tratamiento acortados**

En menores de 15 años con **tuberculosis NO grave**, paucibacilar, actualmente es posible indicar un esquema de tratamiento más corto, con una duración total de **4 meses**, acortando 2 meses la fase de continuación, con 3 o 4 fármacos en la de inicio: **2HRZ(E)/2HR**.

El esquema acortado de 4 meses **2HRZ(E)/2HR** puede utilizarse en:

- Pacientes con tuberculosis enfermedad no grave.
- Tuberculosis pulmonar intratorácica sin complicaciones.
- Tuberculosis pulmonar con consolidación única < 1 lóbulo (sin cavidad).
- Tuberculosis ganglionar periférica única.
- Tuberculosis pleural unilateral (sin empiema ni neumotórax).
- Reacciones de hipersensibilidad, como el eritema nodoso y la conjuntivitis flictenular.
- Paucibacilar: sin rescate bacteriológico.
- Edad: mayor de 1 año a 15 años.
- Síntomas leves sin requerimiento de hospitalización.

NO se aconseja emplear el esquema de tratamiento acortado 2HRZ(E)/2HR en:

- Menores de 12 meses y mayores de 15 años.
- Desnutridos.
- Personas con infección por VIH o inmunocompromiso de cualquier otra causa.
- Previamente tratados por tuberculosis en los últimos 2 años.
- Pacientes con sospecha de tuberculosis con resistencia a fármacos.

Otros esquemas acortados: actualmente existe una recomendación condicional de la OMS para el uso de un esquema acortado de 4 meses en adolescentes de más de 12 años con Isoniacida (H), Rifapentina (P), Moxifloxacina (Mfx) y Pirazinamida (Z): **2HPMfxZ/2HPMfx**. Es preferible contar previamente con una prueba de sensibilidad a fluoroquinolonas. La Rifapentina no se encuentra disponible actualmente en Argentina.

También están siendo evaluados esquemas de tratamiento para tuberculosis meníngea de menor duración con dosis más elevadas y fármacos con mejor pasaje a LCR.¹

Es importante destacar que los niños, niñas y adolescentes con tuberculosis pulmonar, diagnosticados en estadios precoces y con tratamiento adecuado, tienen excelentes resultados terapéuticos.

Tabla 8. Tratamiento de la tuberculosis sensible a fármacos.

MAYORES DE 12 MESES A 15 AÑOS	ESQUEMA
Tuberculosis No grave -Ganglionar periférica. -Ganglionar intratorácica sin compresión de vía aérea. -Derrame pleural unilateral no complicado. -Pulmonar < 1 lóbulo, sin cavernas, sin patrón miliar, paucibacilares.	2 HRZ(E) / 4 HR o 2 HRZ(E) / 2 HR
Tuberculosis grave – Enfermedad pulmonar y ganglionar intratorácica complicada. – Opacificación alveolar \geq 1 lóbulo. – Derrame pleural complicado con neumotórax o empiema o compromiso pleural bilateral. – Todo tipo de lesiones cavitarias. – Tuberculosis miliar. – Bronconeumonía tuberculosa o neumonía expansiva. – Baciloscopía positiva. – Todas las formas extrapulmonares (excepto las clasificadas como No graves, la del SNC y osteoarticular)	2 HRZE /4 a 7* HR
MENORES DE 1 AÑO Y MAYORES DE 15 AÑOS	ESQUEMA
Tuberculosis No grave	2 HRZE / 4 HR[#]
Tuberculosis grave	2 HRZE / 4-7 HR*
TODAS LAS EDADES	ESQUEMA
Tuberculosis del SNC Tuberculosis osteoarticular	2HRZE /10 HR

* La fase de continuación de 7 meses se indica si la gravedad clínica y/o de la extensión lesional o la presencia de comorbilidades lo requieren.

[#]Los lactantes no son elegibles para tratamientos acortados. Para el tratamiento de los menores de 3 meses se sugiere una consulta con especialistas.

- **Presentaciones de medicamentos disponibles en Argentina**

- Isoniacida (H) comprimidos de 100mg y 300 mg.
- Rifampicina (R): cápsulas o comprimidos de 150 y 300 mg. Suspensión (5 ml = 100 mg). Frasco ampolla 600 mg.
- Pirazinamida (Z): comprimidos de 250 mg, 400 y 500 mg.
- Etambutol (E): comprimidos de 400 mg.
- Asociación doble (HR): H 150 mg/R 300 mg.
- Asociación triple (HRZ): H 75 mg/R 150 mg/Z 400 mg.
- Asociación cuádruple (HRZE): H 75 mg/R 150 mg/Z 400 mg/E 275 mg.

Asociaciones fijas de fármacos dispersables en agua para pacientes pediátricos (tabla 9):

- Doble asociación: Rifampicina 75 mg / Isoniacida 50 mg y
- Triple asociación: Rifampicina 75 mg/ Isoniacida 50 mg/Pirazinamida 150 mg

Se preparan agregando entre 10-50 ml de agua y deben ser ingeridas en un plazo no mayor a los 10 minutos.

- Comprimidos pediátricos de Etambutol 100 mg.

Tabla 9. Empleo sugerido de los comprimidos de Formulaciones Combinadas Fijas Pediátricas Dispersables.

Peso (kg)	Fase de Inicio		Fase de mantenimiento
	HRZ 50/75/150 mg	E 100 mg	HR 50/75
4 - < 8	1	1	1
8 - <12	2	2	2
12 - < 16	3	3	3
16 - < 25	4	4	4
> 25	Se recomiendan la formulación para adultos		

Criterios de Internación:

La hospitalización debe reservarse para situaciones en las que está clínicamente indicado¹:

- Desnutrición severa (para recuperación nutricional).
- Signos/Síntomas de neumonía grave y/o grave compromiso sistémico, o complicaciones que requieran manejo hospitalario (por ejemplo: neumotórax, hemoptisis).
- Otras comorbilidades (por ejemplo: anemia grave).
- Niño, niña o adolescente con infección VIH (referir según sea necesario para tratamiento antirretroviral y terapia preventiva con cotrimoxazol; hospitalización por enfermedades graves asociadas al VIH).

- Causas sociales o asistenciales que podrían afectar la adherencia al tratamiento.
- Tuberculosis perinatal.
- Reacciones adversas graves.

Seguimiento y Controles durante el tratamiento:^{1,4}

Control clínico

- A las 2 y las 4 semanas del inicio, al 2° mes (final de la fase intensiva) y luego cada mes hasta la finalización del tratamiento. Los niños con situaciones especiales como inmunocompromiso y/o convivientes con VIH, puede ser necesario un monitoreo más frecuente.
- En los controles se debe evaluar la resolución o persistencia de los síntomas, el peso y ajustar las dosis según el peso actual. Monitorear efectos adversos y tolerancia a fármacos. En los casos en que se emplea un esquema acortado de 4 meses (2HRZ(E)/2HR) se debe constatar la recuperación ponderal y la resolución de los síntomas al finalizar el cuarto mes, si no se ha logrado, se recomienda continuar dos meses más y realizar 6 meses de tratamiento totales (explorar la adherencia al tratamiento, otros diagnósticos posibles o resistencia a fármacos).
- Reforzar la información e indicaciones al paciente y su familia sobre el tratamiento, la adherencia y completar el control de los contactos.

Controles de laboratorio

- Inicial: hemograma, hepatograma y eritrosedimentación o PCR, serología para VIH. Según epidemiología local de otras patologías solicitar: VDRL, Chagas, u otros. En adolescentes, si hay posibilidad de embarazo, solicitar la prueba correspondiente.
- Si está disponible, solicitar hepatograma y ácido úrico en sangre al mes de tratamiento (no es imprescindible).
- Evaluar repetir según síntomas y condiciones especiales.

Controles radiológicos

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

Controles bacteriológicos

- Al inicio: Baciloscopia/Xpert®MTB y cultivo. Las pruebas de sensibilidad a H y R son necesarias especialmente en casos con sospecha de tuberculosis fármacorresistente, personas viviendo con VIH, forma clínica grave, previamente tratados por tuberculosis.

- En tuberculosis confirmada al momento del diagnóstico solicitar baciloscopía de esputo al segundo mes de tratamiento, si es positiva prolongar la fase inicial, realizar cultivo y confirmar la sensibilidad a fármacos antes de pasar a fase de mantenimiento. Chequear las pruebas de sensibilidad a H y R en todos los pacientes con bacteriología positiva. Las pruebas moleculares, como Xpert®MTB/RIF o Xpert® Ultra, no deben emplearse para evaluar respuesta al tratamiento.
- Realizar baciloscopía de esputo al finalizar el tratamiento. En pacientes que no pueden expectorar no es necesario solicitar esta muestra si las baciloscopías en el control del segundo mes fueron negativas.
- La mejoría sintomática y el aumento de peso son los marcadores más valiosos del éxito o fracaso del tratamiento. Para notificar el fin de tratamiento al Programa de Control de la tuberculosis, el paciente se considera curado cuando se tiene la negatividad bacteriológica al final del tratamiento. De lo contrario se notifica como tratamiento completo.
- Los niños con baciloscopía o pruebas moleculares positivas del contenido gástrico y/o BAL no deberían someterse a nuevos procedimientos para realizar estudios microbiológicos si tienen buena evolución clínica y radiológica. (En casos de tuberculosis farmacorresistente, se sugiere consulta con experto para decidirlo).
- En tuberculosis no confirmada bacteriológicamente no está indicado recolectar muestra a los 2 meses salvo que presente empeoramiento clínico/radiológico.

Asistencia a la escuela

Los niños pequeños son paucibacilares y tienen baciloscopía negativa, por lo tanto, pueden regresar a la escuela, tan pronto como se sientan mejor.⁷

Niños mayores y adolescentes y aún los niños más pequeños con bacteriología positiva, no asistirán a la escuela, mientras se encuentren en riesgo de transmitir la tuberculosis.⁷ Después de 2 semanas de iniciado el tratamiento, la mayoría de los pacientes con tuberculosis sensible a fármacos dejan de ser infectantes, sin embargo, es conveniente autorizar el regreso a la escuela con baciloscopía de esputo negativa.

Interrupción del tratamiento

Considerar la duración de la interrupción, el momento del tratamiento en el que se produce, y el estado bacteriológico del caso antes y después de la interrupción (tabla 10).⁷

Si los síntomas de tuberculosis reaparecen durante la interrupción, se debe descartar resistencia a los medicamentos con una prueba molecular rápida y cultivo con pruebas de sensibilidad a fármacos y reforzar las medidas de apoyo para la adherencia al tratamiento.

Tabla 10. Manejo de la interrupción al tratamiento.⁷

Fase de interrupción	Detalles de interrupción	Manejo
Fase de inicio o intensiva		
Fase intensiva aplicada a esquemas de 4 y/o 6 meses	Interrupción < 14 días	Continuar el tratamiento y completar todas las dosis de la fase intensiva
	Interrupción ≥ 14 días	Reiniciar la fase intensiva
Fase de continuación (esquema de 4 meses 2HRZE/2HR)		
Esquema de fase de continuación	Completó ≥ 80% de las dosis en 8 semanas	No es necesario tratamiento adicional
Esquema de fase de continuación	Completó < 80% de las dosis en 8 semanas	Completar las dosis restantes
Esquema de fase de continuación	Completó < 80% de las dosis e interrupción acumulada >1 mes	Reiniciar tratamiento desde la fase intensiva
Fase de continuación (esquema de 6 meses 2HRZE/4HR)		
Fase de continuación del esquema de 6 meses y BAAR negativo inicial	Completó ≥ 80% de las dosis en 16 semanas	No es necesario tratamiento adicional
Fase de continuación del esquema de 6 meses y BAAR positivo inicial	Completó ≥ 80% de las dosis en 16 semanas	Completar las dosis restantes del tratamiento. Si el lapso consecutivo es > 2 meses usar el criterio clínico
Fase de continuación del esquema de 6 meses	Completó < 80% de las dosis e interrupción acumulada < 2 meses	Completar las dosis restantes del tratamiento
Fase de continuación del esquema de 6 meses	Completó < 80% de las dosis e interrupción acumulada ≥ 2 meses	Reiniciar tratamiento desde la fase intensiva, especialmente si la interrupción fue consecutiva

Fracaso del tratamiento

Se debe considerar la posibilidad de fracaso del tratamiento en un paciente que está recibiendo tratamiento para la tuberculosis y no tiene resolución de los síntomas o tiene síntomas que empeoran o muestra una pérdida de peso continua, o tiene baciloscopia positiva a los 2 meses de tratamiento (para casos con diagnóstico confirmado bacteriológicamente). La causa más común de fracaso terapéutico es la falta de adherencia, también debe sospecharse resistencia a fármacos.¹ Se sugiere consulta con expertos.

