



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

Facultad de Medicina

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

**RESULTADOS DE LA IMPLANTACIÓN DE UN
PROTOCOLO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO BASADO
EN LAS GUÍAS CLÍNICAS PARA EL MANEJO DEL
PACIENTE PEDIÁTRICO CON SOSPECHA DE
ENFERMEDAD TUBERCULOSA EN CANTABRIA.**

**Tesis doctoral presentada por Cristina Álvarez Álvarez para optar al
Grado de Doctor por la Universidad de Cantabria**

Santander, 2016.



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

Facultad de Medicina

Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas

**RESULTS OF THE IMPLEMENTATION OF A
DIAGNOSTIC-THERAPEUTIC PROTOCOL BASED ON
CLINICAL GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF
PEDIATRIC PATIENTS WITH SUSPECTED
TUBERCULOSIS IN CANTABRIA**

**Tesis doctoral presentada por Cristina Álvarez Álvarez para optar al
Grado de Doctor por la Universidad de Cantabria
Santander, 2016.**

M^a Jesús Cabero Pérez, Profesora asociada de Pediatría de la Facultad de Medicina
de la Universidad de Cantabria,

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado: **"Resultados de la implantación de un protocolo diagnóstico-terapéutico basado en las guías clínicas para el manejo del paciente pediátrico con sospecha de enfermedad tuberculosa en Cantabria"**, que presenta D^a Cristina Álvarez Álvarez para optar al título de Doctora por la Universidad de Cantabria en Ciencias de la Salud, ha sido realizado bajo mi dirección y reúne las características de originalidad y rigor científico requeridas.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, expido el presente certificado,
Enero 2016.

David San Segundo Arribas, Doctor en Biología y Facultativo Especialista del área
Inmunología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado: **”Resultados de la implantación de un protocolo diagnóstico-terapéutico basado en las guías clínicas para el manejo del paciente pediátrico con sospecha de enfermedad tuberculosa en Cantabria”**, que presenta D^a Cristina Álvarez Álvarez para optar al título de Doctora por la Universidad de Cantabria en Ciencias de la Salud, ha sido realizado bajo mi co-dirección y considero que reúne las características de originalidad y rigor científico requeridas para su lectura y defensa pública ante la Comisión que ha de juzgar la Tesis Doctoral.

Y para que conste y surta los efectos oportunos, expido el presente certificado.

Enero 2016.

A David.... por todo.

Agradecimientos

Me gustaría agradecer a la Dra Maria Jesús Cabero la iniciativa, interés y entusiasmo que ha demostrado desde el principio en la elaboración de esta tesis. La capacidad de implicarse e ilusionarse en cada nuevo proyecto que emprende, propio o ajeno, es un ejemplo para todos.

Al Dr Lorenzo Guerra compañero y amigo, por haberme dado la ayuda, confianza y motivación suficiente para comenzar este trabajo.

A los dos gracias por el apoyo prestado para continuar.

A las compañeras de Neumología infantil enfermeras, auxiliares y personal médico por haber colaborado directa o indirectamente en la elaboración de este estudio. Por facilitarme el trabajo en la revisión de historias y por haber participado en el diagnóstico de cada uno de los pacientes.

A los compañeros de Radiología pediátrica, Microbiología y Salud Pública por el trato fácil, que siempre simplifica el trabajo.

A mis padres Oscar y Marisa a los que debo todo en la vida. Su visión positiva, su vitalidad y su experiencia resultan siempre una ayuda fundamental para seguir adelante tanto en este trabajo como en otras situaciones.

A mi hermano Álvaro por haberme demostrado, con su propia experiencia, que las cosas se consiguen, llegan y son posibles. También por estar ahí, animarme e insistir en que este proyecto siguiese adelante.

A Pablo , centro del universo.

A David, punto de partida en mi vida. Para tí todas las palabras se quedan cortas. Tu experiencia, tu empeño y tu paciencia han sido fundamentales para que este proyecto se llevase a cabo. Tu calidad humana supera la profesional.

A todos los niños de la consulta y a sus padres, verdaderos protagonistas de esta tesis.

A todos los que en algún momento de mi vida me han apoyado.

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

AAP:	Asociación Americana de Pediatría
AEP:	Asociación Española de Pediatría
AP:	Atención Primaria
ATS:	American Thoracic Society
BCG:	Bacilo de Calmette–Guérin
CDC:	Centers for Disease Control and Prevention
DE:	Desviación estándar
ECC:	Estudio convencional de contactos
ELIS:	Enzimo-inmuno ensayo
ET:	Enfermedad tuberculosa
IGRAS:	Interferon gamma release assays
IFN-gamma:	Interferón-gamma
ITL:	Infección tuberculosa latente
LCR:	Líquido cefalorraquídeo
MT:	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MTC:	<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>

NICE:	National Institute for Health and Care excellence
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PCR:	Reacción en cadena de la polimerasa
PPD:	Derivado proteico purificado
PT:	Prueba de tuberculina
QFT-G:	QuantiFERON-TB GOLD®
QFT-IT:	QuantiFERON-TB Gold In-Tube®
RI:	Rango intercuartílico
RxT:	Radiografía de tórax
SEIP:	Sociedad Española de Infectología Pediátrica
TBE:	Tuberculosis extrapulmonar
TBM:	Meningitis tuberculosa
TC:	Tomografía axial computarizada
TPP:	Tuberculosis pulmonar postprimaria
VIH:	Virus de la inmunodeficiencia humana
VSG:	Velocidad de sedimentación globular

ÍNDICE

ÍNDICE

[illegible]

1.5.3.3.i Factores genéticos	53
1.5.3.3.ii Factores microbianos	53
1.5.4 Clínica	55
1.5.4.1 Síntomas clínicos	55
1.5.4.1.1 Manifestaciones clínicas inespecíficas	56
1.5.4.1.2 Manifestaciones clínicas específicas	56
1.5.4.2 Fases de la enfermedad clínica tras la infección pulmonar	59
1.5.5 Diagnóstico	60
1.5.5.i Métodos inmunológicos	61
1.4.5.1.a Prueba de tuberculina	61
1.4.5.1.b IGRAs	61
1.5.5.ii Métodos radiológicos	64
1.5.5.2.a Radiografía de tórax	64
1.5.5.2.b Tomografía axial computarizada	66
1.5.5.2.c Ecografía mediastínica	68
1.5.5.3 Fibrobroncoscopia	69
1.5.5.4 Métodos microbiológicos	69
1.5.5.4.a Método de recogida	70
1.5.5.4.a1 Aspirado gástrico	70
1.5.5.4.a2 Esputo inducido	70
1.5.5.4.b Técnicas microbiológicas	71
1.5.5.4.b1 Baciloscopia o microscopía directa	71
1.5.5.4.b2 Diagnóstico molecular	71
1.5.5.4.b3 Cultivo	73

1.5.6 Tratamiento	73
1.5.6.1 Tratamiento tuberculosis pulmonar	74
1.5.6.2 Tratamiento tuberculosis extrapulmonar	75
1.5.6.3 Tratamiento tuberculosis multirresistente	75
1.5.6.4 Uso de corticoides	76
1.6 Comparación de guías clínicas	77
1.6.1 Test diagnósticos para la infección <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	78
1.6.1.i Prueba de tuberculina	78
1.6.1.ii IGRAS	81
1.6.2 Test diagnósticos para la enfermedad tuberculosa	82
1.6.2.i Estudios radiológicos	82
1.6.2.ii Estudios microbiológicos	82
1.6.3 Tratamiento de enfermedad tuberculosa	84
1.6.3.i Tratamiento de la tuberculosis pulmonar	84
1.6.3.ii Tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar	84
1.6.3.iii Tratamiento de la tuberculosis multirresistente	84
1.7 Guías Españolas	86
1.7.1 Documentos de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)	86
1.7.1.i Documento de Consenso de interpretación de la prueba de tuberculina (Año 2003)	86
1.7.1.ii 1.7.1.ii Documento de consenso sobre el tratamiento de la exposición a tuberculosis bacilífera (Año 2006)	87

1.7.1.iii Documento de consenso sobre diagnóstico de tuberculosis (Año 2010)	88
1.7.1.iv Documentos de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar (Año 2007) y sobre tuberculosis resistente (Año 2009)	89
1.7.2 Guía del Ministerio de Sanidad 2010	90
1.7.2.1 Diagnóstico de la infección	90
1.7.2.2 Diagnóstico de la enfermedad	91
1.7.2.3 Tratamiento de la enfermedad tuberculosa	92
2. Justificación	93
3. Objetivos	99
3.1 Objetivo principal	101
3.2 Objetivos secundarios	101
4. Material y Métodos	103
4.1 Diseño del estudio	105
4.2 Grupos y periodos de estudio	105
4.2.1 Grupo 2005	105
4.2.1.1 Periodo de estudio	105
4.2.1.2 Método de reclutamiento	105
4.2.2 Grupo 2010	105
4.2.2.1 Periodo de estudio	105
4.2.2.2 Método de reclutamiento	105
4.3 Criterios de selección	106
4.3.1 Criterios de inclusión	106

4.3.2 Criterios de exclusión	106
4.4 Protocolo aplicado	106
4.4.1 Prueba de tuberculina	107
4.4.2 Test IGRA	107
4.4.3 Estudios de imagen	107
4.4.3.1 Radiografía simple de tórax	107
4.4.3.2 Ecografía mediastínica	108
4.4.3.3 Tomografía axial computarizada	108
4.4.4 Estudio analítico	108
4.4.5 Estudio microbiológico	108
4.4.6 Seguimiento de los pacientes	109
4.5 Variables estudiadas	109
4.5.1 Variables demográficas	109
4.5.2 Características del caso índice	110
4.5.3 Vacuna de BCG	110
4.5.4 Variables clínicas	110
4.5.4.1 Síntomas al diagnóstico	110
4.5.4.2 Recaída	110
4.5.5 Variables diagnósticas	110
4.5.5.1 Prueba de tuberculina	110
4.5.5.2 QuantiFERON-TB	111
4.5.5.3 Analítica	111
4.5.5.4 Estudios Radiológicos	111
4.5.5.4.i Radiografía de tórax	111
4.5.5.4.ii Ecografía mediastínica	111

4.5.5.4.iii TC torácico	112
4.5.6 Pruebas microbiológicas	112
4.5.6.1 Número de muestras biológicas	112
4.5.6.2 Método utilizado	112
4.5.6.3 Lugar de recogida	112
4.5.6.4 Estudios microbiológicos	112
4.5.6.4.i Tinción de auramina	112
4.5.6.4.ii PCR para MT	112
4.5.6.4.iii Cultivo de MT	112
4.5.7 Tratamiento	112
4.5.8 Diagnóstico final	113
4.5.9 Ingreso	113
4.5.8.1 Estancia media hospitalaria	113
4.5.8.2 Reingreso	113
4.5.8.3 Ingreso en UCI-Pediátrica	113
4.6 Comparación de ambos períodos	114
4.7 Cálculo de la incidencia	114
4.8 Análisis estadístico	114
4.9 Aspectos éticos	115
5. Resultados	117
5.1 Grupo total de pacientes del estudio	119
5.1.1 Variables demográficas	120
5.1.1.1 Sexo	120
5.1.1.2 Edad	120
5.1.1.3 Áreas Básicas de salud	121

5.1.2 Variables clínicas y estudios complementarios	122
5.1.3 Diagnóstico Final	122
5.2 Grupo de pacientes diagnosticados Contacto Tuberculoso	123
5.2.1 Variables demográficas	123
5.2.2 Variables clínicas y estudios complementarios	124
5.3 Grupo de pacientes diagnosticados de ITL	125
5.3.1 Variables demográficas	125
5.3.2 Variables clínicas y exámenes complementarios	126
5.4 Grupo de pacientes diagnosticados de ET	127
5.4.1 Incidencia de casos	127
5.4.2 Caso Índice	128
5.4.3 Parámetros demográficos	129
5.4.3.1. Sexo	129
5.4.3.2. Edad	130
5.4.3.3 Tasa de incidencia en las diferentes Áreas Básicas de Salud	131
5.4.4 Diagnóstico final en el grupo de ET	132
5.4.5 Comparación TBC Ganglionar vs No ganglionar	134
5.4.6 Ingresos	136
5.4.6.1 Número de ingresos	136
5.4.6.2 Reingresos	136
5.4.6.3 Estancia media hospitalaria	137
5.4.6.4 Ingreso en UCI-Pediátrica	137
5.4.7 Síntomas clínicos	138
5.4.8 Recaídas	139

5.4.9	Parámetros diagnósticos	140
5.4.9.1	Prueba de tuberculina en ET	140
5.4.9.1.1	Comparativa de los resultados de la prueba de tuberculina entre ET e ITL	141
5.4.9.2	Quantiferon-TB	142
5.4.9.3	Radiografía de tórax al diagnóstico	143
5.4.10	Estudios microbiológicos	145
5.4.10.1	Técnica de extracción	145
5.4.10.2	Número de cultivos	146
5.4.10.3	Tinción de auramina	147
5.4.10.4	Estudio de PCR para MT	147
5.4.10.5	Cultivo de MT	148
5.4.11	Tratamiento	148
5.4.11.1	Número de fármacos	148
5.4.11.2	Efectos secundarios	149
5.4.11.3	Tratamiento con corticoides	150
5.4.11.4	Pautas erróneas no ajustadas a las guías clínicas	150
5.4.11.5	Adherencia terapéutica	151
5.5	Nuevas técnicas diagnósticas realizadas en el grupo de pacientes del estudio	152
5.5.1	QuantiFERON-TB	152
5.5.2	Ecografía mediastínica	152
5.5.3	TC Torácico	152
6.	Discusión	155