Adherencia al tratamiento

Los niños, niñas y adolescentes con tuberculosis, sus padres, otros familiares y otros cuidadores deben recibir educación sobre la tuberculosis y la importancia de completar el tratamiento. En muchos entornos, los trabajadores de la salud pueden observar o administrar tratamiento a niños o adolescentes (tratamiento directamente observado: TDO). Las intervenciones de adherencia al tratamiento incluyen apoyo social, educación y asesoramiento al paciente y su familia, apoyo material como alimentos, incentivos financieros, tarifas de transporte; el apoyo psicológico; visitas domiciliarias o comunicación digital de salud (p. ej., mensajes de texto, llamadas telefónicas) tratamiento asistido por video o por la comunidad.^{1,6,39}

Tratamiento en situaciones especiales

Embarazo y lactancia

Los fármacos de primera línea H, R, Z y E pueden usarse durante el embarazo y la lactancia, situaciones en las que se debe suplementar el tratamiento con piridoxina (vitamina B6).

Durante la lactancia, si la madre es bacilífera o inicia el tratamiento, los niños deben recibir tratamiento preventivo luego de haberse descartado enfermedad tuberculosa activa, y la madre debe utilizar barbijo.^{1,4}

Paciente con hepatopatía

En pacientes con enfermedad hepática avanzada o insuficiencia hepática, debe realizarse un examen de la función hepática antes de iniciar el tratamiento. Si el nivel de transaminasas es mayor de tres veces el valor normal al inicio del tratamiento, deben emplearse regímenes con drogas potencialmente no hepatotóxicas: Levofloxacina, Etambutol, Cicloserina, Linezolid, (en formas graves puede incluirse inyectables como Estreptomina o Amikacina) consultando con un experto en el manejo de medicamentos de segunda línea en la población pediátrica.^{4,7}

En pacientes con enfermedad hepática estable y leve puede emplearse un esquema sin pirazinamida (**2HRE/7HR**) con estricto control clínico y de función hepática.⁷

En personas con enfermedad hepática preexistente se debe realizar un monitoreo clínico y exámenes de la función hepática durante el tratamiento de la tuberculosis. Se recomienda consultar a un experto en tuberculosis para tratar a pacientes con enfermedad hepática avanzada o inestable.^{4,7}

Insuficiencia renal

A todos los pacientes con enfermedad renal se les debe solicitar un clearance de creatinina de 24 horas. En quienes se encuentren en diálisis, se debe administrar el tratamiento antituberculoso al terminar cada sesión.⁴

La H y la R son metabolizadas por el hígado y se eliminan por vía biliar, de modo que pueden administrarse en las dosis e intervalos habituales en los pacientes con insuficiencia renal grave. La Z también es metabolizada por el hígado, pero sus metabolitos pueden acumularse en pacientes con insuficiencia renal avanzada (con un clearance menor de 30 ml/min) o con hemodiálisis; en esos casos, la frecuencia de la Z no debe ser diaria, sino trisemanal, en dosis de 25 mg/kg. El esquema sería: 2 meses de HR diaria y Z trisemanal y luego 4 a 7 meses de HR diaria.⁴

El E es excretado por el riñón, y se debe ajustar la dosis según el clearance (con filtrado de 10-49 ml/min: 50%-100% de la dosis; < 10 ml/min, y hemodializados: 25%-50% de la dosis).⁴

Corticoides en el tratamiento de la tuberculosis: Los corticosteroides deben usarse como parte del tratamiento de la tuberculosis meníngea y de la pericarditis tuberculosa.^{1,4}

Los corticosteroides a veces se usan para otras formas complicadas de tuberculosis como

- Adenopatía que cause atelectasia o compresión de la vía aérea, que se acompañe de manifestaciones clínicas (dificultad respiratoria, disnea o sibilancias).
- Niños y adolescentes gravemente enfermos con tuberculosis diseminada.
- Derrame pleural con repercusión sobre la función respiratoria.
- Forma miliar con insuficiencia respiratoria.
- Síndrome de reconstitución inmune grave.

El fármaco recomendado es prednisona, 1-2 mg/kg/día, vía oral, puede incrementarse a 4 mg/kg/día en pacientes gravemente enfermos, con un máximo de 40 a 60 mg/día, durante 3-4 semanas, y se debe suprimir en forma progresiva durante 2 a 4 semanas. Como alternativa puede emplearse dexametasona 0,3-0,6 mg/kg/día, con igual duración y reducción paulatina de la dosis.⁷

Interacciones medicamentosas

Los fármacos antifímicos, presentan interacciones con otros medicamentos; algunas de ellas pueden ser muy significativas.⁴

Se debe evitar el consumo simultáneo de alcohol en personas que reciben tratamiento preventivo o de enfermedad tuberculosa.⁷

Las rifamicinas inducen ciertas enzimas del citocromo P450 pudiendo acelerar la eliminación de medicamentos que dependen de esta vía metabólica. Podría ser necesario evitar administrar esos medicamentos o ajustar sus dosis, cuando se administren esquemas que contengan rifampicina o rifapentina. Los esquemas antifímicos que las contienen se deben utilizar con precaución en

personas con VIH que estén recibiendo tratamiento antirretroviral, debido a las posibles interacciones farmacológicas. (Tabla 11).^{4,7,38}

Tabla 11. Principales interacciones de isoniacida y rifampicina.

<p>Isoniacida</p> <ul style="list-style-type: none">• Aumenta los niveles de fenitoína, carbamazepina y diazepam (en individuos acetiladores lentos). <p>Rifampicina</p> <ul style="list-style-type: none">• No debe administrarse a las personas que reciben inhibidores de la proteasa o nevirapina, incluidos los lactantes expuestos al VIH que siguen tratamiento preventivo.• Puede reducir la concentración de otros antivirales: atazanavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir, saquinavir y tipranavir. No debe usarse con saquinavir y ritonavir. No es necesario ajustar la dosis cuando la rifampicina se administra junto con el efavirenz. Sin embargo, es necesario aumentar la dosis de dolutegravir cuando se administre junto con rifampicina.• Incrementa el metabolismo de anticonceptivos orales o inyectables, analgésicos opioides, corticoides, fluoroquinolonas, anticoagulantes warfarínicos, hipoglucemiantes orales, quinidina, digital, ketoconazol, ciclosporina, anticonvulsivos, tacrolimus.• La administración de rifapentina con raltegravir es segura.
--

Reacciones adversas a los fármacos antituberculosos

Si bien todos los fármacos antituberculosos pueden originar efectos adversos y hasta el 10% de los pacientes tratados pueden presentarlos, la mayoría cumple su tratamiento sin inconvenientes serios. En pediatría los eventos adversos de los medicamentos antifímicos son menos frecuentes que en adultos.⁷

Se debe realizar un seguimiento clínico con el fin de detectarlos en forma oportuna. Es necesario descartar que las manifestaciones se deban a algún cuadro intercurrente. Las reacciones adversas a los fármacos pueden ser menores (normalmente, no es necesario suspender el tratamiento antituberculoso) o mayores (por lo general, requieren la suspensión del tratamiento).^{1,4} (Tabla 12).

Manejo de las reacciones cutáneas

Las reacciones de hipersensibilidad, generalmente, suelen aparecer en forma precoz, a menudo, dentro de la primera fase del tratamiento.⁴

Si el paciente presenta picazón o prurito sin exantema y no hay otra causa evidente, se deben tratar sintomáticamente con antihistamínicos y humectación de la piel, y continuar con el tratamiento observando al paciente en forma cercana. Si desarrolla exantema cutáneo, se deben suspender todos los fármacos antituberculosos y evaluar el compromiso de otros órganos, como hígado, riñón, o alteraciones hematológicas, algunos pacientes requieren corticoides sistémicos además de antihistamínicos.⁴

Una vez que la reacción cutánea se resuelva, se deben reintroducir los fármacos antituberculosos de a uno por vez, comenzando por el menos probable de ser causante de la reacción (H o R) empleando un tercio o la mitad de la dosis terapéutica y aumentando progresivamente en 3-6 días. Se debe continuar el procedimiento añadiendo uno a la vez. Si aparece una reacción luego de agregar algún fármaco, se identifica como su causante y no se debe continuar administrándolo. Si al reintroducir HR y E no se ha repetido el cuadro, se recomienda prescindir de Z.¹⁰

De ser necesario, se debe rotar a algún esquema alternativo consultando con un experto en tuberculosis.

Si el exantema se acompaña de fiebre y compromiso sistémico, se debe internar al paciente y descartar síndrome de reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms; DRESS, por sus siglas en inglés).⁴

Manejo de la hepatotoxicidad inducida por fármacos antituberculosos

Los medicamentos de primera línea que pueden causar hepatotoxicidad inducida por drogas son Z, H y R. La desnutrición, hipoalbuminemia y el empleo simultáneo de otros medicamentos hepatotóxicos potencian el riesgo.⁴⁰

El uso concomitante de H, R y Z, en el inicio del tratamiento, se puede asociar a una elevación transitoria de las transaminasas en el 20% de los casos, que resuelve espontáneamente en días o semanas.¹⁰

Si se detecta un aumento de las transaminasas de 5 veces o mayor del límite superior del valor normal o más de 3 veces con síntomas (náuseas, vómitos, dolor hepático a la palpación), hay que suspender el tratamiento de inmediato.^{1,4,7}

La R puede dar ictericia asintomática sin hepatitis, con elevación de la concentración sérica de bilirrubina y fosfatasa alcalina (colestasis); si se acompaña de aumento de transaminasas o síntomas debe suspenderse el tratamiento y evaluar.¹⁰

Ante un paciente que desarrolle ictericia, acompañada de síntomas clínicos y alteraciones de laboratorio características de hepatitis, se debe suspender el tratamiento antituberculoso y descartar otras causas posibles de daño hepático, por ejemplo, infecciones virales o interacciones con otros medicamentos.^{1,40}

Se debe controlar al paciente hasta que el hepatograma vuelva a valores normales y los síntomas se resuelvan. Una vez que esto se logre, se deben reintroducir los fármacos de a uno a la vez, comenzando por E y R, repetir el hepatograma en 3 a 7 días, si no empeora podrá reintroducirse la

H y repetir las pruebas de función hepática en otros 3 a 7 días. Si los resultados de las pruebas son estables, se puede continuar con HRE sin reintroducir Z. El esquema sin Z, con HRE debe durar 9 meses. Si los síntomas recurren o hay un aumento de las transaminasas o bilirrubina, se debe suspender el último medicamento reincorporado.^{1,7,40}

Existen dos situaciones en las que se debe indicar un régimen alternativo con fármacos no hepatotóxicos (Levofloxacina, Etambutol, Cicloserina, Linezolid, inyectables de segunda línea): una de ellas es cuando el paciente tiene una tuberculosis grave y no es conveniente suspender el tratamiento; la otra, cuando los síntomas y signos de hepatitis no mejoran con la suspensión de la medicación.^{1,10,40} Se debe consultar a un experto en tuberculosis para el manejo de estos casos, así como ante situaciones que requieran regímenes alternativos.

El Programa Nacional de Control de la Tuberculosis facilita la consulta de estos casos al Comité de Expertos a través de la siguiente dirección de correo electrónico: pnctb.ar@gmail.com.

Manejo de otros efectos adversos

El etambutol excepcionalmente puede causar toxicidad ocular, y este efecto es dosis dependiente. Se pueden hacer pruebas de visión de los colores rojo y verde y monitoreo de agudeza visual durante su empleo. A las dosis recomendadas, el riesgo de neuropatía óptica por etambutol es insignificante en niños con función renal normal; por lo tanto, se puede emplear a cualquier edad, ajustando la dosis al peso del paciente y sin superar dosis máximas, independientemente de la capacidad del niño para cooperar con las pruebas de visión.^{10,41,42}

La pirazinamida puede causar hiperuricemia que no debe tratarse si es asintomática; se puede indicar dieta para hiperuricemia. Menos frecuentemente, puede dar síntomas y molestias articulares, que se alivian fácilmente con ácido acetilsalicílico. Es importante comprobar la dosis según el peso, ya que estos síntomas suelen aparecer por sobredosis.¹⁰

Tabla 12. Efectos adversos de los fármacos de primera línea.

Fármaco	Principales efectos adversos	Otros
Isoniacida (H)	Hepatitis Hipersensibilidad cutánea Neuropatía periférica	Convulsiones Anemia hemolítica Síntomas mentales Anemia aplástica Anemia sideroblástica Agranulocitosis Reacción lupoide Artralgia Ginecomastia
Rifampicina (R)	Hepatitis Reacciones cutáneas Reacciones gastrointestinales Púrpura trombocitopénica Fiebre Síndrome gripal	Taquipnea Shock Anemia hemolítica Falla renal aguda
Pirazinamida (Z)	Hepatotoxicidad Náuseas Vómitos Exantema Anorexia Artralgias Hiperuricemia Hipersensibilidad cutánea	Gota Fotosensibilidad
Etambutol (E)	Neuritis retrobulbar Artralgia Hepatitis	Hipersensibilidad cutánea Neuropatía periférica

ESTUDIO DE CONTACTOS

El camino de la tuberculosis lleva múltiples pasos, desde la exposición a una persona con una forma infecciosa de tuberculosis, a la subsiguiente infección y, para algunas personas, la progresión a enfermedad.

Cada uno de los pasos requiere intervenciones basadas en evidencia para reducir la transmisión de la tuberculosis, prevenir la infección, prevenir el desarrollo de enfermedad en los infectados, realizar el diagnóstico oportuno de la enfermedad, y optimizar los resultados del tratamiento en niños y adolescentes.⁴

El estudio de contactos es el primer paso en la cascada de cuidados que se realiza entre quienes hayan compartido con una persona enferma de tuberculosis la vivienda, o lugares comparables en los que se produzca la transmisión de la tuberculosis. Una infección por exposición reciente tiene una probabilidad diez veces mayor de desarrollar tuberculosis que una antigua.

Si el caso índice es un niño, se recomienda que la investigación de contactos y la detección incluyan esfuerzos para identificar la posible fuente de infección. Esto se conoce como "investigación de contacto inverso" o "investigación de caso fuente".¹

El estudio de contactos tiene como objetivos:

- Identificar a las personas que estuvieron expuestas al bacilo de la tuberculosis.
- Diagnosticar si han desarrollado una tuberculosis activa o tienen una infección tuberculosa.
- Tratar en forma precoz a los enfermos que han desarrollado una tuberculosis activa.
- Tratar a los infectados luego de descartar tuberculosis activa.
- Reconstruir la cadena de transmisión de la tuberculosis para identificar el caso fuente.
- Cortar la cadena de transmisión.⁴

Tienen mayor riesgo de tener una infección tuberculosa y eventualmente desarrollar la enfermedad, las personas que han estado en contacto con un paciente con tuberculosis de localización laríngea y/o pulmonar bacteriológicamente confirmada, o que en sus pulmones tienen lesiones extensas o cavitadas. Las personas con tuberculosis pulmonar con baciloscopía negativa, los casos que no se confirman microbiológicamente y los que presentan localizaciones extrapulmonares (excepto la laríngea) tienen un potencial infectante significativamente menor, sin embargo, esto NO significa que los contactos de esos pacientes no deban ser estudiados porque, en estas situaciones, el caso infectante puede surgir del estudio de contactos.⁴

El riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa en personas menores de 19 años, después de una exposición cercana, se relaciona con la administración de tratamiento preventivo, la adecuada vacunación con BCG y el tiempo transcurrido desde la exposición a la persona enferma de tuberculosis.⁴³

La efectividad del tratamiento preventivo en niños y adolescentes con infección tuberculosa para evitar que desarrollen la enfermedad se estima que es de 91%. Sin embargo, se ha observado que el 61% de los niños y adolescentes y el 83% de todos los niños menores de 5 años con infección

tuberculosa que desarrollaron la enfermedad, lo hizo dentro de los 90 días posteriores al inicio de la investigación de contactos.⁴³ Es decir, que considerando que los niños más pequeños se encuentran en una situación particularmente de alto riesgo de progresión a enfermedad después de la infección, la investigación de contactos puede llegar a muchos niños demasiado tarde para prevenirla.⁴⁴

Considerando que el 80% de las muertes pediátricas por tuberculosis ocurren en niños menores de 5 años, el diagnóstico más temprano de las personas con enfermedad activa mediante el tamizaje sistemático de quienes están en riesgo de padecer tuberculosis, y el diagnóstico y tratamiento de los niños que son contactos de enfermos infectantes, son enfoques importantes para reducir la enfermedad y muerte por tuberculosis en esta población.^{1,45}

Los contactos infectados por *M. tuberculosis* que tienen un riesgo particularmente alto de presentar la enfermedad de tuberculosis incluyen los siguientes:

- Niños menores de 5 años.
- Personas con el sistema inmunitario debilitado debido a: Infección por el VIH, terapia inmunosupresora, que incluye antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa), uso prolongado de corticosteroides en altas dosis o los medicamentos que se reciben después de un trasplante de órganos.
- Niños y adolescentes con infección tuberculosa reciente.

Definiciones operativas para el estudio de contactos

Contacto: persona expuesta a un caso de tuberculosis.

Caso índice o inicial: Persona de cualquier edad detectada inicialmente como un caso de tuberculosis activa, en un hogar específico o en otro entorno semejante, en el que otros pueden haber estado expuestos. El caso inicial es la persona en quien se centra la investigación de contactos, pero no necesariamente es la fuente de infección.

Contacto domiciliario o conviviente: Persona que ha compartido el mismo espacio de vivienda con el caso inicial durante una o varias noches o durante períodos diurnos frecuentes o prolongados (4 horas o más) en los tres meses anteriores desde la identificación del caso índice o desde el inicio de los síntomas.

Contacto frecuente: Persona que no está en la misma vivienda, pero compartió con el caso inicial un espacio cerrado, como lugares de estudio, trabajo u otros sitios que favorecen la transmisión de la tuberculosis, por períodos de tiempo reiterados o prolongados, durante los tres meses anteriores al comienzo del episodio actual de tratamiento de la tuberculosis.

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

Acciones para realizar el estudio de contactos:

1. **Entrevistar y obtener información del caso índice y brindar información:** Recabar información del caso índice, resultados de bacteriología, características radiológicas de la enfermedad, síntomas, tiempo de evolución, tipo de relación con los contactos, antecedentes de

tratamiento antituberculoso y factores de riesgo asociados. Informar sobre la transmisión de la tuberculosis, la necesidad de realizar el estudio de contactos lo antes posible (se debe realizar preferentemente en la primera semana luego del diagnóstico), y de completar los estudios y tratamientos que se les indiquen.

2. **Identificación y censado de los contactos:** se debe comenzar siempre el estudio por los contactos domiciliarios y los contactos frecuentes, sobre todo cuando es probable que haya existido una exposición prolongada y que el caso inicial sea muy contagioso (tos prolongada, baciloscopia muy positiva o XpertMTB detectado alto o muy alto, o la presencia imágenes indicativas de enfermedad cavitaria extensa en la radiografía de tórax). Se debe dar prioridad y estudiar rápidamente a los contactos de mayor riesgo (contactos con síntomas de tuberculosis, contactos menores de 5 años y contactos inmunocomprometidos).

3. **Diagnóstico de tuberculosis infección o enfermedad:** se estudiarán los contactos mediante examen clínico, prueba tuberculínica o IGRA, radiografía de tórax y examen microbiológico de esputo a los sintomáticos respiratorios.

Los contactos con algún signo o síntoma de tuberculosis, en especial tos durante más de 2 semanas, fiebre durante más de 2 semanas, mal progreso o pérdida de peso en los últimos 3 meses, y/o radiografía de tórax anormal, deben ser evaluados como probable enfermedad tuberculosa activa (descartar otros diagnósticos diferenciales o comorbilidades).

Los contactos con examen clínico y radiológico normal son candidatos para recibir tratamiento preventivo de tuberculosis.

4. **Conducta terapéutica:** se indicará tratamiento a los contactos con diagnóstico de enfermedad tuberculosa según severidad, empleando los esquemas de tratamiento mencionados previamente. Se indicará el tratamiento preventivo de la tuberculosis a los contactos expuestos o infectados sin enfermedad activa.

5. **Seguimiento:** luego de finalizar el tratamiento preventivo se sugiere control clínico periódico para detectar tuberculosis ante la aparición de síntomas. Los dos años posteriores al contacto son los de mayor riesgo de desarrollar la enfermedad.⁴

6. Cuando entre los contactos estudiados se haya detectado algún enfermo no diagnosticado previamente, se procederá a hacer el estudio de los contactos correspondiente a ese nuevo caso.

PREVENCIÓN

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

1. Búsqueda activa de casos y su tratamiento oportuno para reducir las fuentes de infección.
2. Vacunación con BCG para disminuir la susceptibilidad a la infección.
3. Tratamiento preventivo de tuberculosis a todo paciente infectado y contactos de alto riesgo expuestos a personas con tuberculosis activa en período de contagio.⁴

Vacuna BCG (Bacilo de Calmette-Guérin)

Esta vacuna fue desarrollada en 1921 a base de *Mycobacterium bovis* vivo atenuado. Actualmente, son cinco las cepas principales con las que se producen más de 90% de las vacunas usadas a nivel mundial y cada cepa tiene características diferentes.⁴⁶

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 hematológica tras la infección primaria. No actúa sobre la reinfección exógena y no está comprobado su papel en la reactivación endógena.⁴

Aplicada al nacer, su mayor efecto protector se ejerce sobre las formas graves de tuberculosis: diseminada miliar y meníngea. También ha demostrado efectividad en la prevención de la lepra, producida por *M. leprae*, la úlcera de Buruli, producida por *M. ulcerans* y de otras micobacteriosis.⁴⁷

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.⁴

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

Se presenta liofilizada en frasco-ampolla de 10, 20 o más dosis y ampollas de 1 a 2 ml o más; se debe reconstituir con la cantidad de diluyente indicada por el laboratorio productor. Una vez reconstituida, debe ser utilizada dentro de las 8 horas, es decir, en la jornada de trabajo. La potencia de la vacuna depende de la cepa utilizada, de la dosis y de la correcta conservación y manejo. Se requiere un sistema de refrigeración y vigilancia permanente de la temperatura hasta su uso (2°C a 8°C), antes de que expire la fecha de vencimiento. No se debe exponer la vacuna a la acción de la luz solar ni otra fuente de rayos ultravioleta. Actualmente, el método de preparación está estandarizado; la OMS es la responsable del control de la calidad de la vacuna.^{4,46}

Técnica de aplicación: La dosis por aplicar es de 0,1 ml en todas las edades, en inyección intradérmica, un centímetro por debajo de la inserción inferior del músculo deltoides, en la línea media de la cara externa del brazo derecho (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 pequeña pápula puede observarse durante las primeras 48 hs de aplicada, y desaparece. A las dos o tres semanas, se desarrolla un nódulo, que llega a su máximo tamaño (10 mm) hacia la cuarta semana, y aparece una costra, que se desprende y deja una pequeña úlcera. Esta puede supurar hasta dos o tres meses, luego de los cuales queda una cicatriz plana, blanquecina, ligeramente deprimida, de 4 a 7 mm de diámetro. No se aplicarán antisépticos o

apósitos en la zona. Un 5%-10% de los vacunados no presentan cicatriz y esto no indica que hay que revacunar al paciente si existe certificación de colocación de la vacuna.

Las reacciones locales leves ocurren a pesar de una administración intradérmica correcta y el grado de la reacción dependerá de una serie de factores incluyendo la cepa usada en la vacuna, el número de bacilos viables en el lote y la variación en la técnica de inyección. No se requiere tratamiento para reacciones leves en el lugar de la inyección con o sin linfadenopatía regional.⁴⁶

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.⁴

Si la vacunación no se puede realizar al nacer, la BCG se administrará en cuanto sea posible, sin retrasos, a fin de proteger al niño antes de que se produzca la exposición al bacilo de la tuberculosis en la comunidad. La administración de la BCG junto con la dosis neonatal de vacuna contra la hepatitis B es segura y muy recomendable. Para evitar que se pierdan oportunidades de proceder a la vacunación neonatal, los viales multidosis de BCG deben abrirse y utilizarse, aunque ello suponga un desperdicio de vacuna no utilizada. Hay que corregir toda renuencia de los profesionales sanitarios a abrir viales de BCG y a desperdiciar parte de su contenido.⁴⁷

Los niños de 1 mes de vida a 6 años que no hubieran sido vacunados con BCG al nacer (sin cicatriz y/o registro de vacunación) se vacunarán una vez descartada la tuberculosis, siempre que no presenten alteraciones inmunológicas.⁴

La ausencia de cicatriz tras la vacunación con BCG no indica ausencia de protección y no es una indicación para la revacunación.^{4,47}

Contraindicaciones de la vacunación con BCG

- Inmunodepresión primaria o secundaria (inmunodeficiencias congénitas, VIH positivos, candidatos a recibir trasplante de órgano, linfomas, leucemias, neoplasias generalizadas, tratamiento prolongado con esteroides o drogas inmunosupresoras).

Se debe retrasar su aplicación en:

- Enfermedades con grave compromiso del estado general.
- Afecciones generalizadas de la piel.
- Enfermedades infecciosas agudas en curso (especialmente, sarampión y varicela).