7. Conclusiones	181
8. Bibliografía	185
9. Anexos	205
9.1 Anexo-I	207
9.2 Anexo-II	211

Índice de Tablas

Tablas en la sección de Introducción

Tabla I-1. Estadíos básicos de la historia de la tuberculosis	41
Tabla I-2. Riesgo de progresión a ET en función de la edad	54
Tabla I-3. Estadíos de la enfermedad tuberculosa	60
Tabla I-4. Evaluación del QuantiFERON-TB	64
Tabla I-5. Recomendaciones de la comisión de medicamentos de la Asociación Española de Pediatría sobre el uso de fármacos antituberculosos en niños	75
Tabla I-6. Comparativa de las guías de interpretación del test de la tuberculina americanas y de la SEIP	80

Tablas en la sección de Resultados

Tabla R-1. Total de pacientes estudiados y estadio básico de la enfermedad tuberculosa	119
Tabla R-2. Variables demográficas de contactos tuberculosos	123
Tabla R-3. Variables clínicas y resultados de estudios complementarios en contactos tuberculosos	124
Tabla R-4. Variables demográficas en grupo de pacientes totales con ITL	125
Tabla R-5. Comparación de variables demográficas en grupo de pacientes totales con ITL	126

Tabla R-6. Variables clínicas y resultados de estudios complementarios en ITL	126
---	-----

Tabla R-7. Tipos de tuberculosis extrapulmonar	132
--	-----

Tabla R-8. Comparación del número de ingresos en los pacientes con enfermedad tuberculosa en Cantabria entre los períodos 2005-2009 y 2010-2014	137
---	-----

Tabla R-9. Otros síntomas referidos en el momento de diagnóstico en los pacientes con ET	139
--	-----

Tabla R-10. Características clínicas y radiológicas de los pacientes con sospecha de ET a los que se realizó TC de tórax	153
--	-----

Tabla R-11. Localización de las adenopatías en los pacientes con TC torácico patológico	154
---	-----

Índice de Figuras

Figuras Introducción:

Figura I-1. Citas bibliográficas de Tuberculosis pediátrica desde el año 2005 hasta el 2015 en PubMed_____ 39

Figura I-2. Incidencia de Tuberculosis en la población de Cantabria_____ 48

Figura I-3. Progresión a enfermedad tras la exposición al bacilo_____ 50

Figura I-4. Patogenia de la enfermedad tuberculosa_____ 52

Figura Resultados:

Figura R-1. Comparación de los sexos entre los grupos_____ 120

Figura R-2. Comparación de la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico en ambos grupos_____ 121

Figura R-3. Incidencia de Enfermedad Tuberculosis en menores de 14 años en Cantabria_____ 127

Figura R-4. Comparación de la incidencia en los períodos a estudio_____ 128

Figura R-5. Frecuencia de casos índice encontrados en pacientes diagnosticados de enfermedad tuberculosa_____ 129

Figura R-6. Comparación de sexos en pacientes con enfermedad tuberculosa____	130
Figura R-7. Comparación de la edad en pacientes con enfermedad tuberculosa_	130
Figura R-8. Comparación de las tasas de incidencia/100000 niños/año en cada Área Básica de Salud de Cantabria_____	131
Figura R-9. Frecuencia de los distintos tipos de enfermedad tuberculosa en Cantabria (2005-2014)_____	132
Figura R-10. Comparativa de los distintos tipos de enfermedad tuberculosa en Cantabria entre los grupos 2005-2009 y 2010-2014_____	133
Figura R-11. Número de casos anuales en cada grupo según el diagnóstico final de enfermedad tuberculosa_____	134
Figura R-12. Comparativa del total de pacientes asintomáticos en los diagnosticados de enfermedad tuberculosa ganglionar y otras formas de ET_____	135

Figura R-13. Comparativa de la induración del Mantoux entre los pacientes con enfermedad tuberculosa ganglionar y otras formas de ET 135

Figura R-14. Comparativa de los resultados de cultivos y/o PCR para MT en los pacientes con enfermedad tuberculosa ganglionar y otras formas de ET 135

Figura R-15. Frecuencia del número de ingresos en el grupo de pacientes con enfermedad tuberculosa 136

Figura R-16. Comparación del número de días de ingreso en pacientes con enfermedad tuberculosa en los dos grupos 138

Figura R-17. Comparación del número de recaídas tras tratamiento en cada grupo 139

Figura R-18. Comparación del resultado cualitativo de PT entre grupos 140

Figura R-19. Comparación del diámetro de induración del Mantoux entre los dos grupos 141

Figura R-20. Comparación del diámetro de induración del Mantoux entre los pacientes con Infección Tuberculosa Latente y Enfermedad Tuberculosa 141

Figura R-21. Comparación del diámetro de induración del Mantoux entre los pacientes con Enfermedad Tuberculosa Ganglionar frente a otras formas de Enfermedad Tuberculosa_____142

Figura R-22. Resultados de Quantiferon en los pacientes con enfermedad tuberculosa_____143

Figura R-23. Distribución de los resultados de radiografía de tórax al diagnóstico en pacientes con enfermedad tuberculosa _____144

Figura R-24. Comparativa de los resultados de radiografía de tórax al diagnóstico en pacientes con enfermedad tuberculosa entre los dos grupos_____145

Figura R-25. Frecuencia de los métodos de extracción para cultivo de MT en pacientes con enfermedad tuberculosa_____146

Figura R-26. Comparativa del número de cultivos realizados en los pacientes con enfermedad tuberculosa entre los dos grupos_____147

Figura R-27. Comparativa de los resultados de cultivos y/o PCR para MT en los pacientes con enfermedad tuberculosa entre los dos grupos_____148

Figura R-28. Comparativa de las pautas terapéuticas en pacientes con enfermedad tuberculosa entre los grupos de 2005 vs 2010_____149

Figura R-29. Comparativa de los pacientes con enfermedad tuberculosa que fueron tratados con esteroides en los grupos de 2005 vs 2010 150

Figura R-30. Comparativa de los pacientes con enfermedad tuberculosa cuyo tratamiento no se ajustó a las guías terapéuticas entre los grupos de 2005 vs 2010 151

Figura R-31. Comparativa de los pacientes con enfermedad tuberculosa que abandonan el tratamiento entre los grupos de 2005 vs 2010 151

1. INTRODUCCIÓN

1. 1. ACTUALIZACIÓN

La tuberculosis es una enfermedad infecto-contagiosa que causa una elevada mortalidad en la edad pediátrica^(1, 2). Constituye la segunda causa de muerte en el mundo por enfermedad infecciosa después del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)⁽³⁾. Es una patología prevenible para la que existe un tratamiento eficaz, sin embargo, supone un grave problema de salud pública incluso en países desarrollados. La ausencia de vacuna, la dificultad diagnóstica, las resistencias farmacológicas y la infradeclaración de casos dificultan el control de la infección⁽⁴⁾.

La tuberculosis es una enfermedad de declaración obligatoria^(5, 6). La vigilancia epidemiológica resulta fundamental para la detección de nuevos casos y evitar la transmisión a otros individuos de la comunidad. Cada paciente no diagnosticado, se convierte en un reservorio capaz de transmitir la infección o mantenerla en estado latente. La mayoría de personas infectadas sin enfermedad se encuentran asintomáticas y no son contagiosas pero presentan el riesgo potencial de desarrollar en un futuro enfermedad activa y convertirse en contagiosos⁽⁷⁾.

La tuberculosis en la edad pediátrica presenta características específicas que complican su manejo. Resulta difícil diferenciar infección y enfermedad porque ésta puede ser asintomática o presentar síntomas inespecíficos⁽⁸⁾. El riesgo de progresión a enfermedad es mayor que en el adulto y dependiente de la edad. Los métodos diagnósticos no son definitivos. El aislamiento microbiológico del bacilo es infrecuente debido a la baja carga bacilar^(9, 10). A estos problemas ya conocidos, se suman otros nuevos como el aumento de la incidencia de tuberculosis resistente y la correcta interpretación de las nuevas pruebas

diagnósticas.

En los últimos años, se ha extendido en la práctica clínica pediátrica, el uso de varias herramientas utilizadas en el diagnóstico de la tuberculosis del adulto, pero no existe un consenso sobre su indicación o interpretación en la infancia⁽¹¹⁾.

La falta de uniformidad en su disponibilidad influye de forma relevante en la práctica clínica. Se necesitan más estudios para delimitar su uso y para crear una nueva herramienta diagnóstica reproducible y fiable⁽⁹⁾.

Definir el manejo adecuado de la tuberculosis en la infancia se ha convertido en uno de los principales objetivos para conseguir el control global de la enfermedad. Se han elaborado guías nacionales e internacionales que pretenden disminuir la variabilidad en el diagnóstico y tratamiento.

Dada la elevada carga de enfermedad asociada a la tuberculosis, la investigación en este campo es permanente. Desde el año 2005 al año 2015 aparecen en Pubmed⁽¹²⁾ 7173 citas bibliográficas con el criterio de búsqueda “*children tuberculosis*”, objetivándose una tendencia creciente cada año (Figura I-1). En la actualidad existen 15 vacunas incluidas en ensayos clínicos, varios regímenes de tratamiento en fase II o en fase III y al menos, 2 o más ensayos cuyo inicio está programado para finales del 2015 o principios del 2016⁽¹³⁾.

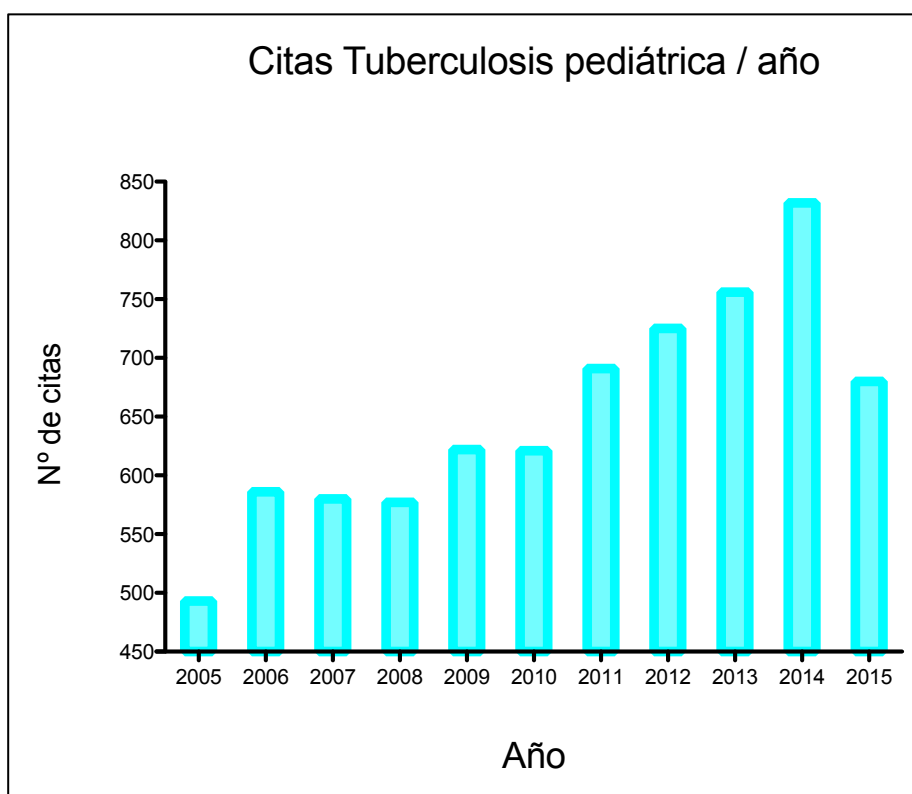


Figura I-1. Citas bibliográficas de Tuberculosis pediátrica desde el año 2005 hasta el 2015 en Pubmed.

1. 2 ESTADÍOS DE LA TUBERCULOSIS

Existen tres estadíos básicos de la historia de la tuberculosis en los niños. Cada uno de ellos, tiene unos criterios diagnósticos, Tabla I-1⁽¹⁴⁾.

1.2.1 Exposición o contacto tuberculoso: paciente que ha tenido un contacto reciente y sustancial con una persona sospechosa. Debe de cumplir 3 requisitos fundamentales: prueba de tuberculina (PT) o Interferon gamma release assays (IGRA) negativo, examen físico normal y hallazgos radiológicos no compatibles con tuberculosis. Algunas personas después de la exposición se infectan presentando una PT y/o un IGRA positivo, otras nunca llegan a infectarse⁽¹⁵⁾.