Las afecciones leves, como el resfrío común, no constituyen una contraindicación.⁴

Eventos adversos post-vacunación

La vacuna BCG se usa ampliamente a nivel mundial y cerca de 100 millones de recién nacidos son vacunados cada año. A pesar de este uso extendido, se han reportado pocos eventos adversos.⁴⁶

La frecuencia de eventos adversos tras la vacunación es variable (Tabla 13), y depende de factores como la cepa vacunal, el número de bacilos viables en el lote, la técnica de aplicación y la respuesta inmune del huésped.^{46,47}

Las reacciones locales, úlcera mayor de 8 mm y/o persistencia superior a los 4 meses, adenopatías axilares, supraclaviculares y/o cervical del mismo lado de la vacunación, no supuradas y de menos

de 1,5 cm, no suelen ser consideradas como complicaciones. En estos casos se recomienda observar y esperar ya que, suelen curar sin secuelas entre cuatro y seis meses.⁴

Las complicaciones sistémicas y las complicaciones en pacientes con inmunodeficiencias deben recibir tratamiento antifímico. La osteítis ha sido descrita en algunos países en relación con la cepa, la virulencia y la dosis de la vacuna. Aunque, excepcionalmente, se ha descrito diseminación generalizada y meningitis por BCG en inmunocompetentes, esto ha ocurrido, sobre todo, en inmunocomprometidos. Se debe evaluar la inmunidad del individuo (serología para VIH, sospecha de inmunodeficiencia primaria) ante la aparición de complicaciones de la vacunación con BCG, como abscedación, fístula persistente, linfadenitis supuradas, osteítis u osteomielitis, diseminación, reactivación de la lesión inicial. Si, en dichas situaciones, se comprueba la inmunodeficiencia, el paciente debe recibir tratamiento con drogas antituberculosas que incluye: H+R+E con o sin levofloxacina o moxifloxacina^{48,49} (no se utiliza pirazinamida, a la que el *M. bovis* es resistente), además del tratamiento de la enfermedad de base, por lo que se sugiere la consulta con el especialista y el manejo multidisciplinario. También debe indicarse el mencionado tratamiento a los casos con reacciones adversas sistémicas sin patología inmune comprobada.⁴

Tabla 13. Eventos adversos post-vacunación con BCG.^{46,47}

Extensión	Evento adverso	Frecuencia
Local	-Lentitud en la cicatrización/ extensión de la ulceración.	1/1.000
	- Absceso local.	1/10.000
	-Reacción lupoides.	1/175.000
	-Reacción pseudoeczematosas.	Según costumbres culturales
Regional	-Adenitis simple.	1/1.000-10.000
	-Adenitis supurada.	
Sistémica	-Lesiones cutáneas únicas o múltiples a distancia del sitio de aplicación.	Reportes de casos
	-Osteítis u osteomielitis.	1/3.000-10 ⁸
	-BCG generalizada.	1/230.000-640.000
	-Síndrome de reconstitución inmune.	1/640.000

Tratamiento preventivo de la tuberculosis

Luego de descartar enfermedad, se indica tratamiento preventivo de tuberculosis a:²⁵

- Contactos menores de 5 años (con PPD positiva o negativa).
- Contactos VIH positivos o inmunocomprometidos de cualquier edad (con PPD positiva o negativa).
- Niños o adolescentes con PPD o IGRA positivo (Tratamiento de Infección tuberculosa o quimioprofilaxis secundaria).
- Personas con riesgo de exposición a tuberculosis que inician un tratamiento anti-factor de necrosis tumoral, reciben diálisis, se preparan para un trasplante de órgano o hematológico o con silicosis.

El tratamiento preventivo de tuberculosis se puede realizar con alguno de los siguientes esquemas^{1,25}:

- **3 HR**: isoniazida (7,5 a 15 mg/kg/día. Máximo 300 mg) más rifampicina (10 a 20 mg/kg/día. Máximo 600 mg) diariamente durante 3 meses (para todas las edades). Controles clínicos mensuales.
- **6H**: isoniazida (7,5 a 15 mg/kg/día. Máximo 300 mg) en una toma diaria durante 6 meses (para todas las edades). Puede controlarse clínicamente cada dos meses.
- **9H**: isoniazida diaria durante 9 meses en VIH positivos con inmunodepresión. Control clínico mensual.
- **4R**: rifampicina (10 a 20 mg/kg/día. Máximo 600 mg) diariamente durante 4 meses (para todas las edades). Control clínico mensual.

Otras opciones de tratamientos acortados con isoniazida (H) más rifapentina (P):^{1,2,25}

- **3HP**: isoniazida más rifapentina semanalmente, durante 3 meses (puede emplearse a partir de los 2 años). (tabla 14).
- **1HP**: isoniazida (300 mg/día) más rifapentina (600 mg/día) diariamente durante 1 mes (puede emplearse a partir de los 13 años).

La rifapentina no está disponible aún en Argentina.

- **Tratamiento preventivo del contacto expuesto** (quimioprofilaxis primaria)⁴

Es el tratamiento preventivo de tuberculosis se debe realizar en situaciones de exposición a enfermos de tuberculosis contagiantes, a los contactos menores de 20 años con prueba tuberculínica negativa, sin signos ni síntomas de tuberculosis, cuya radiografía de tórax sea normal.

Se emplea isoniazida a razón de 10 a 15 mg/kg/día (máximo de 300 mg/día) en una toma diaria.

Se efectuará un control clínico al segundo mes y se repetirá el estudio tuberculínico, clínico y radiológico al tercer mes.

En los contactos de 5 a 19 años tuberculino negativos, asintomáticos y radiografía normal, se puede suspender el tratamiento preventivo si en el control del tercer mes no hay viraje tuberculínico, es

decir, la PPD anterior era negativa y la de ese control sigue siendo negativa. Si la PPD administrada al tercer mes es positiva (viraje tuberculínico) se debe continuar con la administración de isoniacida durante 3 meses más, hasta completar los 6 meses de tratamiento preventivo de la infección tuberculosa detectada. En los casos en quienes no pueda efectuarse la segunda prueba tuberculínica por falta de disponibilidad, deberá completarse el tratamiento preventivo (6 meses de H).

Para suspender la profilaxis con isoniacida es necesario que el contacto no haya estado expuesto a enfermos infectantes por más de dos meses, que el estudio de contactos esté completo y no se haya encontrado otros enfermos bacilíferos.⁴

En caso de no contar con pruebas de infección tuberculosa, a los contactos expuestos, ≤ 19 años, luego de descartar enfermedad, se les puede indicar cualquiera de los esquemas de tratamiento preventivo de tuberculosis propuestos (3HR, 6H o 4R).

Si el contacto es menor de 6 años y nunca fue vacunado con BCG previamente, deberá recibir la vacuna, luego de finalizar la quimioprofilaxis. (Excepto en contactos con inmunodeficiencias).⁴

- **Otras situaciones especiales:** Los pacientes con falla renal crónica que reciben hemodiálisis presentan un riesgo de desarrollar tuberculosis activa de 10 a 25 veces mayor que la población general, y los que padecen diabetes mellitus, de 2 a 4 veces mayor. Otras condiciones clínicas con riesgo aumentado incluyen desnutrición, inmunodepresión, trasplante, miastenia gravis, enfermedades reumáticas, neoplasias, tratamientos con inmunomoduladores. En todos estos casos, se realizará una investigación exhaustiva del medio para detectar exposición a tuberculosis, se efectuará una prueba tuberculínica o IGRA, radiografía de tórax y si hay síntomas respiratorios o la radiografía de tórax es anormal solicitar muestras de esputo para estudio microbiológico. Se procederá a iniciar tratamiento preventivo o de enfermedad tuberculosa, según corresponda.⁴

Tabla 14. Tratamiento preventivo 3HP. Dosis según peso.

Peso	Isoniacida (H) mg/dosis	Rifapentina (P) mg/dosis
10 a 16 kg	300	300
16-24 kg	500	450
24 – 30 kg	600	600
≥ 31 kg	700	750
\geq a 15 años	900	900

COINFECCIÓN TUBERCULOSIS-VIH

En los años 80, cuando la tuberculosis comenzaba a disminuir en el mundo industrializado, apareció la infección por el VIH, llevando a millones de personas a ser más vulnerables a la infección activa y a la reactivación de la tuberculosis. Esta sindemia (epidemia sinérgica) llevó a un aumento de las tasas de tuberculosis y de la mortalidad por ambas infecciones.

Los niños infectados por *M tuberculosis* y VIH tienen 8-20 veces mayor probabilidad de presentar enfermedad tuberculosa activa que las personas sanas, desarrollándose además en forma más rápida y con mayor mortalidad que en los pacientes inmunocompetentes.^{1,4}

Ambas infecciones poseen un sinergismo mortal: el VIH promueve la progresión de la infección por tuberculosis reciente o latente a enfermedad grave, y la tuberculosis acelera la evolución de la enfermedad por el VIH.^{50,51} Debido a la interacción entre ambas enfermedades, se debe descartar la coinfección con VIH en todo paciente con diagnóstico de tuberculosis e investigar exhaustivamente la presencia de tuberculosis en todo niño con infección por VIH.^{1,50}

Se estima que, de las 21000 muertes por tuberculosis anuales en niños a nivel mundial, un 10% se encuentra asociada a la infección por VIH, este es el motivo por el que la OMS recomienda el screening para VIH en todo paciente pediátrico con tuberculosis.⁷

Inmunología: La coinfección tuberculosis y VIH, afecta múltiples aspectos de la inmunidad del huésped, como lo indica la producción alterada de TNF- α , IFN- γ , interleucina-2 e interleucina-10, y la alteración de la diferenciación y función de las células T CD4+ y CD8+.⁵¹ La disminución de CD4, linfocitos Th1 e interferón gamma en pacientes que viven con VIH, favorece el desarrollo de tuberculosis. Básicamente, mientras más inmunosuprimido se encuentra el paciente (menor recuento de CD4), más atípica es la presentación clínica y radiológica de la tuberculosis. Por otro lado, la tuberculosis produce la estimulación de los macrófagos, lo que incrementa la producción de sustancias proinflamatorias que favorecen el desarrollo del virus de VIH y aumentan su replicación.⁵²

Manifestaciones clínicas: La tuberculosis tiene la capacidad de afectar cualquier órgano. En huéspedes inmunocompetentes, el 85% de las formas son pulmonares. En los pacientes con VIH, si presentan CD4 normales, tendrán síntomas parecidos a una persona sin VIH⁴, como fiebre, tos crónica, pérdida de peso, sudor nocturno. La hemoptisis es rara en estos niños, ya que la presencia de cavidades es poco frecuente. En niños que presentan inmunodepresión severa aumenta la frecuencia de las formas extrapulmonares, o pulmonares severas o diseminadas.⁵² Pueden manifestar síndrome febril prolongado o síndrome de impregnación con pérdida de peso importante.

Diagnóstico radiológico: La tuberculosis pulmonar en pacientes con VIH e inmunidad conservada se presenta con el cuadro clásico de tuberculosis primaria, con adenopatías hiliares o mediastinales, y en los niños más grandes la presencia de infiltrados apicales con cavidades. Sin embargo, pacientes con un recuento bajo de células CD4, la tuberculosis se presenta con imágenes radiológicas atípicas, infiltrados pulmonares difusos, a veces generalizados o basales bilaterales, patrón miliar, linfadenopatías mediastinales, o incluso con cambios mínimos o radiografía de tórax normal.⁵³

Prueba tuberculínica: Una PPD positiva no diferencia infección o enfermedad. En los pacientes con VIH, debe considerarse a la reacción de tuberculina positiva con valores de 5 mm o más. Pero si el paciente tiene un recuento de CD4 bajo, la PPD puede ser negativa, y en ese caso estamos ante la presencia de anergia tuberculínica, y no se puede descartar tuberculosis.⁴ Las pruebas IGRA han

ofrecido resultados con mayor especificidad que la PPD para diagnóstico de infección, pero en pacientes con CD4 bajos la sensibilidad disminuye notablemente.⁵²

Bacteriología: En niños sintomáticos respiratorios se deben tomar 3 muestras de esputo o contenido gástrico, en las cuales se realizará el examen microscópico directo, cultivo, tipificación y antibiograma. Todas las muestras pulmonares o extrapulmonares deben ser cultivadas.^{4,50} El uso de la técnica de auramina-rodamina aumenta en un 10 % la sensibilidad de la baciloscopía. Debido a la alta incidencia de esta enfermedad en nuestra comunidad, a pesar de la mayor prevalencia de micobacterias atípicas en niños con VIH, si el estudio directo (baciloscopía) es positivo, el paciente debe iniciar tratamiento para tuberculosis hasta obtener la tipificación en el cultivo.⁵⁰ Es fundamental realizar siempre el cultivo ya que el estudio directo puede ser negativo pero el cultivo aumenta la sensibilidad y permite la tipificación y el antibiograma. Estos pacientes tienen mayor riesgo de presentar una tuberculosis farmacorresistente ya sea secundaria a múltiples pérdidas de seguimiento (por ejemplo, en adolescentes) o primaria (contagiarse de un adulto con tuberculosis con resistencia a fármacos). En todos los casos se debe pesquisar la sensibilidad del adulto contagiante, para adecuar el régimen terapéutico inicial según su sensibilidad hasta tener la información bacteriológica del niño.⁷