1.2.2 Infección tuberculosa latente (ITL): infección por *Mycobacterium tuberculosis* (MT) o *Mycobacterium Bovis* en una persona con una PT o test de IGRA positivos, sin hallazgos físicos de enfermedad y con radiografía de tórax (RxT) normal o que revela evidencia de infección curada: calcificación en el pulmón, en los ganglios linfáticos hiliares o en ambos⁽¹⁵⁾.

1.2.3 Enfermedad tuberculosa (ET): infección por MT en la que el paciente presenta síntomas, signos y/o manifestaciones radiológicas evidentes causadas por el complejo MT⁽¹⁵⁾. El niño enfermo presenta en el 90% de los casos PT positiva. Pero en el 5-10% de la ET no grave y hasta en el 50% de la TBC miliar o meníngea en niños la prueba puede ser inicialmente negativa⁽¹⁴⁾.

	CLÍNICA	TEST INMUNOLÓGICOS	RADIOGRAFÍA DE TÓRAX
CONTACTO	Asintomático	Negativos	No compatible con ET
ITL	Asintomático	Positivos	No compatible con ET
ET	Sintomático o asintomático	Positivos (5-10% pueden ser negativos)	Patológica, aunque puede ser normal

Tabla I-1. Estadíos básicos de la historia de la tuberculosis

1.3 EXPOSICIÓN: ESTUDIO DE CONTACTOS⁽¹⁶⁾

El incremento de la incidencia de la tuberculosis en países desarrollados se explica por el aumento de la infección por VIH, la multirresistencia farmacológica y la diseminación a partir de individuos con ITL.

La población inmigrante que procede de países de alta endemia para tuberculosis y sin programas de control para la diseminación de la enfermedad, se ha señalado como la causa principal del incremento de ITL y ET⁽¹⁷⁾. En esta población, la ITL y su reactivación en situaciones de hacinamiento y pobreza son los principales responsables de esta situación. La prevalencia de tuberculosis activa e ITL entre niños que son contactos cercanos de pacientes inmigrantes con tuberculosis, es alta y justifica la extensión de la investigación de los contactos en este grupo⁽¹⁸⁾.

1.3.1 Estudio de contactos

Realizar un estudio convencional de contactos (ECC) es una medida de salud pública empleada en los países desarrollados para detectar casos nuevos de tuberculosis e identificar contactos cercanos que se beneficiarían del tratamiento de la ITL para prevenir la progresión a enfermedad activa⁽¹⁹⁾. Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) refieren que la investigación de contactos ha tenido un papel muy importante en disminuir la incidencia de tuberculosis en Estados Unidos. Sin embargo, ha sido un objetivo no prioritario en los países subdesarrollados con alta incidencia de tuberculosis⁽²⁰⁾.

La mejor estrategia para prevenir la ITL y la ET en la edad pediátrica consiste en llevar a cabo con rapidez un estudio en el que los contactos estén adecuadamente seleccionados. La realización de pruebas de tuberculina no

selectivas en grandes poblaciones no aporta beneficios frente al ECC. La investigación de los individuos expuestos es una intervención sanitaria que debe estar coordinada por el departamento de Salud Pública local⁽¹⁵⁾.

Tras el diagnóstico de un caso de tuberculosis se debe realizar un ECC para identificar casos secundarios, infectados o enfermos. El ECC se realiza según el principio del “impacto de la piedra en el estanque” donde se investigan los contactos en círculos concéntricos con riesgo decreciente desde el caso índice hasta la familia, trabajo, escuela, tiempo libre etc... hasta que el riesgo de tuberculosis en los contactos coincide con lo esperado en la población general y grupo⁽²¹⁾.

Los convivientes domésticos de un caso de tuberculosis activa son un grupo de riesgo para desarrollar enfermedad activa o ITL, sobre todo si son menores de edad⁽²²⁾. Un estudio realizado en nuestro país en el año 2007 detectó como factores de riesgo de enfermar: contacto íntimo con el caso índice, baciloscopia positiva, PT > 10 mm y edad inferior a 30 años⁽²³⁾.

Cuando se diagnostican 3 o más casos de tuberculosis relacionados en espacio y tiempo, o cuando aparecen uno o más casos de tuberculosis a partir del primer caso detectado o caso índice, se considera que existe un brote epidémico⁽²³⁾.

1.4. INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE

La ITL se caracteriza por la presencia de respuesta inmune a MT sin evidencia clínica de tuberculosis activa. Una tercera parte de la población mundial está infectada por MT. La mayoría de personas infectadas se encuentran asintomáticos y no son bacilíferos pero pueden desarrollar la enfermedad y convertirse en contagiosos. El riesgo de reactivación tuberculosa en una persona con ITBL documentada se estima del 5-15% y la mayoría desarrollan la enfermedad al cabo de 5 años tras la infección inicial. Pero la progresión depende de la bacteria, del huésped y de factores ambientales⁽²⁴⁾.

Se recomienda realizar un cribado sistemático para la detección de ITL a los pacientes VIH, adultos y niños en contacto con casos de tuberculosis pulmonar, pacientes que inician tratamiento con anti-factor de necrosis tumoral, pacientes que reciben diálisis, pacientes preparados para trasplante de órganos hematopoyéticos y pacientes con silicosis.

Como cribado de ITL se puede realizar un test IGRA o una PT considerando que ambas podrían ser útiles. Es necesario realizar una RXT antes de iniciar tratamiento para descartar enfermedad activa. Se considera que los lactantes y niños menores de 5 años de edad con ITL se han infectado recientemente por lo que tienen un riesgo elevado de progresar a enfermedad. La detección de estos casos se considera un acontecimiento sanitario centinela⁽¹⁵⁾. Realizar un estudio de contactos para detectar al caso índice reviste especial importancia en estas situaciones

1.4.1 Tratamiento

El tratamiento de la ITL es la estrategia más efectiva para prevenir futuros casos de ET. La mayoría de los casos de ET en la infancia en los países de baja prevalencia son prevenibles identificando la presencia de ITL y pautando tratamiento. Su uso, aunque habitual en países industrializados, ha sido limitado en la mayoría de países subdesarrollados^(7, 25, 26).

El tratamiento de la ITL confiere protección sustancial contra la enfermedad (54-88%) por lo menos 20 años. En los niños se acerca al 100% si el tratamiento se cumple de forma adecuada⁽¹⁵⁾.

Existen varios regímenes terapéuticos disponibles en niños y adultos⁽²⁵⁾. El régimen terapéutico de elección para lactantes, niños y adolescentes es 9 meses con isoniazida. Se considera que el régimen de 9 meses es más eficaz que el de 6 meses. En caso de resistencia conocida a isoniazida, o si por otra razón no se puede utilizar ésta, se puede utilizar rifampicina durante 6 meses⁽¹⁶⁾. También se puede realizar tratamiento de la ITL con isoniazida y rifampicina 3 meses. En un estudio publicado recientemente, se indica que el tratamiento en niños y adolescentes con la combinación de rifapentina e isoniazida fue tan eficaz como administrar sólo isoniazida, para la prevención de tuberculosis en niños de 2 a 17 años y además esta pauta mejora la adherencia terapéutica⁽²⁷⁾.

1.5. ENFERMEDAD TUBERCULOSA

1.5.1 EPIDEMIOLOGÍA

En el año 2006 la Organización Mundial de la Salud (OMS), estableció un plan estratégico cuyo objetivo fundamental consistía en conseguir el control de la enfermedad para el año 2015. La carga de enfermedad se puede medir en términos de incidencia, prevalencia y mortalidad. El propósito principal de la OMS era disminuir la incidencia y reducir a la mitad la prevalencia y mortalidad en comparación con el año 1990. La incidencia de tuberculosis disminuyó globalmente un 1,5% por año entre 2000 y 2013. La prevalencia en 2015 fue 42% más baja que en 1990⁽¹³⁾. La mortalidad en 2015 fue 47% menor que en el año 1990 de manera que prácticamente se consiguió el objetivo de reducir al 50% la mortalidad. La Asamblea Mundial de la Salud aprobó recientemente una estrategia que abarca un periodo de 20 años (2016-2035) cuyo objetivo final es poner fin a la epidemia mundial de tuberculosis intentando reducir un 95% la mortalidad y un 90% la incidencia de tuberculosis a nivel mundial para el 2035⁽¹³⁾.

1.5.1.i Datos a nivel Mundial

La tuberculosis se considera una de las enfermedades infecciosas asociadas a la pobreza. Está presente en todas las regiones del mundo aunque en el año 2013 el 58 % de los casos de tuberculosis se registraron en el sudeste asiático y en la regiones del pacífico oeste. Se estima que entre el año 2000 y 2013 se salvaron 37 millones de vidas gracias a la administración de un tratamiento eficaz. En países con baja incidencia, la tuberculosis pediátrica representa menos del 5% de todos los casos. En países de alta endemia podría

representar hasta el 20%⁽²⁸⁾. En el año 2013 se registraron 550.000 casos y 80.000 muertes por tuberculosis en niños⁽²⁹⁾. En el año 2014 se registraron en el mundo 9,6 millones de casos de tuberculosis y 1,5 millones de muertes. Las tasas de mortalidad se consideran inaceptables dada la posibilidad de prevención y tratamiento⁽¹³⁾.

1.5.1.ii Datos Europeos

Resultan muy heterogéneos dependiendo del país. Globalmente se estima un descenso medio de ET del 6%, insuficiente para alcanzar el objetivo de la OMS. Es necesario individualizar las estrategias en función de las características de cada país.

1.5.1.iii Datos Nacionales

Según datos de Salud Pública en España en el año 2014 se notificaron a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica 5184 casos de tuberculosis de manera que la tasa de incidencia fue de 11,16 casos por 100.000 habitantes. Estos datos demuestran que existe una tendencia descendente en los últimos años. El descenso se atribuye a la disminución de las formas pulmonares, sin embargo en la edad pediátrica el descenso es menos acusado.

1.5.1.iv Datos en Cantabria de toda la población

Desde el año 2005 hasta el año 2014 se objetiva un descenso continuado de la tasa de incidencia global de tuberculosis de esta comunidad. Los datos obtenidos incluyen adultos y niños. No se dispone de estudios clínicos de incidencia en la población pediátrica. En el año 2014 ha continuado la

tendencia descendente de toda la población que se realizó a expensas de las tuberculosis no respiratorias.

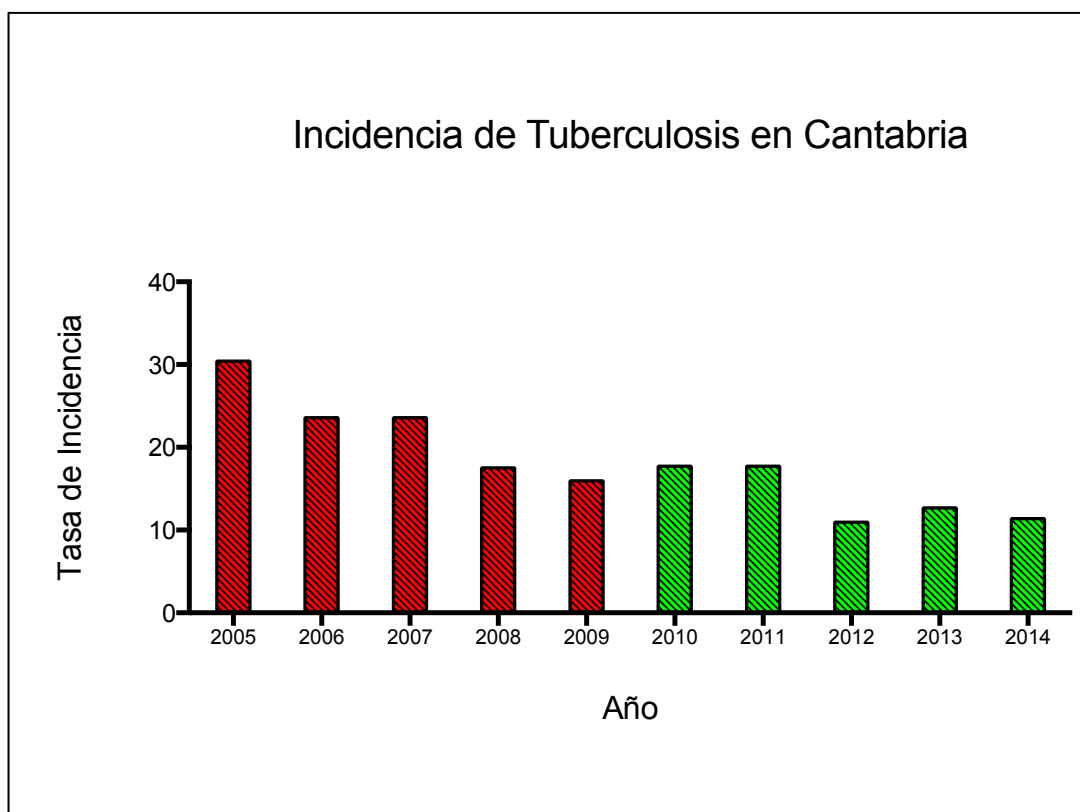


Figura I-2. Incidencia de Tuberculosis en la población total de Cantabria

1.5.2 ETIOLOGÍA

La tuberculosis es una enfermedad transmisible, causada por especies del *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTC). Este grupo incluye un conjunto de bacterias genéticamente muy similares: *Mycobacterium tuberculosis* (MT), *Mycobacterium canettii*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium caprae* y *Mycobacterium pinnipedii*.

Los microorganismos de este género se caracterizan por presentar una pared celular compleja que es responsable de la baja permeabilidad y de su tinción característica, que tiñe a todos los miembros del género.

El microorganismo causante de la enfermedad humana es el *Mycobacterium tuberculosis*, especie mejor conocida. Es un bacilo aéreo estricto Gram positivo de división muy lenta⁽³⁰⁾. Las células de la pared de MT contienen fundamentalmente glúcidos y lípidos. Varios estudios han demostrado que éstos son los principales responsables de la patogenicidad de MT y la resistencia a numerosas drogas⁽³¹⁾.

Las dos tinciones específicas que se utilizan para su identificación son: Ziehl-Nielsen y su variante con fluorocromos la tinción de auramina. Los métodos tradicionales de cultivo en medios sólidos, como el de Lowenstein-Jensen o el de Middlebrook necesitan entre 3 y 8 semanas para obtener el resultado.

1.5.3 FISIOPATOLOGÍA

Los estudios realizados en la era previa a la aparición de la terapia farmacológica documentan la historia natural de la tuberculosis durante la infancia (Figura I-3). En esta época, se publicaron trabajos caracterizados por un seguimiento meticuloso de los pacientes. Estas fuentes proporcionan descripciones de la progresión de la enfermedad a largo plazo sin la intervención del tratamiento farmacológico⁽⁹⁾.

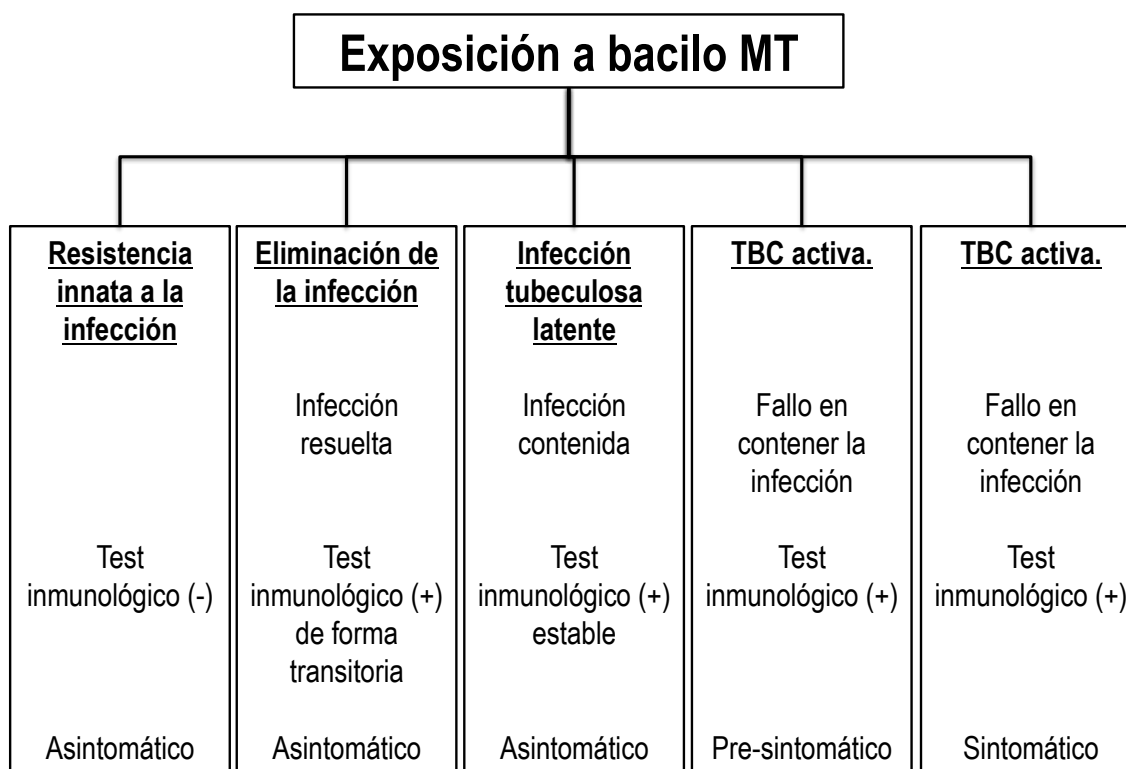


Figura I-3. Progresión a enfermedad tras la exposición al bacilo

1.5.3.1 Vía de transmisión

La infección se transmite habitualmente por vía aérea. Otras vías de propagación de la enfermedad como la digestiva, en el caso de *mycobacterium bovis*, son poco frecuentes en nuestro medio. La principal fuente de contagio es el ser humano enfermo que transmite la infección a través de las secreciones respiratorias que se eliminan al hablar o al toser. Los niños no suelen ser contagiosos debido a la escasa carga bacilífera de las secreciones y la incapacidad para expectorar⁽²¹⁾.

1.5.3.2 Curso de la enfermedad

Cuando un individuo no infectado inhala bacilos tuberculosos, pueden ser fagocitados y destruidos totalmente en los alveolos por los macrófagos sin que tenga lugar la infección(Figura I-4)⁽²¹⁾. Algunas personas que inhalan el bacilo presentan una resistencia innata deteniéndose la misma.

La infección se desencadena cuando una pequeña cantidad de bacilos, tras ser inhalados, alcanza exitosamente la vía aérea terminal, sobreviven y se reproducen dentro de los macrófagos. Entonces se produce un proceso inflamatorio neumónico al que se llama foco parenquimatoso de Ghon. Desde este foco, los bacilos viajan por la vía linfática local a los ganglios linfáticos regionales⁽⁹⁾. Los lóbulos pulmonares superiores drenan a los ganglios paratraqueales ipsilaterales mientras que el resto del pulmón drena a los ganglios perihiliares y subcarinales^(9, 32).

El foco de Ghon asociado a la linfangitis local y con la participación de los ganglios linfáticos se denomina complejo primario de Ghon. Desde los ganglios linfáticos regionales, los bacilos entran en la circulación directamente o a través del conducto linfático. Esta expansión hematógena oculta ocurre durante el periodo de incubación antes de que la respuesta inmune se manifieste. Después de la diseminación, los bacilos pueden sobrevivir en los órganos diana durante largos periodos de tiempo. La evolución futura de la enfermedad va a depender del balance entre la respuesta inmunitaria del infectado y el patógeno⁽⁹⁾.

La infección normalmente es contenida en el pulmón con la formación de granulomas donde los macrófagos activados y otras células del sistema inmune rodean el sitio de infección para limitar el tejido dañado y restringir la

diseminación de micobacterias. Especies virulentas han desarrollado estrategias para evitar o modular la respuesta inmune a su favor. En el granuloma algunos microorganismos pueden permanecer latentes durante décadas, sin enfermedad clínica activa. Sin embargo, en una situación de inmunosupresión, las bacterias pueden activarse, replicarse y extenderse al pulmón y otros tejidos⁽³⁰⁾.

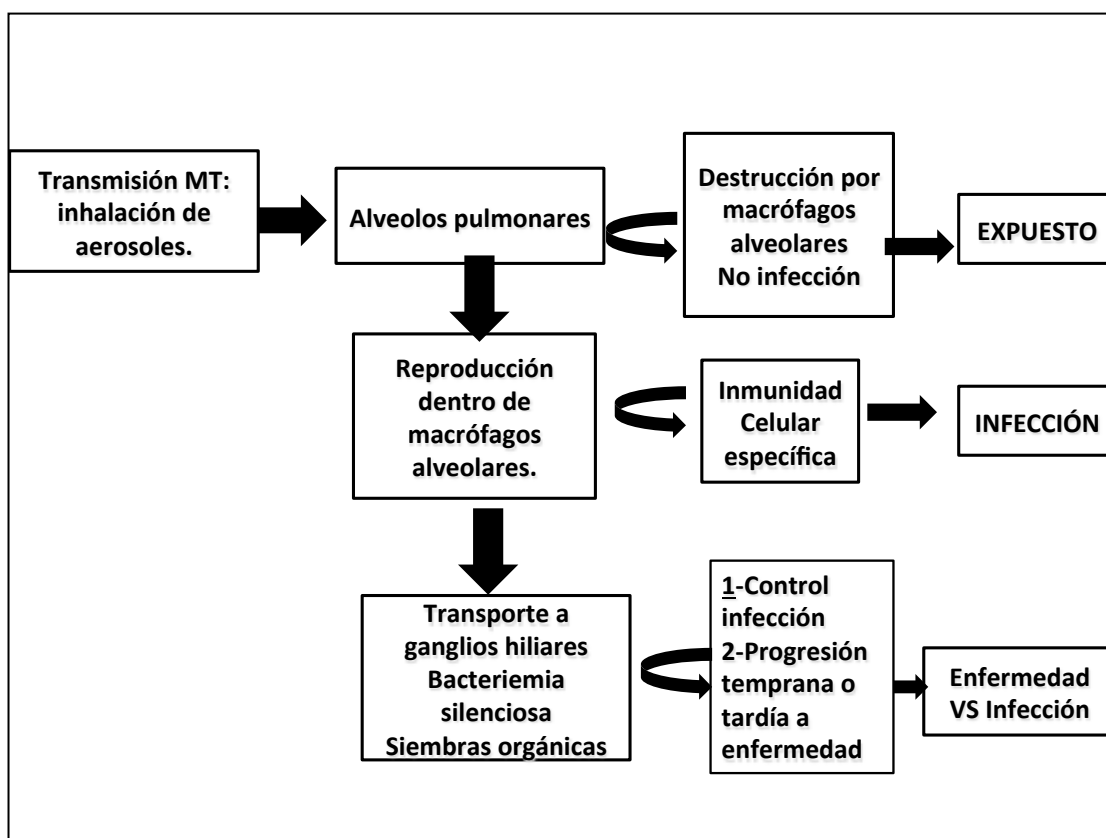


Figura I-4. Patogenia de la enfermedad tuberculosa.

1.5.3.3 Factores predisponentes al desarrollo de enfermedad

Aunque una tercera parte de la población mundial está infectada por MT solo algunos desarrollan enfermedad activa a lo largo de su vida, el riesgo de progresión es dependiente de la edad (Tabla I-2)⁽³³⁾. Todavía existen muchas cuestiones sin responder sobre la resistencia del huésped a la tuberculosis. Existen tanto factores genéticos como del propio microorganismo que intervienen en el desarrollo de la enfermedad:

1.5.3.3.i Factores genéticos: La respuesta immune frente a MT es un evento complejo que implica a una variedad de componentes celulares y humorales. La susceptibilidad a MT depende de factores hereditarios, en concreto se han descrito polimorfismos en genes que influyen en las interacciones de la micobacteria con el huésped. Existen evidencias de la implicación de los genes que codifican receptores (Receptores tipo “Toll”, CD14), lectinas, interleucina (IL)-12, IL-10, interferon (IFN)-gamma, factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa, y sus receptores, así como del complejo principal de histocompatibilidad, receptor de vitamina D entre otros. La presencia de polimorfismos en estos genes tienen distintas influencias en la susceptibilidad o en la protección contra el desarrollo de tuberculosis en determinadas familias, etnias y razas⁽³³⁾.

1.5.3.3. ii Factores microbianos: La envoltura celular de MT es la principal característica distintiva del organismo⁽³⁴⁾. La pared de las micobacterias constituye además una barrera significativa para la penetración de fármacos⁽³¹⁾. Los glúcidos de la pared bacteriana desempeñan un papel muy

importante en las interacciones del huésped con el patógeno, la antigenicidad y la determinación de la virulencia.

Varios estudios han demostrado que los azúcares y los lípidos son los principales responsables de la patogenicidad de MT y la resistencia a numerosos fármacos. Son consideradas como potenciales dianas farmacológicas⁽³⁵⁾.

EDAD PRIMOINFECCIÓN	TIPO DE ENFERMEDAD	RIESGO DE ENFERMEDAD TRAS PRIMOINFECCIÓN(%)
< 1 año	No progresión	50
	Enfermedad pulmonar	30-40
	Tuberculosis miliar o TBM	10-20
1-2 años	No progresión	70-80
	Enfermedad pulmonar	10-15
	Tuberculosis miliar o TBM	2-5
2-5 años	No progresión	95
	Enfermedad pulmonar	5
	TBM o Enfermedad miliar	0,5
5-10 años	No enfermedad	98
	Enfermedad pulmonar	2
	TBM o Enfermedad miliar	<0,5
>10 años	No enfermedad	80-90
	Enfermedad pulmonar	10-20
	TBM o Enfermedad miliar	<0,5

TBM: Meningitis tuberculosa

Tabla I-2. Riesgo de progresión a ET en función de la edad (adaptado de Marais et al.⁽⁹⁾)

1.5.4 CLÍNICA

Los síntomas clínicos de la tuberculosis pediátrica no son específicos de esta patología. Las formas leves o moderadas son habitualmente poco sintomáticas o incluso pueden cursar sin síntomas.