Técnicas moleculares: (Xpert®MTB) Esta técnica molecular de diagnóstico es recomendada en pacientes con VIH ya que muestra alta sensibilidad y especificidad, se obtiene el resultado en el día y agrega la información de la sensibilidad o resistencia a rifampicina.^{1,52}

Tratamiento: El tratamiento concomitante de la tuberculosis y la infección por VIH plantea todo un desafío para el médico, debido a las interacciones medicamentosas y las toxicidades⁵⁴, por lo cual es necesaria la consulta con especialistas en el manejo de estos casos.⁴

El tratamiento de las personas con VIH y tuberculosis no difiere en gran medida del tratamiento en pacientes sin VIH. Se realiza una primera fase de 2 meses con 4 fármacos (HRZE). Al segundo mes el esputo debe ser negativo, pudiendo pasar a una segunda fase con 2 drogas (HR).¹ La duración del tratamiento en realidad es un aspecto controvertido, y ante la mayor posibilidad de recaídas, se recomienda que la segunda fase sea más prolongada,⁵² de 7-10 meses o al menos 6 meses después de la negativización de los cultivos.⁴

Es importante antes de iniciar el tratamiento antifímico, evaluar si está recibiendo medicación antirretroviral, qué medicamentos recibe y los últimos valores de su recuento de CD4 y carga viral. No se debe utilizar simultáneamente rifampicina con inhibidores de la proteasa y algunos inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa (NNRTI) debido a que rifampicina es un potente inductor del sistema enzimático P450 especialmente CYP3A y de la glicoproteína-P a nivel hepático. Esto puede llevarnos a niveles sub terapéuticos de los antivirales, especialmente los inhibidores de la proteasa.⁵⁵ Si por algún motivo no pueden suspenderse los inhibidores de proteasa y el paciente inicia un esquema de tratamiento antifímico sin rifampicina, el mismo debe prolongarse.

Hay que tener en cuenta que no deben iniciarse al mismo tiempo el tratamiento para tuberculosis y VIH, ya aumenta el riesgo de que el paciente presente un síndrome de reconstitución inmune (SRI). Idealmente se inicia primero el tratamiento para tuberculosis. Si el paciente presenta inmunosupresión severa, se inicia el tratamiento del VIH a las 2 semanas, de lo contrario es conveniente esperar a la semana 8 para iniciarlo. El SRI se presenta en el 20% de los pacientes coinfectados. Puede manifestarse alrededor de los 30 días del inicio de tratamiento antirretroviral, con la aparición de fiebre, nuevas lesiones tuberculosas o empeoramiento de las presentes al inicio, tanto a nivel pulmonar como extrapulmonar. También se describe la aparición de derrame pleural no presente anteriormente. Si el SRI es leve, puede tratarse con antiinflamatorios no esteroideos, pero si es grave, debe considerarse el agregado de corticoides.¹

Prevención: Lo más importante antes de iniciar un tratamiento preventivo de la tuberculosis (quimioprofilaxis) en estos pacientes es realizar todos los estudios necesarios para descartar la enfermedad activa. Los pacientes con VIH que tienen contacto con un enfermo bacilífero deben recibir un esquema completo de tratamiento preventivo (3HR ó 6-9H).¹ La prevención es efectiva para reducir la morbimortalidad de estos pacientes, pero el efecto protector desaparece al suspenderla.

Vacunación con BCG: La vacunación con el bacilo de Calmette–Guérin está contraindicada por el riesgo de enfermedad diseminada.¹

TUBERCULOSIS CON RESISTENCIA A FÁRMACOS

El *M. tuberculosis* tiene mutaciones espontáneas con una frecuencia predecible en los cromosomas, que le confieren resistencia a los agentes antimicrobianos. Estas mutaciones no están vinculadas al uso de medicamentos, sino que son espontáneas y previas a ellos. Esta proporción de mutantes resistentes varía entre 1 en 10⁵ y 1 en 10⁸ para las drogas principales (isoniacida, rifampicina, etambutol, pirazinamida). Cuando se administra monoterapia (una sola droga útil), mueren los bacilos sensibles y se siguen reproduciendo los resistentes. Así, se logran cepas resistentes in vivo que luego se transmiten de uno a otro individuo.⁴

Si bien es poco probable que se indique un solo medicamento frente a un caso de tuberculosis, se puede indicar un tratamiento inadecuado desconociendo que los bacilos que el paciente alberga ya son resistentes a alguno de los fármacos. De igual forma, si el paciente realiza un tratamiento irregular puede seleccionar bacilos resistentes en sus lesiones.⁴

Se estima que en el mundo hay 67 millones de niños infectados con *M. tuberculosis*; 5 millones con cepas resistentes a H, y 2 millones con cepas multirresistentes.⁵⁶ En nuestro país, los aislamientos de *M. tuberculosis* fármacorresistente en pediatría coinciden con el aumento de tuberculosis resistente en la población adulta.⁴ La mayoría de estos casos de tuberculosis en niños y adolescentes se producen por el contacto con un caso fuente infeccioso con fármacorresistencia.⁵⁷

La resistencia antimicrobiana es un grave problema de salud pública que causa un aumento de fracasos de tratamiento, de la duración y el costo de estos, y también la posibilidad de efectos adversos, provocando un serio impacto económico y social.

Definiciones: 1,4,56,57,58,59

La **tuberculosis monorresistente**: es aquella provocada por cepas de *M tuberculosis* resistente a un solo medicamento antituberculoso de primera línea.

La **tuberculosis polirresistente**: presenta resistencia a dos o más drogas, pero no incluye conjuntamente H y R.

La **tuberculosis multirresistente** (TB-MDR) Es aquella que presenta resistencia a las dos drogas de primera línea más efectivas: H y R, acompañada o no de resistencia a otras drogas antituberculosas.

La **tuberculosis pre-extensamente resistente** (TB-pre-XDR): presenta resistencia como mínimo a H y R junto con resistencia por lo menos a una de las dos fluoroquinolonas (FQ) levofloxacina (Lfx) y moxifloxacina (Mfx).

La **tuberculosis extensamente resistente** (TB-XDR): es la TB-pre-XDR a la que se agrega resistencia como mínimo a una de las drogas del grupo A (Tabla 15).

La **tuberculosis resistente a rifampicina** (TB-RR) es aquella con resistencia a R sin información sobre resistencia a otras drogas, esta debe tratarse como TB-MDR, ya que en más del 80-90 % de los casos también es resistente a H.

Se debe sospechar tuberculosis farmacorresistente en los siguientes casos ^{4,60}

- Contacto con una persona con tuberculosis fármacorresistente confirmada.
- Paciente que empeora o persiste con baciloscopías positivas al finalizar la fase inicial, a pesar de estar bajo un tratamiento adecuado. (Se debe descartar otros diagnósticos diferenciales y solicitar nuevo cultivo y prueba de sensibilidad a fármacos).
- Niño con antecedente de tratamientos irregulares, no supervisados, mala adherencia o retratamiento.
- Niño en contacto con un adulto con tuberculosis con resistencia a fármacos conocida.
- Procedencia de una comunidad con elevadas tasas de tuberculosis farmacorresistente.
- Contacto con un caso de tuberculosis con fracaso terapéutico (baciloscopías positivas luego de 4 meses de tratamiento), retratamiento, caso crónico (tuberculosis a pesar de 2 tratamientos previos), poca adherencia al tratamiento o fallecido recientemente por tuberculosis en tratamiento.

Las muestras microbiológicas de niños y adolescentes con tuberculosis deben someterse a cultivo y pruebas de sensibilidad a drogas u otros métodos moleculares que permitan conocer la sensibilidad a H y R.⁶⁰

Las pruebas de sensibilidad a fármacos deben solicitarse sistemáticamente en todos los casos con elementos de sospecha de resistencia y esto se debe informar al laboratorio. Estas pruebas deben realizarse en laboratorios de referencia sometidos a controles de calidad.⁴

Tratamiento

Es difícil tratar la tuberculosis farmacorresistente debido a la complejidad de los regímenes medicamentosos necesarios, la mayor incidencia de reacciones adversas que generan las drogas de segunda línea y los altos costos de la medicación. Los esquemas terapéuticos deben ajustarse individualmente al patrón de resistencia bacteriana observada en el niño o en el foco de contagio, adaptando la dosis de cada fármaco al peso del paciente y respetando el intervalo de administración de cada medicamento.

Al igual que en tuberculosis sensible a drogas, la tuberculosis farmacorresistente puede ser **bacteriológicamente confirmada** en tal caso el esquema de tratamiento se basa en las pruebas de sensibilidad a fármacos del paciente; o puede ser una tuberculosis **clínicamente diagnosticada**, teniendo en cuenta los criterios de sospecha de resistencia ya mencionados.

En todos los casos, estos pacientes deben ser consultados o referidos a centros que cuenten con un apropiado equipamiento para el aislamiento microbiológico, el suministro de medicamentos específicos, los profesionales entrenados en el monitoreo de efectos adversos de las drogas de segunda línea, el seguimiento estrictamente supervisado y el tratamiento observado de manera directa. Se puede remitir la consulta al CONAER del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis, a través de la siguiente dirección de correo electrónico: pncbtb.ar@gmail.com.

Al elegir esquema de tratamiento y su duración existen factores que deben tenerse en cuenta:⁶¹

- Resultados de las pruebas de sensibilidad a fármacos
- Estado clínico del paciente y tipo de tuberculosis (por ejemplo, tuberculosis extrapulmonar y su gravedad, en particular, la tuberculosis del sistema nervioso central).
- Antecedentes de uso de medicamentos de primera o de segunda línea en ese paciente en particular si ya ha recibido tratamiento antituberculoso.
- Preferencia del paciente y del médico por un esquema determinado.
- Uso actual y pasado de los medicamentos que se emplean habitualmente en el
- Esquema para la TB-MDR en el país o en el país de origen del paciente.
- Prevalencia de la farmacorresistencia, detectada mediante la vigilancia sistemática o periódica en el país o región.
- Contraindicaciones conocidas, como la alergia, el embarazo o la lactancia, y enfermedades concomitantes.
- El perfil de farmacorresistencia del caso índice si el paciente es contacto de un caso de tuberculosis confirmado bacteriológicamente.

- Consideraciones operativas, como disponibilidad de los medicamentos, capacidad para hacer un seguimiento de las reacciones adversas y disponibilidad de los instrumentos necesarios para el seguimiento y la vigilancia.
- Riesgo o antecedentes de toxicidad, intolerancia (distinta de la alergia) e interacciones farmacológicas.
- La edad del paciente y las formulaciones pediátricas de medicamentos disponibles.

Los fármacos empleados en los esquemas de tratamiento de la tuberculosis resistente a fármacos se clasifican en 3 grupos: A, B y C, y se detallan en las tablas 15 y 16.

Esquemas para el tratamiento de tuberculosis con resistencia a fármacos

- **Esquema de tratamiento para tuberculosis monorresistente a Isoniacida y sensibilidad confirmada a Rifampicina:** Se administran en forma diaria 4 drogas: R, Z, E y Lfx durante 6 meses (**6 RZELfx**). La duración está determinada por la necesidad de completar 6 meses de Levofloxacina. No se recomienda agregar estreptomina u otro inyectable. Realizar baciloscopia de esputo a los dos, cinco y seis meses. Realizar un cultivo junto con las baciloscopias para comprobar si apareció alguna resistencia adicional, en particular a la rifampicina. En los pacientes con tuberculosis cavitaria y persistencia de la positividad en la baciloscopia y en el cultivo de esputo, se debe solicitar nuevamente pruebas de sensibilidad, considerar prolongar el esquema de (H)REZ-Lfx más allá de los seis meses, y realizar consulta con expertos.⁶¹

- **La tuberculosis RR/MDR, pre-XDR y XDR deben ser consultadas con expertos en el manejo de niños y adolescentes con tuberculosis multirresistente.** Se sugiere emplear: **el esquema de tratamiento individualizado para TB-RR/TB-MDR:** Este esquema incluye 3 fármacos del grupo A (Lfx/Mfx + Bdq+ Lzd) asociada a 1 o 2 fármacos del grupo B (Cfz + Cs). Se completa con fármacos del grupo C cuando no se pudo hacer un esquema con los fármacos de grupos A y B (tabla 17). Se individualiza según resistencias o reacciones adversas.^{60,61}

Los regímenes individualizados deben incluir al menos cuatro fármacos a los que es probable que el *M tuberculosis* sea susceptible. Casos con formas extensas de TB-RR/TB-MDR pueden beneficiarse de un quinto medicamento adicional al menos al comienzo del tratamiento, con una duración que depende de la extensión de la enfermedad, la respuesta al tratamiento, número y eficacia de los medicamentos complementarios en el régimen y potenciales efectos adversos. La administración de Bdq es de 6 meses. Los frecuentes efectos adversos del Lzd pueden limitar la duración de su uso. Se debe evitar el uso de inyectables siempre que sea posible.^{63,64,65}

La duración del esquema individualizado depende del sitio, la gravedad y la extensión de la resistencia (además de la resistencia a H y R) La duración usual es de 18 meses o 15 a 17 meses luego de la conversión bacteriológica. Los pacientes con enfermedad no grave pueden tratarse con una duración de 12 a 15 meses.