Las manifestaciones de la primoinfección tuberculosa, forma de presentación habitual en la infancia, son diferentes dependiendo de la edad: los lactantes y los adolescentes suelen tener mayor expresividad clínica que los niños en edad escolar en los que, a menudo, la enfermedad es silente⁽³²⁾.

1.5.4.1 Síntomas clínicos

La mayoría de las infecciones causadas por el complejo MT en niños y adolescentes son asintomáticas. Más del 50% de niños no tienen síntomas en etapas tempranas de la enfermedad^(32, 36). Cuando sobreviene la ET, las manifestaciones clínicas aparecen, la mayoría de las veces entre 1 y 6 meses después de la infección y consisten en: fiebre, pérdida de peso o escaso aumento de peso y, en ocasiones, retraso del crecimiento, tos, sudoración nocturna y escalofríos⁽¹⁵⁾. El uso de síntomas bien definidos, prestando especial atención a aquellos que son persistentes y no remiten, puede resultar muy útil para mejorar la seguridad diagnóstica. Tres síntomas asociados con frecuencia a la enfermedad son: tos persistente de más de 2 semanas de duración que no remite, fallo de medro documentado durante los 3 meses anteriores y fatiga.

La presencia de los 3 síntomas anteriores como forma de presentación, proporciona una alta seguridad diagnóstica. En aquellos pacientes con diagnóstico incierto en la presentación, el seguimiento clínico resulta

fundamental para diferenciar tuberculosis activa de otras enfermedades comunes. El diagnóstico basado en los síntomas llevado a cabo en niños con infección VIH y en niños muy pequeños, debería ser usado con precaución debido a la rapidez con la que la enfermedad puede progresar⁽³⁷⁾.

1.5.4.1.1 -Manifestaciones clínicas inespecíficas

1.5.4.1.1.a Febrícula o FOD: puede aparecer febrícula , fiebre moderada o alta. Puede ser intermitente o de predominio vespertino. Además la tuberculosis se incluye dentro del diagnóstico diferencial de la fiebre de origen desconocido⁽³⁸⁾.

1.5.4.1.1.b Síntomas generales: astenia, anorexia, adelgazamiento, sudoración nocturna.

1.5.4.1.1 c Hipersensibilidad tuberculínica. Eritema nodoso y conjuntivitis flictenular: ambas entidades pueden tener una etiología distinta a la tuberculosa⁽²¹⁾.

El eritema nodoso es más frecuente en la edad pediátrica y es una manifestación temprana de la infección^(8, 39, 40). Se manifiesta con nódulos dermoepidérmicos dolorosos, localizados en la zona de extensión de las extremidades.

La conjuntivitis flictenular se presenta con flictenas de color amarillo en córnea o conjuntiva que se pueden ulcerar. Es una forma poco frecuente de presentación de la tuberculosis pediátrica en el momento actual⁽²¹⁾.

1.5.4.1.2 -Manifestaciones clínicas específicas

La localización más frecuente es la pulmonar (90%).

1.5.4.1.2.i Formas pulmonares: pueden originar el denominado síndrome respiratorio:

-Tos: la tos persistente fue el síntoma cardinal que se asoció con más frecuencia con tuberculosis intratorácica⁽⁴¹⁾. Se produce por la compresión de las adenopatías sobre los bronquios o los nervios recurrente o vago. Las lesiones primarias muy grandes pueden cursar con tos permanente o irritativa. La pleuritis tuberculosa produce, además de tos, dolor pleurítico.

-Estridor: en formas extensas del lactante.

-Síndrome asmático: por compresión de los grandes bronquios. Causa sibilancias localizadas, disnea y signos de enfisema obstructivo.

-Dolor torácico: habitual en formas pleurales o en grandes adenopatías.

-Expectoración: poco frecuente. Ocurre en los casos de fistulización de un ganglio a un bronquio.

-Hemoptisis: rara en la edad pediátrica. Ocurre cuando existen destrucciones extensas del parénquima.

Tuberculosis pulmonar postprimaria o formas del adulto.

La tuberculosis pulmonar postprimaria (TPP) se produce por una reactivación de la enfermedad años después del contacto inicial. Es infrecuente en la infancia. La tuberculosis primaria es más frecuente en la edad pediátrica y se desarrolla en los 5 primeros años tras el contacto inicial con MT. Las TPP son más frecuentes en la adolescencia y son las formas típicas de presentación en el adulto⁽⁴²⁾.

1.5.4.1.2.ii Formas extrapulmonares: en la edad pediátrica, la tuberculosis puede ser con frecuencia extrapulmonar, diseminada y severa, especialmente en niños menores de 3 años. Se asocia con alta morbilidad y mortalidad⁽⁴³⁾.

La tuberculosis extrapulmonar (TBE) puede afectar a cualquier órgano. Las formas más frecuentes son: tuberculosis ganglionar extratorácica, pleuritis tuberculosa, pericarditis, meningitis, formas diseminadas o tuberculosis miliar, formas osteoarticulares, tuberculosis abdominal y génitourinaria. La forma de TBE más frecuente es la ganglionar⁽⁴⁴⁾. La tuberculosis del SNC es la forma extrapulmonar con mayor mortalidad y morbilidad⁽⁴⁵⁾. En niños con TBE la RxT y la PT son negativas hasta en el 50% de los casos, por lo que se requiere un alto índice de sospecha diagnóstica⁽⁴⁶⁾.

Uno de los mayores problemas de la TBE es la gran dificultad para un diagnóstico precoz de certeza⁽⁴⁶⁾. El reconocimiento de la afectación pulmonar puede ser un grave problema de salud pública porque las tuberculosis pulmonares con frotis negativos podrían ser responsables de alrededor 17% de nuevas infecciones. La tuberculosis pulmonar puede asociarse a las formas extrapulmonares a pesar de que el paciente tenga una RxT normal, incluso en pacientes VIH negativos⁽⁴⁷⁾. En pacientes con TBE se debería considerar la realización de un estudio microbiológico del esputo aunque la RxT sea normal, especialmente en inmunodeprimidos o en pacientes sintomáticos. Esto podría ayudar al diagnóstico de la enfermedad y a determinar la infectividad⁽⁴⁸⁾.

La tuberculosis pulmonar es la forma más importante epidemiológicamente, por lo que son escasos los ensayos clínicos controlados que evalúen distintos

tratamientos para la TBE dando lugar a una escasa evidencia científica que es mayor en la edad pediátrica.

1.5.4.2 Fases de la enfermedad clínica tras la infección pulmonar (Tabla I-3)

La inmensa mayoría de las manifestaciones de la enfermedad ocurren en los primeros 6-12 meses tras la infección primaria.

Fase 1: 3-8 semanas tras primoinfección. Tras el periodo de incubación las primeras manifestaciones clínicas son reacciones de hipersensibilidad: fiebre, eritema nodoso. Se traduce en la positividad del test de la tuberculina y la aparición de un complejo primario en la radiografía de tórax.

Fase 2: 1-3 meses tras primoinfección. Esta fase sigue al periodo de diseminación hematógena oculta y representa el periodo de mayor riesgo de desarrollo de meningitis tuberculosa o miliar en niños pequeños. Estas dos formas clínicas de tuberculosis no son específicas de esta fase, pueden aparecer en cualquier momento de la progresión de la enfermedad.

Fase 3: 3-7 meses tras infección primaria. En niños mayores de 5 años puede aparecer enfermedad pleural y en menores de 5 años enfermedad bronquial.

Fase 4: 1-3 años tras primoinfección dura hasta que el complejo primario está calcificado. Clínicamente puede aparecer enfermedad osteoarticular en niños menores de 5 años y enfermedad tipo adulto en adolescentes.

Como norma general, el riesgo de progresión de la enfermedad primaria ha pasado cuando aparecen las calcificaciones. Sin embargo la enfermedad del adulto se puede desarrollar después de la aparición de las calcificaciones⁽⁹⁾.

	TIEMPO TRAS PRIMOINFECCIÓN	CLÍNICA	PRUEBAS COMPLEMENTARIAS
FASE 1	3-8 semanas	Reacciones de hipersensibilidad (fiebre, eritema nodoso)	PT positivo RxT: Complejo primario
FASE 2	1-3 meses	Riesgo de meningitis tuberculosa o miliar	No específica
FASE 3	3-7 meses	Enfermedad pleural o bronquial	No específica
FASE 4	1-3 años	Enfermedad osteoarticular o enfermedad tipo adulto.	RxT: Complejo primario calcificado

Tabla I-3. Estadíos de la enfermedad tuberculosa

1.5.5 DIAGNÓSTICO

En la última década, se han desarrollado nuevos métodos más precisos para el diagnóstico de ET. Los últimos avances incluyen el uso del esputo inducido para obtener muestras más fiables, métodos de cultivo más rápidos y exactos y la detección rápida tanto del microorganismo como de la resistencia farmacológica mediante la amplificación de ácidos nucleicos por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La seguridad diagnóstica de la tuberculosis en niños, incluso con los nuevas técnicas diagnósticas, puede resultar difícil aunque podría mejorar si se incrementasen los esfuerzos para conseguir el aislamiento microbiológico⁽⁴⁹⁾.

Los métodos para el diagnóstico de tuberculosis se clasifican en tres grupos:

1. Métodos inmunológicos

1.a Prueba de tuberculina

1.b IGRAS

2. Métodos radiológicos

3. Métodos microbiológicos

1.5.5.1 Métodos inmunológicos

Son técnicas que no discriminan entre infección y ET.

1.5.5.1.a Prueba de la tuberculina

La tuberculina se obtiene de un cultivo de bacilos tuberculosos de los que se extraen antígenos bacilares. En individuos con un contacto previo con el bacilo, se origina una reacción inmunitaria retardada mediada por células a los componentes antigénicos contenidos en extractos filtrados de cultivos.

Este extracto proteico purificado derivado de la tuberculina se conoce como PPD⁽¹⁴⁾. La técnica fue descubierta por Koch que comprobó además que muchos individuos que reaccionaban a la PT no estaban enfermos, de ahí surgió el concepto de ITL o tuberculosis subclínica. También se demostró que algunos individuos enfermos no reaccionaban a ella⁽²¹⁾. Existen numerosos métodos y variedades de tuberculina. Esta técnica diagnóstica debe realizarse de manera rigurosa para obtener resultados óptimos aunque existe la posibilidad de obtener resultados falsamente positivos o negativos⁽³²⁾.

1.5.5.1.b IGRAS

La secuenciación del genoma de MT permitió aislar un fragmento no presente ni en *Mycobacterium bovis* ni en la mayoría de las micobacterias atípicas. Estos genes codifican dos antígenos específicos de MTC: un antígeno secretado de manera temprana contra la proteína 6-KDa (ESAT-6: Early Secretory Antigenic Target-6) y la proteína presente en los filtrados de cultivos

(CFP-10). Ambos son potentes inductores de la respuesta inmunitaria Th-1 en las personas infectadas por *MT*⁽²¹⁾.

Cuando las células T memoria de una persona que haya estado en contacto con MT y haya desarrollado inmunidad específica, entran en contacto mediante estimulación *in vitro* con MT, se produce una respuesta inmunitaria estimulando la producción de IFN-gamma. Se puede medir el IFN-gamma producido por las células T mediante ensayo inmuno enzimático (ELISA) o el número de células que lo producen mediante ELISPOT.

Se han comercializado varios test *in vitro* para realizar el diagnóstico de tuberculosis latente o infección activa: T-SPOT-TB[®], QuantiFERON-TB GOLD[®] (QFT-G), QuantiFERON-TB Gold In-Tube[®] (QFT-IT)

El T-SPOT-TB[®] se basa en ELISPOT, una técnica para medir el número de células T específicas frente a micobacterias. Mientras que el QFT-G y QFT-IT miden la concentración de IFN-gamma producido en la sangre con ELISA⁽²¹⁾.

Los *Interferon gamma release assays* (IGRAS) no permiten establecer la diferencia entre ITL y ET. Constituyen una herramienta diagnóstica que complementa al test de la tuberculina. Presenta ventajas con respecto a la primera en la que pueden aparecer falsos positivos en casos de infección por micobacterias no tuberculosas o en casos de vacunación previa con el bacilo de Calmette- Guerin (BCG) y falsos negativos en los casos de tuberculosis severa activa e inmunosupresión.

En adultos se utilizan hace años para el diagnóstico de ITL y ET pero en niños los estudios publicados son relativamente recientes.

En un metaanálisis se evaluó la sensibilidad de la técnica en niños que fue del 70% para estudios con ELISA y 62% para ELISPOT. La sensibilidad de la PT fue del 71% en este estudio. La especificidad fue del 100% para ELISA y 90% para ELISPOT pero del 56% para la tuberculina y 49% para los niños vacunados con BCG⁽⁴³⁾.

Un estudio del 2014⁽⁵⁰⁾ concluye que los IGRAs suponen un avance en el diagnóstico de la ITL y ET en niños. Tienen una mayor especificidad que la PT y pueden reducir el número de falsos positivos y de tratamientos innecesarios en niños que recibieron vacunación con BCG o han sido expuestos a micobacterias atípicas. Sin embargo, la sensibilidad no parece superior a la PT aunque combinándolas, se puede incrementar, fundamentalmente en niños que tienen un riesgo alto de progresión de infección a enfermedad. Para niños de 5 años o mayores se pueden usar en cualquier situación en la que se utilizaría la PT, pero no deberían ser utilizados para detectar ITL en niños menores de 2 años (Tabla I-4).

En otros estudios recientes, se concluye que para contactos cercanos con individuos con frotis positivos, el QuantiFERON añade poca sensibilidad a la PT para la detección de infección. Se correlaciona mucho mejor con la exposición que la PT especialmente en niños vacunados y muestra su mayor beneficio para evaluación de aquellos de bajo riesgo de ITL⁽⁵¹⁾.

QuantiFERON-TB	
VENTAJAS	DESVENTAJAS
Mayor especificidad que PT. Permite diagnóstico diferencial con infección por micobacterias y en individuos vacunados	No diferencian entre infección y enfermedad
Mejor sensibilidad que PT en individuos inmunodeprimidos o con infección severa	Coste económico elevado y dificultad técnica.
Mejor sensibilidad que PT en individuos de bajo riesgo de ITLL	No es útil en menores de 2 años

Tabla I-4. Evaluación del Quantiferón-TB

1.5.5.2 Métodos Radiológicos

1.5.5.2.a Radiografía de tórax: después de la primera Guerra Mundial se comenzó a usar la RxT como técnica diagnóstica. Se incrementó así la capacidad de detectar tuberculosis pulmonar permitiendo evaluar la extensión de la lesión en el pulmón⁽⁹⁾. La RxT es el método de elección para el diagnóstico, aunque es una técnica inespecífica y subjetiva cuyos resultados varían en función del observador⁽⁵²⁾. Además una RxT normal no excluye de forma concluyente actividad tuberculosa en etapas precoces⁽⁵³⁾.

Se deben realizar siempre dos proyecciones: pósterio-anterior y de perfil izquierdo, para visualizar mejor los hilos pulmonares y el mediastino⁽²¹⁾.

Las manifestaciones radiológicas de la tuberculosis en el niño son muy variables, no existiendo ninguna lesión patognomónica. La RxT puede mostrar una o varias de las siguientes imágenes radiológicas⁽³²⁾:

a) Formas adenopáticas: esta forma de presentación radiológica refleja la fisiopatología de la infección. El aumento de tamaño de los ganglios hiliares o paratraqueales ha sido considerado clásicamente el patrón característico de la primoinfección tuberculosa⁽⁵⁴⁾. Es el dato radiológico que lo diferencia de las formas postprimarias aunque se ha objetivado que en un 5 % de pacientes con TPP se pueden visualizar adenopatías⁽⁵⁵⁾. Su interpretación en la RxT es compleja existiendo discordancia entre observadores.

b) Neumonías y/o atelectasias: las neumonías se pueden ocasionar por evolución del chancro de inoculación o por diseminación broncogena tras el drenaje de una adenopatía. Radiológicamente son difíciles de diferenciar de una neumonía bacteriana⁽⁵⁶⁾. El diagnóstico diferencial puede resultar complejo pues la tuberculosis puede mejorar inicialmente tras la administración de antibioterapia convencional. Esta forma de presentación se acompaña con frecuencia de adenopatías hiliares o mediastínicas.

Las atelectasias se suelen originar por compresión extrínseca de las adenopatías⁽³²⁾.

c) Formas cavitadas: son formas postprimarias, típicas del adulto o del adolescente⁽⁵⁷⁾. Los niños presentan, con mayor frecuencia, formas primarias. La TPP aparece por una reactivación de la enfermedad años después de la primoinfección⁽⁴²⁾. Los hallazgos radiográficos de TPP incluyen consolidación y cavitación en los lóbulos superiores del pulmón. La cavitación se produce

porque la existencia de inmunidad previa, desencadena una gran respuesta inflamatoria local con destrucción tisular, expulsión de caseum y formación de cavernas⁽³²⁾.

La posibilidad de TPP debería ser considerada en pacientes pediátricos de riesgo que presenten condensación y cavitación en los lóbulos pulmonares superiores⁽⁵⁸⁾.

d) Formas endobronquiales: habitualmente en menores de 4 años tras la fistulización en un bronquio adyacente⁽³²⁾.

e) Formas miliares: por diseminación hematógena. Presentan un patrón radiológico característico con pequeños tubérculos de 2 mm conocido como patrón en *granos de mijo*.

f) Otras formas: en niños inmunodeprimidos pueden aparecer patrones atípicos.

1.5.5.2.b Tomografía axial computarizada: la tomografía axial computarizada (TC) es una herramienta útil en niños con tuberculosis porque puede mostrar lesiones en el parénquima pulmonar y linfadenopatías mejor que la RxT⁽⁵⁹⁾. Las linfadenopatías con o sin anomalías parenquimatosas son el signo distintivo de la tuberculosis primaria en niños y pueden pasar desapercibidas en RxT⁽⁶⁰⁾.

En 1993 Delacourt publica una revisión de quince niños con infección aparente, entorno bacilífero, PT positiva y RxT normal, a los que se les practica un estudio de TC torácico con contraste intravenoso. Descubre que el 50% presentaban adenopatías hiliares y mediastínicas especialmente los menores de 4 años. La técnica comienza a generalizarse porque los porcentajes se

confirman; la TC se convierte en el *gold standard* para detectar la implicación ganglionar mediastínica en la tuberculosis pediátrica⁽⁶¹⁾.

Sin embargo, actualmente su uso rutinario es controvertido por múltiples motivos:

a. Existe variabilidad en su interpretación entre observadores resultando las zonas de visualización más fiables con esta técnica, el hilio derecho y las adenopatías situadas alrededor de la carina⁽⁶²⁾.

b. El tamaño de las adenopatías que se consideran patológicas resulta motivo de controversia. En un estudio realizado recientemente en el que se realiza TC torácico a un grupo de niños y adolescentes que no presentan infección por MT se concluye que el límite superior del diámetro normal para los ganglios linfáticos puede establecerse en 8 mm. Según estos resultados, se consideran normales aquellas que midan menos si no existen cambios en la estructura del ganglio o en la grasa perinodular⁽⁶³⁾. Otros autores consideran que las adenopatías patológicas suelen tener entre 5 y 10 mm y muestran hipodensidad central y realce periférico tras la inyección de contraste⁽⁶⁴⁾.

La participación mediastínica en la tuberculosis se muestra también en una revisión de cien casos de Andronikou⁽⁶⁵⁾. En esta serie los datos significativos y conclusiones fueron:

- Presencia de adenopatías de diámetro superior a 1 cm , es decir, claramente patológicas , en un 46% de los casos, lo cual justificaría indudablemente la realización de TC.
- Localización subcarinal en el 90%: por tanto se demuestra una altísima frecuencia de afectación del área de mayor dificultad diagnóstica en el estudio convencional.

- Localización múltiple en un 88%: en estas circunstancias las adenopatías menores de 1 cm adquieren valor, y el riesgo de error es escaso puesto que lo resuelve la multifocalidad.
- Tras la administración de medio de contraste la tinción es homogénea en la mayoría de los casos, lo que se traduce en ausencia de caseificación central. El dato es trascendente, porque el resultado es contrapuesto a algunas series previas y a las revisiones en pacientes adultos, donde la captación anular por caseificación es la forma de comportamiento habitual y el eje de la polémica acerca del significado de estas adenopatías⁽⁶¹⁾.

En el momento actual, no se recomienda la realización de TC de manera rutinaria en tuberculosis pediátrica sino que se han establecido una serie de indicaciones para su uso.

1.5.5.2.c Ecografía mediastínica

La ecografía mediastínica no está incluida dentro de las guías como método diagnóstico en tuberculosis pediátrica. Distintos tratados hacen referencia a esta técnica como posible herramienta diagnóstica en estos casos⁽⁶⁰⁾. Refieren que existe concordancia con la RxT en un alto porcentaje de casos y que puede detectar la presencia de adenopatías no visibles en la RxT mostrando también una elevada concordancia con el TC⁽⁶⁰⁾. En una de las escasas series publicadas, se objetiva que podría ser útil para la detección de adenopatías en niños con una PT positiva y una RxT normal⁽⁵⁴⁾. En otro estudio, se concluye que la ecografía mediastínica puede ser una herramienta útil tanto para el diagnóstico de tuberculosis como para monitorizar la respuesta al tratamiento

en niños. El seguimiento realizado con ecografía mediastínica a un grupo de pacientes diagnosticados de ET mostró la disminución ecográfica en el tamaño de los ganglios linfáticos tras inicio del tratamiento⁽⁶⁶⁾. Se necesitan más estudios para determinar el papel que tiene esta técnica en el diagnóstico de la enfermedad⁽⁸⁾.

1.5.5.3 Fibrobroncoscopia

El uso de la fibrobroncoscopia sólo está indicada en situaciones concretas, a pesar de que la afectación de las adenopatías hiliares y paratraqueales así como la existencia de complicaciones son muy frecuentes en la infancia, sobre todo en los menores de 5 años. En una tercera parte de niños con tuberculosis, la obstrucción severa de la vía aérea causada por la compresión producida por el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos requiere medidas de descompresión^(67, 68). La tuberculosis endobronquial puede ser una primera manifestación de la tuberculosis o aparecer en el curso de la misma. En algunos casos, el uso de la TC puede hacer innecesaria la exploración endoscópica^(32, 69). Esta técnica resulta útil para la obtención de muestras microbiológicas pero la necesidad de sedoanalgesia y las posibles complicaciones la desaconseja.

1.5.5.4 Métodos microbiológicos

El aislamiento de MT es la condición necesaria para realizar el diagnóstico de certeza de tuberculosis. Pero las formas más frecuente en pediatría, las gangliopulmonares, no suelen estar en contacto con las vías aéreas y tiene una población bacilar baja⁽²¹⁾.

1.5.5.4.a) Método de recogida:

1.5.5.4.a.1) Aspirado gástrico: la técnica habitual de recogida de muestras biológicas en la tuberculosis respiratoria pediátrica es el aspirado gástrico. Esta técnica consiste en recoger en ayunas tres muestras de aspirado gástrico a través de una sonda tras la instilación de suero. Se coloca una sonda nasogástrica a través de la cual se administran 20 ml de suero salino fisiológico, durante 3 minutos, posteriormente se realiza el aspirado, repitiendo el procedimiento con 5-10 ml de suero salino fisiológico hasta conseguir un mínimo de 20 ml de aspirado en total⁽⁷⁰⁾.

Se deben remitir para investigación muestras obtenidas en 3 días consecutivos⁽¹⁵⁾.

Recogiendo varias muestras de jugo gástrico, la sensibilidad del cultivo oscila entre el 30-40% siendo mayor en lactantes y en los casos de enfermedad pulmonar avanzada⁽³²⁾.

1.5.5.4.a.2) Esputo inducido: en los últimos años, se ha utilizado el esputo inducido como método alternativo de recogida de muestras respiratorias. El esputo inducido consiste en recoger muestras tras la nebulización con cloruro sódico a concentraciones crecientes. Existen estudios en adultos que indican que el uso de 3 muestras de esputo inducido fueron más sensibles que usar 3 lavados gástricos para el diagnóstico de tuberculosis en pacientes que no expectoran espontáneamente^(71, 72).

En un estudio realizado en niños⁽⁷³⁾ se refleja que el esputo inducido es seguro y útil para la confirmación microbiológica de la tuberculosis. Esta técnica es

preferible al lavado gástrico para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar en lactantes y niños estén o no infectados por el VIH^(74, 75).

1.5.5.4.b) Técnicas microbiológicas.

1.5.5.4.b1) Baciloscopia o microscopia directa: se utiliza la tinción de Ziehl–Neelsen o su variante con fluorocromos, la auramina, para la visualización del bacilo. En niños suele resultar negativa. La concentración más baja de microorganismos que se pueden detectar es de 10.000 bacilos/mL de muestra. Tiene una sensibilidad menor del 15% en niños con tuberculosis aunque es superior en los que presentan enfermedad tipo adulto. Son poco frecuentes los resultados falsos positivos, aunque pueden ocurrir en caso de infección por micobacterias no tuberculosas⁽³²⁾. Una tinción positiva es suficiente para comenzar un tratamiento en espera del resultado del cultivo.

1.5.5.4.b2) Diagnóstico molecular⁽²¹⁾: los avances aportados por estas tecnologías son:

1. Detección e identificación directa de MT en muestras clínicas.
2. Diferenciación rápida de MT y MNT.
3. Determinar el origen común de MT en muestras clínicas y su distribución en la comunidad.
4. Identificar modificaciones genéticas asociadas a resistencias.

La PCR es más rápida y sensible que el cultivo para el diagnóstico de tuberculosis en niños pudiendo conocerse su resultado en pocas horas o días. La sensibilidad en esputo inducido parece ser inferior que el jugo gástrico, posiblemente por la menor cantidad de muestra. Existen diferencias entre las

PCR realizadas manualmente y las comerciales presentando las primeras mejor sensibilidad.