Fluoroquinolonas en pediatría: Las preocupaciones históricas sobre la seguridad del uso de fluoroquinolonas en niños se han extrapolado en gran medida de la artropatía observada en estudios en animales. Sin embargo, hay suficiente evidencia que demuestra que estas drogas son seguras para los niños, incluso en el uso prolongado.^{66,67,68}

Formulaciones pediátricas de fármacos de segunda línea disponibles en Argentina:

Levofloxacin (Lfx) 100 mg (dispersable)

Linezolid (Lzd) 150 mg (dispersable)

Etionamida (Eto) 125 mg (dispersable)

Clofazimina (Cfz) 50 mg

Etambutol (E) 100 mg (dispersable)

Otros esquemas:

- **Esquema acortado** Bedaquilina+Pretomanid+Linezolid+Moxifloxacin (**BPaLM**) si mantiene la sensibilidad a fluoroquinolonas.
- **Esquema acortado** Bedaquilina+Pretomanid+Linezolid (**BPaL**) si presenta tuberculosis MDR con resistencia adicional a fluoroquinolonas.

Estos esquemas pueden emplearse en pacientes **mayores de 15 años y con peso mayor a 35 kg** sin tuberculosis extrapulmonar grave ni exposición previa a los medicamentos (más de 1 mes), ni embarazo o lactancia.

La administración de estos esquemas queda actualmente restringido a casos a discutir con el Comité de expertos del Programa Nacional de Control de la tuberculosis y a la disponibilidad de fármacos de segunda línea.

Indicaciones de internación: Las indicaciones de internación en tuberculosis farmacorresistente son las mismas que para tuberculosis sensible (insuficiencia respiratoria, complicaciones, comorbilidades, problemas sociales). Las medidas de bioseguridad deben cumplirse estrictamente en la atención de estos pacientes.

La administración del tratamiento de la tuberculosis monorresistente a H, tuberculosis resistente a R y MDR puede ser ambulatoria, considerando que no se usan inyectables EV. El paciente puede ser evaluado inicialmente y efectuar controles periódicos en un centro de referencia, pero es preferible supervisar la administración diaria del tratamiento a nivel periférico, en cercanía a su domicilio.

Tratamiento preventivo en tuberculosis farmacorresistente: El riesgo de infección y el de progresión a la enfermedad de tuberculosis en niños y adolescentes convivientes o contactos frecuentes de personas con enfermedad con resistencia a fármacos determina la necesidad de administrar un tratamiento preventivo. Los estudios han informado una reducción de

aproximadamente el 90 % en la incidencia de tuberculosis-MDR con tratamiento preventivo después de una exposición conocida.⁶⁰

Siempre se debe descartar enfermedad activa antes de indicar un tratamiento preventivo de tuberculosis. (Tabla 18)^{25,69} Y luego hacer un seguimiento clínico durante al menos 2 años.

Se recomienda considerar la intensidad de la exposición, confirmar la fuente de contagio y su patrón de resistencia a los medicamentos, es decir, tuberculosis con resistencia confirmada bacteriológicamente y susceptibilidad a una fluoroquinolona establecida, y confirmar la infección de tuberculosis en el contacto usando PPD o IGRA cuando sea posible. Se sugiere consultar la decisión con expertos en el manejo de estos casos.

IMPORTANTE: El tratamiento de la tuberculosis resistente a fármacos debe ser estrictamente supervisado para garantizar un máximo de oportunidades de curación y un mínimo de selección de resistencias adicionales.

Tabla 15. Fármacos de los grupos A y B de OMS utilizados en el tratamiento de la tuberculosis resistente a fármacos (Adaptado de Palmero DJ et al.⁶²)

Fármaco (presentación)	Dosis adultos	Dosis pediátrica (< 15 años)	Reacciones adversas graves	Embarazo	Pasaje a LCR
Bedaquilina (comp. 100 mg y 20 mg*)	400 mg/d por 2 semanas; luego, 200 mg trisemanal. Administrar con alimentos	Recomendada por OMS para niños de todas las edades - 16 a 30 kg de peso: 200 mg/d por 2 semanas, luego 100 mg trisemanal - Más de 30 kg de peso: igual que adultos. Administrar con alimentos	Prolongación del intervalo QTc, náuseas y vómitos, hepatotoxicidad potencial, artralgias y mialgias Monitoreo ECG estrecho, especialmente si se combina con otros fármacos que prolongan el QTc. No usar si QTc previo es > 450 mseg. Suspender si QTc > 500 mseg. Interacciones con ARV. Persiste en el organismo hasta 6 meses de finalizada su administración, con niveles terapéuticos y posibilidades de reacciones adversas	No teratogénica en animales. Evidencia insuficiente en humanos	IE Presunción de escaso pasaje
Levofloxacin (comp. 250, 500 y 750 mg;	VO = EV, 750-1000 mg/d.	VO = EV: 15 a 20 mg/kg/d. Hasta 1000 mg/d	Baja toxicidad y buena tolerancia. Artralgia mialgia tendinitis, fotosensibilidad,	Solo si	70 -80 %

f. amp. 500 mg; comp 100 mg)			prolongación del QT (rara)** Sicosis, convulsiones, neuropatía periférica	beneficio o supera riesgo (Clase C)
Moxifloxacina (comp. 400 y 100 mg*)	400 mg/d. Alta dosis: 800 mg/d < 55 kg: 15mg/k/d	10-15 mg / kg una vez al día No hay altas dosis especificadas	Perfil de toxicidad similar a levofloxacina, aunque prolonga el QTc con más frecuencia. Monitorear QTc especialmente al asociarla con otras drogas con igual RA **	Clase C 70 -80 %
Linezolid (comp. 600 mg, solución inyectable EV 600 mg)	VO = EV, 600 mg/d Algunos estudios disminuyen a 300 mg/d por RA.	VO = EV, < 15 kg: 15 mg/kg/d ; ≥15 kg: 10-12 mg/kg/d. Hasta 600 mg/d	Mielosupresión, anemia, leucopenia, trombocitopenia, neuropatía periférica, neuritis óptica, acidosis láctica. Piridoxina (100 – 200 mg/d) podría disminuir los EA; en pediatría, 1-2 mg/kg/d.	Clase C 30 -70 %
Clofazimina (cáps. gel 50 y 100 mg)	100 mg/d	2 a 5 mg/kg/d Hasta 100 mg/d	Pigmentación cutánea, ictiosis, xerosis, cólicos abdominales, depósitos en córnea, prolonga el QTc. **	No IE administ rar
Cicloserina y terizidona (cáps. 250 mg y microcáps. 125 mg*)	250 mg c/8 h (dosis total: 15 mg/kg/d)	15-20 mg/kg/d 750 mg	Neurotoxicidad (convulsiones, sicosis, intento de suicidio). Polineuritis. Piridoxina, 100 - 200 mg/d podría disminuir la toxicidad neurológica; en pediatría 1-2 mg/kg/d	Clase C 80-90%

ARV: antirretrovirales, Clase C: solo si el beneficio de su administración supera el riesgo, Comp. disp.: comprimidos dispersables, DU: dosis usual, EA: efectos adversos, EV: endovenoso, f. amp: frasco ampolla; IH: insuficiencia hepática, IE: insuficiente evidencia, IP: inhibidores de proteasa, IR: insuficiencia renal, PC: peso corporal, RA: reacciones adversas, VO: vía oral

*Formulaciones pediátricas aún no disponibles en Argentina

**ECG con determinación del QTc cuando se usan asociadas a otras drogas que también prolongan el QTc

Tabla 17. Esquemas de tratamiento de la TB-RR/TB-MDR.⁷

Sensibilidad a las fluoroquinolonas	Esquema	Fármacos adicionales
Sensible a fluoroquinolonas	Bdq–Lfx–Lzd–Cfz–(Cs)	Cs, DIm, PAS, Eto (E, Z)*
Resistente a fluoroquinolonas	Bdq–Lzd–Cfz–Cs–(DIm)	DIm, PAS, Eto (E, Z)*

*Los fármacos entre paréntesis son sugerencias para un quinto fármaco cuando hay una tuberculosis grave.

Tabla 18. Tratamiento preventivo de la tuberculosis según el tipo de resistencia a fármacos.

Resistencia	Esquema preventivo	Observaciones
Monorresistencia a H	4 meses de rifampicina	Con sensibilidad confirmada a R.
Monorresistencia a R	6 meses de isoniacida	Con sensibilidad confirmada a H.
Tuberculosis MDR	6 meses de levofloxacina o moxifloxacina sola o con etambutol o etionamida	Consultar con un experto en el manejo de tuberculosis MDR

ENFERMEDAD POST-TUBERCULOSIS

En los últimos años ha aumentado la concientización sobre las consecuencias de la tuberculosis en niños y adolescentes, que van más allá de la supervivencia y la finalización del tratamiento.^{7,70}

Según la magnitud de las lesiones pulmonares durante la enfermedad activa, se han descrito secuelas como aspergilosis post-tuberculosis, bronquiectasias, hemoptisis, estenosis bronquial, enfermedad obstructiva, deterioro de la función pulmonar, hipertensión pulmonar, anomalías pulmonares radiológicas y/o síntomas respiratorios crónicos.^{71,72}

Los predictores más importantes para enfermedad pulmonar post-tuberculosis son: retraso en el diagnóstico, forma pulmonar grave, múltiples tratamientos para la tuberculosis y enfermedad con resistencia a los medicamentos antifímicos.^{7,73}

La enfermedad pulmonar post-tuberculosis debería sospecharse ante la evidencia de enfermedad respiratoria crónica en individuos previamente tratados adecuadamente por tuberculosis pulmonar, en quienes se excluye la tuberculosis activa (recaída o reinfección) y no hay ninguna otra causa que justifique la enfermedad pulmonar, siendo necesaria la derivación oportuna al pediatra neumonólogo para su estudio y manejo.⁷⁰

El tratamiento médico y el seguimiento a largo plazo de niños y adolescentes con formas de tuberculosis graves y enfermedad pulmonar post-tuberculosis deben guiarse por los síntomas, el tipo de enfermedad respiratoria y estudios adicionales como radiografía de tórax, tomografía computada de alta resolución, pruebas de función pulmonar y evaluación de calidad de vida.⁷

En los casos de tuberculosis meníngea el riesgo de secuelas neurológicas es elevado (aproximadamente 50%), especialmente si ha habido complicaciones como hidrocefalia. Aun cuando su evolución no ha sido muy grave, es común el déficit de atención, los trastornos neurocognitivos y del comportamiento.⁷

El seguimiento a largo plazo de estos casos debe incluir un examen de síntomas, un examen clínico básico y una evaluación nutricional, y en los casos más graves, la rehabilitación multidisciplinaria con el neurólogo pediatra, fisioterapeuta, y otras especialidades según la magnitud de la discapacidad.⁷

En la tuberculosis osteoarticular, particularmente la que compromete columna, debe hacerse el seguimiento multidisciplinario para minimizar la morbilidad post-tuberculosis. Se recomienda que al finalizar el tratamiento se mantengan mínimamente controles anuales, hasta que los pacientes alcancen la madurez esquelética, para detectar posibles deformidades progresivas, que podrían conducir a complicaciones neurológicas, cardiopulmonares o psicológicas.⁷

Hasta el momento es poca la información sobre este tema en la población pediátrica disponible. En la medida en que se mejoren los datos sobre la salud posterior a esta enfermedad, aumentará la conciencia de las consecuencias a largo plazo, y podrá proporcionar intervenciones para mejorar la salud y planificar mejor la atención y apoyo a los niños, niñas y adolescentes afectados y sus familias.^{7,70}

BIOSEGURIDAD

Estrategias para el Control de Infecciones por *M. tuberculosis*: La estrategia para poner fin a la tuberculosis de la OMS enfatiza en la necesidad de la prevención en todos los enfoques, incluyendo el control de infecciones en los servicios de atención médica y otros entornos donde el riesgo de transmisión de *M. tuberculosis* es alto.⁷⁴

La transmisión de la tuberculosis en los establecimientos de salud es un grave problema que obliga a planificar estrategias concretas de prevención. En las instituciones hospitalarias la tasa de tuberculosis puede ser 10-50 veces mayor que en la población general si no se toman medidas de control.^{4,10,75}