Mediante la PCR se amplifican regiones de ácidos nucleicos específicas de MT⁽²¹⁾. Existen dos sistemas de amplificación, que en la práctica clínica, tienen una rentabilidad similar: el test directo de amplificación de MT que detecta el RNA ribosómico y el Amblicor que utiliza la técnica de PCR para amplificar el DNA micobacteriano. Varios metaanálisis han mostrado una sensibilidad baja pero con una especificidad del 95%⁽²¹⁾.

En una serie de pacientes la PCR en tiempo real mostró resultados significativamente mejores que el cultivo en todos los fluidos corporales: líquido cefalorraquídeo (LCR), aspirados gástricos, líquido pleural, ascítico y ganglios en una serie publicada⁽⁷⁶⁾. Resultó superior a la PCR convencional en la detección del bacilo en LCR y presentó resultados similares a la PCR convencional en aspirado gástrico, líquido pleural, líquido ascítico y nódulos linfáticos.

En este campo, Xpert MTB/Rif[®] es el avance que ha recibido más atención recientemente. Es una prueba de PCR en tiempo real que puede detectar tanto tuberculosis como mutaciones de resistencia a rifampicina en menos de 2 horas. Las recomendaciones del uso del Xpert MTB/Rif[®] en niños fueron aprobadas por la OMS en el año 2013:

- Xpert MTB/Rif[®] debería ser utilizada antes que la microscopia convencional y el cultivo como test diagnóstico inicial en niños con sospecha de tuberculosis multirresistente o infección VIH asociada.

- Xpert MTB/Rif® podría utilizarse antes que la microscopía convencional y el cultivo como test inicial en todos los niños en los que se sospeche tuberculosis.

1.5.5.4.b3) Cultivo: detecta la presencia de más de 10 bacilos/ml de esputo⁽⁷⁷⁾.

Los microorganismos del complejo M.T son de crecimiento lento por lo que su detección puede tardar hasta 10 semanas en medios sólidos; la utilización de medios líquidos permite conseguir la detección entre 1 y 6 semanas, generalmente en 3 semanas⁽¹⁵⁾.

1.5.6 TRATAMIENTO

El descubrimiento de la estreptomicina marcó el inicio del tratamiento eficaz de la tuberculosis. Las resistencias farmacológicas no tardaron en aparecer. En los años 70, se desarrollaron pautas de tratamiento de dos meses con cuatro fármacos, seguidos de cuatro meses con dos fármacos. Con el inicio de la utilización de tratamientos eficaces la incidencia de tuberculosis decreció en todo el mundo, pero la inmunosupresión asociada al mal uso de los fármacos originó la aparición de multirresistencia. Progresivamente, fueron apareciendo nuevos fármacos, pero el tratamiento de la tuberculosis multirresistente y extremadamente resistente resulta difícil y caro⁽⁷⁸⁾.

Aunque existe un tratamiento farmacológico eficaz para la tuberculosis en los países con escasos recursos, más del 20% de los niños con esta patología, no realizan la pauta completa. Las interrupciones terapéuticas suponen un reto de salud pública porque permiten el desarrollo de resistencias farmacológicas y provoca que los pacientes permanezcan con la infección durante largos

periodos de tiempo. La mala adherencia terapéutica origina la progresión de la enfermedad y la muerte⁽⁷⁹⁾.

1.5.6.1 Tratamiento tuberculosis pulmonar

El tratamiento de la tuberculosis pulmonar no resistente tiene dos fases:

-Fase de inducción o bactericida: tiene una duración de 2 meses.

-Fase de mantenimiento o esterilización: tiene una duración de 4 meses o más; en esta fase se produce una disminución de los bacilos en fase quiescente⁽⁸⁰⁾.

En los niños no se puede monitorizar la respuesta terapéutica mediante la negativización de los cultivos.

En el momento actual, ha cambiado el patrón epidemiológico en nuestro medio, produciéndose un aumento de la tasa de resistencia a isoniacida; por eso, la pauta inicial para cualquier forma de tuberculosis en niños hasta conocer la sensibilidad de la cepa, debe de realizarse con 4 fármacos⁽⁸¹⁾.

En febrero del 2012, la Agencia Europea del Medicamento, emite un informe en el que se recomienda la modificación de los fármacos tuberculostáticos. Hasta este momento, las recomendaciones en las dosis de los fármacos eran muy variables dependiendo de la fuente consultada. De esta forma, las nuevas dosis recomendadas por la OMS se publican a través del comité de medicamentos de la Asociación Española de Pediatría (AEP) (Tabla I-5).

FÁRMACO	Dosis (mg/kg/día)	Dosis máxima diaria (mg)
Isoniacida	10 (10-15)	300
Rifampicina	15 (10-20)	600
Pirazinamida	35 (30-40)	2000
Etambutol	20 (15-25)	2500

Tabla I-5. Recomendaciones de la comisión de medicamentos de la Asociación Española de Pediatría sobre el uso de fármacos antituberculosos en niños. Publicado por la Sociedad Española de Infectología Pediátrica⁽⁸²⁾.

A pesar de la unificación de estas recomendaciones, todavía existen muchas diferencias en el manejo terapéutico de la tuberculosis en niños tanto en dosis como en forma de administración, dada la ausencia de presentaciones pediátricas^(83, 84).

1.5.6.2 Tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar

Algunos organismos internacionales para simplificar los esquemas terapéuticos, recomiendan que la duración del tratamiento deba de ser igual que la pulmonar. Otras sociedades recomiendan prolongar el tratamiento en la meningitis tuberculosa y diseminada así como dosis de fármacos más elevadas en la MTB⁽⁴⁶⁾.

1.5.6.3 Tratamiento tuberculosis multirresistente

Se identifican y tratan pocos niños con tuberculosis resistente⁽⁸⁵⁾. Los pocos estudios realizados que han analizado este grupo de población muestran definiciones poco claras⁽⁸⁶⁾. En el año 2011, se crea un proyecto centinela en tuberculosis resistente pediátrica. Una prioridad fue establecer conceptos para facilitar las comparaciones entre estudios y el desarrollo de una guía basada en

la evidencia para un futuro manejo clínico. Este consenso propone estandarizar definiciones para medidas de exposición, test de resistencia, episodios previos y tratamiento, certeza en el diagnóstico, sitio y severidad de la enfermedad, eventos adversos y resultados del tratamiento.

1.5.6.4 Uso de corticoides

La administración de corticoides se recomienda en casos de tuberculosis miliar, meningitis tuberculosa y pericarditis⁽⁸⁷⁾.

1.6 COMPARACIÓN DE GUÍAS CLÍNICAS

Las guías y protocolos pretenden disminuir las variaciones en el enfoque diagnóstico, mejorar los resultados en términos de salud, mejorar la calidad en el cuidado del enfermo y reducir costes⁽⁸⁸⁾. El objetivo final es conseguir un mejor abordaje de la enfermedad y minimizar la variabilidad en el enfoque de cada patología. La OMS, como muchas otras organizaciones del mundo, ha reconocido la necesidad de usar procesos más rigurosos para asegurar que las recomendaciones de las guías se elaboren con la mayor evidencia científica disponible⁽⁸⁹⁾.

En una publicación del año 2014⁽⁹⁰⁾ se comparan las recomendaciones de las distintas sociedades científicas sobre el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pediátrica. En esta publicación se revisaron los documentos de las siguientes sociedades:

OMS: Organización mundial de la Salud

CDC: Center for disease control and prevention

ECDC: European Center for Disease Control and Prevention

AAP: Asociación Americana de Pediatría

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

ATS: American Thoracic Society

CTS: Canadian Thoracic Society

IUATLD: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease .

Las recomendaciones de todas estas sociedades en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pediátrica se resumen a continuación:

1.6.1. Test diagnósticos para la infección por *Mycobacterium tuberculosis*.

Estas guías revisan la PT y los IGRAS que consideran los test inmunológicos disponibles para identificar la infección por *MT*.

1.6.1.i Prueba de tuberculina

Indicación

Existe uniformidad en estas guías para recomendar la realización de una PT exclusivamente a niños con riesgo incrementado de infección: contactos con enfermo contagioso de tuberculosis, niños con infección VIH o niños con sospecha de ET.

Método

El método de referencia de administración de PPD es la técnica del Mantoux que consiste en una inyección intradérmica de 5 unidades de PPD (0,1 ml) en la superficie volar de los brazos. El test se debe leer a las 48-72 horas midiendo el diámetro transversal de induración.

Interpretación

Sin embargo, la interpretación del test de la tuberculina resulta todavía controvertida (Tabla I-6). La mayoría de las guías, excepto las americanas, consideran 2 puntos de corte positivos:

- Diámetro de induración $\geq$ a 10 mm en cualquier niño.

- Diámetro de induración $\geq$ a 5 mm en niños de alto riesgo incluyendo niños infectados por VIH y aquellos severamente malnutridos.

Las Guías americanas (ATS y CDC) establecen 3 puntos de corte:

- Diámetro de induración $\geq$ 5 mm: en niños de alto riesgo de desarrollar ET: a) contacto reciente con tuberculosis, b) radiografía sugestiva, y c) inmunodeprimidos.
- Diámetro de induración $\geq$ 10 mm en: niños con alta posibilidad de infectarse por MT pero sin otro factor de riesgo.
- Diámetro de induración $\geq$ 15 mm: niños con escasa probabilidad de infectarse con MT (cribados).

INTERPRETACIÓN DEL RESULTADO DE LA PRUEBA DE TUBERCULINA	
SEIP	Guías ATS y CDC
1. Induración $\geq$ a 5 mm: • Niños en contacto íntimo con paciente con sospecha o tuberculosis confirmada • Niños con sospecha clínica o radiológica de enfermedad tuberculosa. • Niños inmunodeprimidos o con VIH • Niños con conversión de PT 2. Induración $\geq$ a 10 mm en cualquier otro niño.	1. Induración $\geq$ 5 mm: • Contactos con paciente con sospecha de tuberculosis o tuberculosis confirmada • Inmunodeprimidos. • Rxt sospechosa 2. Induración $\geq$ 10 mm • Niños con alta posibilidad de infectarse por MT pero inmunidad normal. 3. Diámetro de induración $\geq$ 15 mm • Escasa posibilidad de infectarse por MT (cribados).

Tabla I-6. Comparativa de las guías de interpretación del test de la tuberculina americanas y de la SEIP.

Interpretación de la prueba de tuberculina en niños vacunados con BCG

Todas las guías coinciden en que el resultado de la PT debería ser interpretada como positiva sin tener en cuenta la vacuna BCG porque no hay forma de distinguir entre PT positiva debida a la infección por M.T y la causada por la BCG. La SEIP concreta que el efecto de la BCG sobre la reacción tuberculínica no suele exceder de 10 mm y no se prolonga más allá de 3 años⁽¹⁴⁾.

1.6.1.ii IGRAS

Todas las guías recientes están de acuerdo en que los IGRAS representan una herramienta diagnóstica relevante para la identificación de la infección tuberculosa. Todas subrayan la falta de datos disponibles sobre su uso en la infancia aunque en niños ≥ 5 años se obtienen buenos resultados.

La OMS recomienda no sustituir la PT por los IGRAS para la detección de la ITL en niños de países en vías de desarrollo, a menos que estén infectados por el VIH debido a su elevado coste y la dificultad técnica. Sin embargo, las Guías NICE recomiendan el uso de los IGRAS considerando su utilización en todos los niños ≥ 5 años cuya PT muestre resultados positivos.

Las guías europeas, españolas, canadienses y americanas afirman que la selección del test adecuado o la combinación de ambos, se debería realizar en función de datos clínicos, estado de vacunación de BCG, historia de contacto con tuberculosis activa u otros factores de riesgo para infección o progresión de la enfermedad.

1.6.2 Test diagnósticos para enfermedad tuberculosa

1.6.2.i Estudios radiológicos

Todas las guías coinciden en que la RxT es una parte importante en el diagnóstico y debería realizarse en todo niño con sospecha de tuberculosis.

No existen signos patognomónicos radiológicos pero algunas lesiones refuerzan de manera importante el diagnóstico de tuberculosis como: patrón miliar, adenopatías hiliares y paratraqueales o lesiones cavitadas. La RxT puede ser normal o presentar lesiones inespecíficas como atelectasias y derrame pleural.

El uso de la TC sólo se recomienda para casos complicados valorando el alto nivel de radiación y el coste. La TC y la resonancia magnética nuclear puede ser de utilidad en la evaluación de meningitis tuberculosa, enfermedad osteoarticular, linfadenopatías torácicas y extratorácicas y tuberculosis pericárdica.