Medidas para el Control de Infecciones de Tuberculosis en Establecimientos de Salud

Las principales medidas de control de infecciones son la detección y el diagnóstico precoz de casos y el aislamiento y tratamiento inmediato de pacientes que tienen tuberculosis. Existe evidencia clara de que las fuentes de transmisión en los hospitales son pacientes (o personal de salud) con tuberculosis no detectada y no tratada o pacientes con tuberculosis conocida, pero resistencia desconocida a los medicamentos (que, por ese motivo, están con terapia ineficaz). Por lo tanto, los esfuerzos de control de la transmisión no solo deben enfocarse en pacientes con diagnóstico de tuberculosis conocido, la mayoría de los cuales están con tratamiento efectivo y ya no son infecciosos, también deben tomarse medidas de bioseguridad en personas con sospecha de tuberculosis que pueden ser personal de salud, visitantes o cuidadores de niños o adolescentes enfermos.⁷⁶

Existen tres medidas fundamentales para el control de infecciones por tuberculosis en los establecimientos hospitalarios: controles administrativos, controles ambientales, y protección respiratoria.^{10,74,76}

Medidas de protección administrativas: Son las más importantes. Sin ellas, no se puede lograr la protección de los trabajadores ni de los pacientes. Su objetivo es disminuir la exposición a través del diagnóstico temprano de los enfermos, su aislamiento y el inicio inmediato del tratamiento.^{10,74}

Es importante conocer la tasa de tuberculosis en la población tratada, número de pacientes con baciloscopías positivas que se atienden en esa institución. Es necesario saber si hay casos de tuberculosis con multirresistencia a fármacos en tratamiento y la concurrencia de personas que viven con VIH, ya que tienen mayor riesgo de enfermar. La demora en el diagnóstico, inicio de tratamiento y en el aislamiento de pacientes bacilíferos y el tiempo de hospitalización prolongado de estos pacientes aumenta la posibilidad de transmisión de la enfermedad al personal de salud.⁷⁵

Se sugieren medidas como:^{74,77}

- Procurar el diagnóstico precoz de todo paciente sintomático respiratorio. Separación o aislamiento de pacientes con tuberculosis, e inicio inmediato del tratamiento antifímico.
Los pacientes ingresados en aislamiento tienen tasas más altas de ansiedad y depresión, por lo tanto, es fundamental que se les informe sobre la justificación de las medidas de separación o aislamiento respiratorio, y que se les brinde apoyo psicológico. Además, se debe capacitar al personal de atención de la salud en evitar actitudes de discriminación y en la identificación de la ansiedad y la depresión en los pacientes con tuberculosis y brindarles el apoyo necesario.⁷⁴
- El uso de mascarillas quirúrgicas en los pacientes con tuberculosis probable o confirmada es de suma importancia, principalmente en las salas de espera, durante su traslado a diferentes áreas y en cualquier situación que pueda dar lugar a una exposición temporal a *M. tuberculosis* (p. ej., en los consultorios).
- Limitar el número de personas presentes en las habitaciones de los pacientes durante los procedimientos de generación de aerosoles.

- Realizar la recolección de muestras respiratorias en un lugar adecuado, procurando realizarla en lugares ventilados o con sistemas de extracción de aire y lejos de otras personas.
- Adopción de medidas seguras para la recepción, manipulación y transporte del material biológico dentro del lugar de trabajo.
- Reducir al mínimo posible el número de trabajadores que puedan estar expuestos.
- Capacitación al personal de salud, pacientes y familiares.
- Monitorear la infección y enfermedad de tuberculosis en trabajadores de salud.
- Organizar la asistencia y permanencia en salas de espera de consultorios externos y de guardia.
- En las salas de espera se deberá disponer de asientos a una distancia mayor de un metro entre sillas para permitir mayor cantidad de metros cúbicos de aire y mayor dilución de este, procurando que tengan buena ventilación.
- Buenas prácticas de higiene respiratoria y lavado de manos.
- Establecer protocolos para la limpieza de superficies que se tocan con frecuencia en toda la instalación (botones del elevador, superficies de trabajo, etc.). Las micobacterias son resistentes a ácidos, álcalis y a la mayoría de los desinfectantes, excepto el formaldehído, el glutaraldehído, el fenol y sus derivados, el etanol al 70% y, en menor grado, los hipocloritos.
- Identificar las áreas de mayor riesgo para extremar las medidas de prevención (por ejemplo, salas de broncoscopía, salas de aislamiento de pacientes con tuberculosis, áreas de inducción de esputo, quirófanos).

Controles medioambientales: Tienen como objetivo disminuir las partículas infectantes en el aire. Se basa en la ventilación complementada o no con filtros y luz ultravioleta.¹⁰

Los ambientes deben estar ventilados, lo ideal es una ventilación cruzada, entre ventanas o ventana-puerta, que den hacia el exterior. El personal de salud debe colocarse de modo que el aire fluya de él hacia el paciente y de ahí hacia afuera.⁷⁷

En la atención ambulatoria, si es posible, se deben tener salas de espera diferenciadas u horarios de atención especiales, y se les debe entregar barbijos quirúrgicos. En caso de utilizar máscaras reusables, deben ser sumergidas en hipoclorito de sodio por 1 hora y luego lavar con detergente y enjuagar con abundante agua.

Es importante internar a los pacientes bacilíferos solo cuando es estrictamente necesario. La internación se hará en una habitación individual con puertas cerradas o doble puerta (aislamiento respiratorio) hasta la negativización de la baciloscopía. Los pacientes con tuberculosis fármacorresistente siempre estarán en salas de aislamiento.⁴ Para considerar que una persona enferma deja de contagiar debe tener 14 días de tratamiento, 3 baciloscopías negativas en diferentes semanas, y debe continuar tomando el tratamiento indicado diariamente.^{76, 78} Las habitaciones deben tener ventanas grandes al exterior y buen flujo de aire.¹⁰ Si se cuenta con recursos, pueden utilizarse extractores de aire que produzcan entre 6 a 12 recambios de aire por hora, con presión negativa al

pasillo (sacan el aire al exterior). El flujo de aire debe iniciar en un área limpia, pasar por personal de salud, luego el paciente y terminar en el exterior. Otra alternativa son los filtros de alta eficacia como los filtros HEPA, que pueden filtrar el 99.97% partículas de 0.3 micrones. Estarían indicados en habitaciones pequeñas, salas de espera o quirófanos, pueden estar complementados con presión negativa.^{74,77}

El sol, con la emisión de rayos ultravioletas, disminuye la vida del bacilo en los ambientes.¹⁰ La luz ultravioleta (LUV) puede utilizarse como complemento a la ventilación y/o filtración. Para inactivar el *M. tuberculosis* es necesario exponerlo a una dosis de 12,000 $\mu\text{J}/\text{cm}^2$ de LUV. Hay que tener en cuenta que las lámparas de LUV tienen corta vida y deben ser reemplazadas frecuentemente y que la cantidad de lámparas a colocar en un lugar dependen de la superficie de este. El personal de salud y los pacientes no deben estar expuestos a la LUV por los riesgos a la salud en la piel y en los ojos.⁷⁴

Medidas de protección personal: El personal de salud que trabaje con personas enfermas de tuberculosis debe utilizar barbijo tipo N-95 (respiradores), que deben adaptarse a la cara y no tener filtraciones.^{4,77} Son descartables, pero pueden utilizarse varias veces si se guardan con cuidado evitando la humedad, el aplastamiento y la tierra. La máscara quirúrgica (barbijo) debe ser utilizado por el paciente.⁷⁷

Los trabajadores de la salud con alguna comorbilidad tienen más posibilidades de contraer tuberculosis, por lo que no deberían trabajar en áreas de atención a pacientes con tuberculosis aquellos con enfermedades o tratamientos inmunosupresores, VIH o diabetes.⁴

El personal de salud en el momento del inicio de su empleo en la institución sanitaria debe realizarse una evaluación preocupacional que incluya un cuestionario específico sobre antecedentes de riesgo de exposición y radiografía de tórax.⁷⁷ En cuanto al rol actual del test cutáneo de la tuberculina, el 30% de la población es PPD 2UT positiva, por lo que una prueba positiva no es sinónimo de infección reciente.⁷⁷ Se deberá efectuar una evaluación médica clínica anual sistemática a todo el personal expuesto. Además, se efectuará baciloscopía y cultivo con pruebas de sensibilidad a fármacos y radiología cuando tengan síntomas respiratorios.⁴ Ante la probabilidad de tuberculosis debe ser excluido del trabajo hasta que la enfermedad sea descartada.⁷⁷

Medidas para el control de la tuberculosis en la comunidad: Se debe educar a la comunidad sobre la prevención y el control de la tuberculosis. Transmitir los conceptos en forma clara y sin estigmatizar al paciente o su familia favorecerá el cumplimiento de las medidas de aislamiento y la adherencia al tratamiento.⁴

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Directrices unificadas de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 5: Manejo de la tuberculosis en la población infantil y adolescente. Washington, DC: OPS; 2022. doi.org/10.37774/9789275326541.
2. Tchakounte Youngui B, Tchounga BK, Graham SM, Bonnet M. Tuberculosis Infection in Children and Adolescents. *Pathogens*. 2022;11(12):1512. doi:10.3390/pathogens11121512.
3. Marais BJ, Obihara CC, Warren RM, Schaaf HS, et al. The burden of childhood tuberculosis: a public health perspective. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(12):1305–1313.
4. Sociedad Argentina de Pediatría. Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(2):189-190. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/criterios-de-diagn-oacutestico-y-tratamiento-de-la-tuberculosis-infantil-nbsp2016.pdf>.
5. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240061729>
6. Hoja de ruta para poner fin a la tuberculosis en niños y adolescentes. Segunda edición. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2020. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52187/9789275321348_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
7. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046832>
8. Martinez L, Gray DM, Botha M, Nel M, et al. The Long-Term Impact of Early-Life Tuberculosis Disease on Child Health: A Prospective Birth Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(8):1080-1088. doi: 10.1164/rccm.202208-1543OC.
9. Reuter A, Hughes J, Furin J. Challenges and controversies in childhood tuberculosis. *Lancet*. 2019;394(10202):967-978.doi:10.1016/S0140-6736(19)32045-8.
10. Farga V, Caminero JA. Tuberculosis. 3ra. Ed. Mediterráneo. Santiago de Chile: 2011.
11. Altet Gómez N. Micobacterias no tuberculosas: ¿una infección emergente? *An Pediatr (Barc)*. 2009;71(3):185-188. doi:10.1016/j.anpedi.2009.07.001.
12. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. This official statement of the American Thoracic Society and the Centers for Disease Control and Prevention was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This statement was endorsed by the Council of the Infectious Disease Society of America, September 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(4 Pt 1):1376-1395. doi:10.1164/ajrccm.161.4.16141.

13. Churchyard G, Kim P, Shah NS, Rustomjee R, et al. What We Know About Tuberculosis Transmission: An Overview. *J Infect Dis*. 2017 Nov 3;216 (suppl_6):S629-S635. doi.org/10.1093/infdis/jix362.
14. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240056084>.
15. Marais BJ, Schaaf HS. Tuberculosis in children. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014; 4(9):a017855. doi: 10.1101/cshperspect.a017855
16. Martinez L, Shen Y, Mupere E, Kizza A, et al. Transmission of Mycobacterium Tuberculosis in Households and the Community: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol*. 2017;185(12):1327-1339. doi: 10.1093/aje/kwx025
17. Starke JR. Tuberculosis in children. *Semin Respir Crit Care Med*. 2004;25(3):353-364. doi: 10.1055/s-2004-829507
18. González NE. Transmisión de la tuberculosis en niños y adolescentes. *Arch Argent Pediatr* 2023; e202202963. Primero en Internet 9-FEB-2023. doi:10.5546/aap.2022-02963.
19. Diagnostic CXR atlas for tuberculosis in children. A Guide to Chest X-ray Interpretation. The Union. Second edition 2022. Palmer M, Seddon JA, Goussard P, Schaaf HS. Disponible en: <https://theunion.org/technical-publications/diagnostic-cxr-atlas-for-tuberculosis-in-children>.
20. Nel M, Franckling-Smith Z, Pillay T, Andronikou S, et al. Chest Imaging for Pulmonary TB-An Update. *Pathogens*. 2022;11(2):161. doi.org/10.3390/pathogens11020161
21. Migliori GB, Marx FM, Ambrosino N, Zampogna E et al. Clinical standards for the assessment, management and rehabilitation of post-TB lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2021; 25(10):797-813. dx.doi.org/10.5588/ijtld.21.0425
22. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med*. 2012;367(4):348-361. doi:10.1056/NEJMra1008049
23. Tonne EO, Fosbøl MØ, Poulsen A, Nygaard U, et al. Imaging modalities for pulmonary tuberculosis in children: A systematic review. *Eur J Radiol Open*. 2022 Dec; 10:100472. doi: 10.1016/j.ejro.2022.100472
24. Comeja-Egwolf AC, Suresh C, Espinar M. Role of ultrasound in the diagnosis of extrapulmonary TB: an overview. *TB Corner*. 2016; 2 (4): 1-10.
25. Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 1: Prevención. Tratamiento preventivo de la tuberculosis. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2022. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0IGO. doi.org/10.37774/9789275325100.
26. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240058347>

27. Manual para el Diagnóstico Bacteriológico de la Tuberculosis. Parte 1: Manual de actualización de la Baciloscopia; 2018. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/manual-para-diagnostico-bacteriologico-tuberculosis-parte-1-manual-actualizacion>
28. George PM, Mehta M, Dhariwal J, Singanayagam A, et al. Post-bronchoscopy sputum: improving the diagnostic yield in smear negative pulmonary TB. *Respir Med.* 2011;105(11):1726-31. doi:10.1016/j.rmed.2011.07.014
29. Malekmohammad M, Marjani M, Tabarsi P, Baghaei P, et al. Diagnostic yield of post-bronchoscopy sputum smear in pulmonary tuberculosis. *Scand J Infect Dis.* 2012;44(5):369-73. doi: 10.3109/00365548.2011.643820
30. Organización Panamericana de la Salud. Manual práctico sobre el procesamiento de muestras de heces para el diagnóstico de la TB infantil. Washington, DC: OPS; 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275326152>.
31. Bahr NC, Marais S, Caws M, van Crevel R, et al. Tuberculous Meningitis International Research Consortium. GeneXpert MTB/Rif to Diagnose Tuberculous Meningitis: Perhaps the First Test but not the Last. *Clin Infect Dis.* 2016;62(9):1133-5. doi: 10.1093/cid/ciw083
32. Du J, Huang Z, Luo Q, Xiong G, et al. Rapid diagnosis of pleural tuberculosis by Xpert MTB/RIF assay using pleural biopsy and pleural fluid specimens. *J Res Med Sci.* 2015;20(1):26-31.
33. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis: Normas y guía técnica—Parte 2 Cultivo; 2008 (Spanish only). Disponible en: <https://www.paho.org/en/node/42674>
34. Zavalov AV, Gracia E, Glaichenhaus N, Franco R, et al. Human adenosine deaminase 2 induces differentiation of monocytes into macrophages and stimulates proliferation of T helper cells and macrophages. *J Leukoc Biol.* 2010;88(2):279-90. doi: 10.1189/jlb.1109764
35. Corazza M; Galvez S; Martinez Ringuélet C, Ringuélet CM y col. Adenosina deaminasa en el diagnóstico de tuberculosis. *Acta Bioquímica Clínica* 2001; 35: 273- 276.
36. Reyes A, Hernández M, Delpiano L, Izquierdo G et al. Comité Consultivo de Infecciones Neonatales. Sociedad Chilena de Infectología. Tuberculosis: un reto en la atención del recién nacido y cómo enfrentarlo. Documento de Actualización. *Rev Chil Infectol.* 2020;37(1):51-63. dx.doi.org/10.4067/S0716-10182020000100051
37. Sheno A, Kavitha HR. Perinatal Tuberculosis. *Pediatr Inf Dis* 2019;1(1):30-33. doi: 10.5005/jp-journals-10081-1107
38. Gafar F, Wasmann RE, McIlleron HM, Aarnoutse RE, et al. Global Collaborative Group for Meta-Analysis of Paediatric Individual Patient Data in Pharmacokinetics of Anti-TB Drugs. Global estimates and determinants of antituberculosis drug pharmacokinetics in children and adolescents: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Eur Respir J.* 2023;61(3):2201596. doi: 10.1183/13993003.01596-2022

39. Moscibrodzki P, Enane LA, Hoddinott G, Brooks MB et al. The Impact of Tuberculosis on the Well-Being of Adolescents and Young Adults. *Pathogens*. 2021;10(12):1591. doi.org/10.3390/pathogens10121591
40. Gafar F, Arifin H, Jumalis YD, Jumalis YD et al. Antituberculosis Drug-induced Liver Injury in Children: Incidence and Risk Factors During the Two-month Intensive Phase of Therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(1):50-53. doi: 10.1097/INF.0000000000002192
41. Donald PR, et al. Ethambutol efficacy and toxicity: literature review and recommendations for daily and intermittent dosage in children. Geneva, Switzerland: WHO, 2006. WHO/HTM/TB/2006.365, WHO/FCH/CAH/2006.3. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/69366>
42. Donald PR, Maher D, Maritz JS, Qazi S. Ethambutol dosage for the treatment of children: literature review and recommendations. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006 Dec;10(12):1318-30
43. Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, Andrews JR. Pediatric TB Contact Studies Consortium. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Lancet*. 2020 Mar 21; 395(10228):973–984. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30166-5.
44. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesseling AC et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004;8(4):392–402.
45. Dodd PJ, Yuen CM, Sismanidis C, Seddon JA, et al. The global burden of tuberculosis mortality in children: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Health*. 2017;5(9):e898-e906.7. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30289-9
46. Organización Mundial de la Salud. Hoja de información sobre las tasas observadas de reacciones a vacunas. Vacuna Bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Génova, 2012. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/pvg/global-vaccine-safety/bcg-vaccine-rates-information-sheet.pdf?sfvrsn=8a8f52ba_6&download=true
47. World Health Organization. BCG vaccine: WHO position paper, February 2018 - Recommendations. *Vaccine*. 2018; 36:3408-10. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.03.009
48. Hesseling A C, Rabie H, Marais B J, Manders M, et al. Bacille Calmette-Guérin vaccine-induced disease in HIV-infected and HIV-uninfected children. *Clin Infect Dis*. 2006; 42:548-58. doi: 10.1086/499953
49. Alsuhaibani M, Felimban G, Shoukri M, Alosaimi A, et al. Safety and tolerability of moxifloxacin for the treatment of disseminated BCGitis in children. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2019; 6: 47-50. doi: 10.1016/j.ijpam.2019.01.003
50. Jiménez S, Núñez M. Guía Práctica para el diagnóstico y tratamiento de las personas con tuberculosis en el primer nivel de atención. Buenos Aires: Ministerio de Salud y Desarrollo Social; 2019. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/0000001443cnt-2019-04-04_guia-tb.pdf

51. Xu H, Blair RV, Veazey RS, Wang X. Immunopathogenesis in HIV-associated pediatric tuberculosis. *Pediatr Res*. 2022;91(1):21-26 doi:10.1038/s41390-021-01393-x.
52. Venturini E, Turkova A, Chiappini E, Galli L, et al. Tuberculosis and HIV co-infection in children. *BMC Infectious Diseases*. 2014, 14(Suppl 1):S5. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/S1/S5>.
53. Naidoo J, Mahomed N, Moodley H. A systemic review of tuberculosis with HIV coinfection in children. *Pediatr Radiol*. 2017;47(10):1269-1276. doi: 10.1007/s00247-017-3895-9
54. Fry SHL, Barnabas SL, Cotton MF. Tuberculosis and HIV-An Update on the "Cursed Duet" in Children. *Front Pediatr*. 2019; 7:159. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00159>
55. Kay AW, Rabie H, Maleche-Obimbo E, Sekadde MP, et al. HIV-Associated tuberculosis in children and adolescents: Evolving epidemiology, screening, prevention and management strategies. *Pathogens*. 2022; 11(1), 33. doi.org/10.3390/pathogens11010033
56. Dodd PJ, Sismanidis C, Seddon JA. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(10):1193–1201. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30132-3
57. Palmero, DJ., Lagrutta, L, Inwentarz, SJ., Vescovo, M, et al. Tratamiento de la tuberculosis drogorresistente en adultos y niños. Revisión narrativa. *Medicina (Buenos Aires)* 2022;82(1),117-129.
58. Organización Mundial de la Salud. Definiciones y marco de trabajo para la notificación de tuberculosis—revisión 2013 (actualizado en 2014). WHO/HTM/TB/2013.2. Geneva, Switzerland: WHO, 2013. [Spanish]. Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/i/item/9789241505345>
59. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020. Geneva: World Health Organization; 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240018662>.
60. Manejo de la tuberculosis multirresistente en niños: una guía práctica. Boston, EE.UU.: El Proyecto Centinela para la Tuberculosis Pediátrica Resistente a los Medicamentos; noviembre 2021, quinta edición. Disponible en: http://sentinel-project.org/wp-content/uploads/2022/12/Spanish_DRTB-Field-Guide-2022_v5-AP-es_419.docx.
61. Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 4: Tratamiento. Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2022. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. doi. org/10.37774/9789275325575.
62. Palmero D, Lagrutta L, Aidar O, Bartoletti B, et al. Aspectos farmacológicos prácticos de las drogas para el tratamiento de la tuberculosis drogorresistente en adultos y pediatría. *Rev Am Med Resp*. 2022; 2:180-185.
63. Seddon JA, Thee S, Jacobs K, Ebrahim A, et al. Hearing loss in children treated for multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect*. 2013; 66(4):320-9. doi: 10.1016/j.jinf.2012.09.002.

64. Seddon JA, Schaaf HS, Marais BJ, McKenna L, et al. Time to act on injectable-free regimens for children with multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet Respir Med*. 2018; 6:662-4. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30329-1
65. Reuter A, Tisile P, von Delft D, Cox H, et al. The devil we know: is the use of injectable agents for the treatment of MDR-TB justified? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2017; 21: 1114-26. dx.doi.org/10.5588/ijtld.17.0468
66. Malik AA, Becerra MC, Lash TL, Cranmer LM, et al. Risk factors for adverse events in household contacts prescribed preventive treatment for drug-resistant tuberculosis exposure. *Clin Infect Dis*. 2021; 72: 1709-15. doi: 10.1093/cid/ciaa327
67. Garcia-Prats AJ, Draper HR, Finlayson H, Winckler J et al. Clinical and cardiac safety of long-term levofloxacin in children treated for multidrug resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2018; 67: 1777-80. doi: 10.1093/cid/ciy416
68. Thee S, Garcia-Prats AJ, Draper HR, McIlleron HM, et al. Pharmacokinetics and safety of moxifloxacin in children with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2015; 60: 549-56. doi: 10.1093/cid/ciu868
69. Kherabi Y, Tunesi S, Kay A, Guglielmetti L. Preventive Therapy for Contacts of Drug-Resistant Tuberculosis. *Pathogens*. 2022;11(10):1189. doi.org/10.3390/pathogens11101189.
70. Allwood BW, van der Zalm MM, Amaral AFS, Byrne A, et al. Post-tuberculosis lung health: perspectives from the First International Symposium. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2020;24(8):820-828. dx.doi.org/10.5588/ijtld.20.0067
71. van Kampen SC, Wanner A, Edwards M, Harries AD, et al. International research and guidelines on post-tuberculosis chronic lung disorders: a systematic scoping review. *BMJ Glob Health*. 2018;3:e000745. doi:10.1136/bmjgh-2018-000745.
72. Maleche-Obimbo E, Odhiambo M, Njeri L, Mburu M, et al. Magnitude and factors associated with post-tuberculosis lung disease in low-and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *PLOS Global Public Health*. 2022; 2(12) e0000805. doi.org/10.1371/journal.pgph.0000805
73. Pontali E, Silva DR, Marx FM, Caminero JA, et al. Breathing Back Better! A State of the Art on the Benefits of Functional Evaluation and Rehabilitation of Post-Tuberculosis and Post-COVID Lungs. *Arch Bronconeumol*. 2022 Nov;58(11):754-763. doi.org/10.1016/j.arbres.2022.05.010
74. WHO guidelines on tuberculosis infection prevention and control, 2019 update, Geneva: World Health Organization; 2019. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311259/9789241550512-eng.pdf>.
75. Lee JY. Tuberculosis Infection Control in Health-Care Facilities: Environmental Control and Personal Protection. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2016;79(4):234-240. doi: 10.4046/trd.2016.79.4.234.
76. Migliori GB, Nardell E, Yedilbayev A, D'Ambrosio L, et al. Reducing tuberculosis transmission: a consensus document from the World Health Organization Regional Office for Europe. *Eur Respir J*. 2019;53(6):1900391. doi: 10.1183/13993003.00391-2019

77. Mesa de consenso para la vigilancia de la salud de los trabajadores. Tuberculosis ocupacional. Documento técnico Superintendencia de Riesgos del Trabajo. Argentina. 2019. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/tuberculosis_ocupacional.pdf

78. Cisterna-Tarrasa GH, Hernández-Orozco H, Arias-de la Garza E, González-Saldaña N. Actualización de las precauciones estándar y específicas de aislamiento para la prevención de las infecciones asociadas a la atención en salud. *Acta Pediatr Mex.* 2021; 42 (2): 74-84. doi: 10.18233/APM42No2pp74-841981