1.6.2.ii Estudios microbiológicos

Todas las guías coinciden en que el aislamiento de *MT* en esputo, aspirado gástrico, lavado broncoalveolar, líquido pleural, LCR, orina o biopsia de tejidos es el *Gold standard* para el diagnóstico de tuberculosis.

a) Microscopia: la presencia de micobacterias en un frotis examinado al microscopio es la primera evidencia microbiológica de TBC. Pero los resultados de la tinción ácido-alcohol resistente del aspirado gástrico son frecuentemente negativos y la presencia de micobacterias no tuberculosas puede causar

resultados falsos positivos. Por este motivo, todas las muestras clínicas deberían de ser cultivadas. Aunque el cultivo es el *gold standard* para la confirmación de ET se aísla en menos del 50% de niños. De acuerdo con todas las guías, el crecimiento de la micobacteria en el cultivo es necesaria no sólo para confirmar el diagnóstico sino también para genotipar la cepa y testar la sensibilidad farmacológica.

b) PCR: la CDC y la OMS han publicado recientemente unas guías para el uso de la PCR en niños y en adultos. La sensibilidad global de la prueba es de más del 95% en muestras respiratorias ácido alcohol resistentes positivas y se encuentra en alrededor del 50-80% en las negativas. La PCR en tiempo real está cada vez más disponible y varias guías proponen su uso. La CDC recomienda el uso de la PCR en cualquier paciente con signos y síntomas de tuberculosis pulmonar en los que el diagnóstico no ha sido todavía realizado o para quienes el resultado podría cambiar el manejo. La guía NICE, por el contrario, limita el uso sólo para aquellas muestras de esputo positivas para los que la rápida confirmación del diagnóstico de tuberculosis podría cambiar la actitud terapéutica. Todas las guías coinciden en que la PCR no debería sustituir al cultivo y que este debería ser realizado siempre. Tampoco se debería utilizar para monitorizar el tratamiento porque pueden permanecer positivas durante largos periodos de tiempo no diferenciando entre bacilos vivos y muertos.

Sin embargo, la precisión para muestras no respiratorias es limitada. La PCR también se utiliza para detectar resistencias farmacológicas. La OMS recomienda el Xpert-MTB/Rif® como el test diagnóstico inicial en niños y

adolescentes con sospecha de tuberculosis multirresistente o VIH asociado. Las CDC apoyan las recomendaciones de la OMS.

1.6.3 Tratamiento de enfermedad tuberculosa

1.6.3.i Tratamiento de la tuberculosis pulmonar

Todas las guías coinciden en que se debería realizar una fase de tratamiento intensivo con 3 ó 4 drogas para eliminar la mayoría de bacilos y prevenir la emergencia de drogas resistentes y una fase de continuación, con menos drogas para erradicar los bacilos quiescentes.

Los niños que viven en zonas donde la infección por VIH y/o la resistencia a isoniazida es alta debería ser tratados con un régimen de 4 fármacos durante 2 meses seguido de un régimen de 2 fármacos durante 4 meses. Si el riesgo de resistencia y de VIH son bajos, el etambutol se podría omitir considerando que puede causar neuritis retrobulbar que podría ser difícil de identificar en niños.

1.6.3.ii Tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar

Existe consenso en estas guías en la pauta de tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar. Se recomienda un régimen de 4 fármacos durante 2 meses seguido de 4 meses con dos fármacos excepto para la tuberculosis osteoarticular y la meningitis en las que la duración del tratamiento recomendada es 12 meses.

1.6.3.iii Tratamiento de la tuberculosis multirresistente

Existen escasas recomendaciones en las guías sobre el tratamiento de la tuberculosis multirresistente debido a la falta de evidencia en la infancia. A

pesar de la preocupación sobre la seguridad y eficacia de las fluoroquinolonas en niños, las guías recomiendan su introducción en el tratamiento monorresistente, considerando la evidencia de su uso en la fibrosis quística y osteomielitis.

Existe consenso en algunas recomendaciones:

- El tratamiento se deberá basar en la susceptibilidad de M.T aislado en los niños o en el caso índice.

El tratamiento deberá incluir al menos 4 drogas antituberculosas a las que el organismo sea susceptible.

Como la pobre adherencia representa el principal factor para el fallo terapéutico y la emergencia de tuberculosis multirresistente, todas estas guías enfatizan en el uso de terapia directamente observada.

1.7 GUIAS ESPAÑOLAS.

1.7.1 Documentos de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)

El grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica ha elaborado una serie de documentos de consenso para el manejo de la tuberculosis en la infancia que se resumen a continuación:

1.7.1.i Documento de Consenso de interpretación de la prueba de tuberculina (Año 2003)⁽¹⁴⁾:

La SEIP recomienda no hacer cribados sistemáticos de PT en España⁽¹⁶⁾.

En este documento se revisa el método de realización y lectura de la PT. La posibilidad de que una PT positiva traduzca una verdadera ITL depende de la prevalencia de MT en esta población. En países con una incidencia <10% el valor predictivo positivo de la prueba es bajo y en los países de alta tasa será más elevado. El informe realizado por la SEIP recomienda las siguientes medidas para considerar positiva la intradermorreacción de Mantoux en España, teniendo en cuenta la prevalencia de tuberculosis existente en nuestro medio:

Con induración ≥ 5 mm

- Niños en contacto íntimo con casos índice o sospechosos de tuberculosis.
- Niños sospechosos de enfermedad tuberculosa clínica o radiológica.
- Niños en situaciones de inmunosupresión o infección por VIH
- Niños con conversión de Mantoux previamente negativa.

Con induración ≥ 10 mm

- En cualquier otro caso: incluidos los niños inmigrantes y el cribado del niño sano.

Esta interpretación difiere de las realizadas por la AAP que consideran tres puntos de corte en la lectura del Mantoux, el tercero para induraciones superiores a 15 mm

1.7.1.ii Documento de consenso sobre el tratamiento de la exposición a tuberculosis bacilífera (Año 2006)⁽¹⁶⁾.

Los menores de 16 años que hayan tenido contacto con tuberculosis activa deben someterse a la realización de una PT. Si presentan en esta prueba una induración ≥ 5 mm se deberán de realizar los estudios correspondientes. Si la induración es menor de 5 mm se debe de administrar isoniazida 5-10 mg/Kg/día 10 semanas y repetir la PT. Si la PT es < 5 mm se debe de suprimir la isoniazida. Si es ≥ 5 mm se debe de realizar una RxT para diferenciar infección de enfermedad.

Infección tuberculosa latente

Niños asintomáticos que:

- Presenten un viraje de PT ≥ 5 mm.
- Niños con un PT ≥ 5 mm en un estudio de contactos.
- En todos los demás casos PT ≥ 10 mm
- Niños sanos vacunados de BCG en los últimos 3 años , cuando el Mantoux sea ≥ 14 mm.

A todos los niños en esta situación se les realizará una RxT antero-posterior y lateral que debe ser normal para considerar al paciente como infectado. En

algunos casos de alto riesgo, sobre todo en niños pequeños que conviven con adultos bacilíferos puede existir verdadera dificultad para diagnosticar la presencia de adenopatías siendo necesaria la realización de una TC que asegure la normalidad.

1.7.3.iii Documento de consenso sobre diagnóstico de tuberculosis (Año 2010)⁽³²⁾

La SEIP realiza una serie de recomendaciones en relación a las técnicas diagnósticas de tuberculosis:

a.Técnicas inmunológicas: considera la PT el test que se debe realizar inicialmente para el cribado de la enfermedad. Las IGRA se utilizarán fundamentalmente como prueba complementaria para incrementar la especificidad al reducir la interferencia de la infección por micobacterias no tuberculosas o de la vacunación por BCG previa⁽³²⁾.

b.Técnicas radiológicas

Aunque la RxT en dos proyecciones sigue considerándose la técnica de elección para el diagnóstico, es muy dependiente del observador. La SEIP establece una serie de indicaciones para el uso de la TC torácica en la tuberculosis pediátrica

c.Técnicas microbiológicas

Recomiendan la recogida de 3 aspirados gástricos en 3 días consecutivos, a primera hora de la mañana, en ayunas. No parece existir diferencias entre la recogida ingresado o vía ambulatoria. La sensibilidad del cultivo oscila entre 30-40% .

1.7.1.iv Documentos de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar (Año 2007) y sobre tuberculosis resistente (Año 2009)

En el año 2007 se estableció por esta sociedad un régimen de tratamiento con 3 fármacos en el caso de tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños sin factores de riesgo de resistencia. Pero en un documento del 2009 sobre la tuberculosis resistente a fármacos se indica que la pauta inicial en España para cualquier forma de tuberculosis debe de realizarse con 4 fármacos, hasta conseguir la sensibilidad de la cepa debido al aumento de la tasa de resistencia a isoniazida.

Seguimiento del paciente con enfermedad tuberculosa

En este documento se resumen también las recomendaciones para el seguimiento de los pacientes tratados. Establece como primeros objetivos asegurar el cumplimiento del tratamiento, vigilar los efectos secundarios y las interacciones con otros medicamentos y evaluar la respuesta clínica y radiológica. Recomienda además:

- Control clínico mensual.
- Controles radiológicos: a los 2 meses en los casos en los que la evolución clínica sea favorable y al final del tratamiento.

Además no establece la necesidad de realizar exámenes analíticos rutinarios salvo mala evolución clínica del paciente, toxicidad medicamentosa, enfermedad hepática subyacente o uso simultáneo de fármacos hepatotóxicos o que interaccionen con los tuberculostáticos.

1.7.2 Guía del Ministerio de Sanidad 2010⁽²³⁾

En el año 2010 se publica la guía del Ministerio de Sanidad sobre la práctica clínica, el diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis para el manejo del paciente con tuberculosis. Esta guía incluye varias indicaciones para el paciente pediátrico aunque en su mayoría, está enfocada al manejo del adulto. Su objetivo fundamental es establecer una serie de recomendaciones para diagnosticar, tratar y prevenir la tuberculosis basada en la mejor evidencia científica disponible así como en el consenso de expertos en la materia.

1.7.2.1 Diagnóstico de la infección

Se concluye que no existe una prueba de referencia con un rendimiento idóneo. La PT es el test más ampliamente utilizado, de coste escaso y fácil interpretación. De manera que para el diagnóstico de ITL, se recomienda la realización de la PT en todos los casos. Esta prueba debe ser realizada por personal entrenado para evitar errores y puede utilizarse en niños a partir de 6 meses de edad.

Además el rendimiento diagnóstico de las pruebas de detección de ITL en menores de 6 meses a través de la PT o la determinación de interferón- γ no es óptimo aunque la evidencia es baja⁽²³⁾.

En los casos de una PT positiva en personas que han recibido vacunación BCG previa, especialmente en los 15 años anteriores o bien si ésta ha sido negativa (personas con inmunosupresión y niños menores de 5 años) se debe de considerar la realización de un test IGRA, como prueba complementaria.

En aquellos pacientes en los que existe sospecha de que la lectura de la PT no va a ser posible, se sugiere realizar un test IGRA y una R_xT para descartar

tuberculosis activa. Los test IGRA se deben llevar a cabo en laboratorios con controles de calidad acreditados.

1.7.2.2 Diagnóstico de la enfermedad

Está altamente recomendado practicar una RxT para descartar, entre otras patologías, la tuberculosis pulmonar a todo paciente con tos persistente de más de 3 semanas de evolución. En los niños en contacto con un paciente bacilífero y una PT positiva con síntomas clínicos y una RxT normal se puede considerar de manera individualizada, la realización de una TC. En los niños en contacto con un paciente bacilífero y una PT positiva sin síntomas clínicos pero con una RxT dudosa se puede considerar también la realización de una TC.

En el niño asintomático, el aumento moderado de los ganglios linfáticos pulmonares forma parte natural de la primoinfección tuberculosa y en la gran mayoría de los casos se resuelve de manera espontánea (23).

La sospecha clínica y radiológica de tuberculosis pulmonar es suficiente para iniciar tratamiento, sin esperar el resultado del cultivo pero es aconsejable que las muestras de esputo se obtengan antes del inicio del tratamiento. En los pacientes con sospecha clínica y radiológica de tuberculosis pulmonar, se deben obtener al menos tres muestras respiratorias, preferiblemente por la mañana, que se deben enviar con la mayor brevedad al laboratorio de microbiología para la realización de baciloscopia, cultivo y pruebas de sensibilidad.

1.7.2.3 Tratamiento de enfermedad tuberculosa

Las pautas diarias de 6 meses de duración con fármacos antituberculosos de primera línea son los que han demostrado una mayor efectividad en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar tanto en adultos como en niños.

2. JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

El abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con sospecha de ET en la edad pediátrica es muy heterogéneo. La falta de adecuación y uniformidad de las guías clínicas así como la existencia de aspectos controvertidos justifican la necesidad de establecer criterios más homogéneos.

La implantación de un protocolo de abordaje clínico de estos pacientes unido a la agrupación de casos podría ayudar a mejorar el manejo de esta patología. Se podría determinar si ambas medidas repercuten en la práctica clínica.

Antes del año 2010, todos los pacientes pediátricos con sospecha de ET en Cantabria ingresaban para estudio independientemente de su situación clínica. La recogida de muestras microbiológicas para la detección de MT mediante aspirado gástrico se realizaba siempre con el paciente hospitalizado. Durante el ingreso, se declaraba el caso a Salud Pública y se iniciaba el tratamiento. Se podía monitorizar de esta manera la toma de la medicación, comprobar la tolerancia a los fármacos, identificar efectos secundarios y educar a la familia en el manejo. Tras el alta, el seguimiento se realizaba por: pediatra de Atención Primaria, consulta de Pediatría General o Neumología pediátrica. En ocasiones, los pacientes reingresaban de forma programada en hospital de día para realizar una monitorización del seguimiento y solicitar los estudios complementarios pertinentes.

En el año 2010, la unidad de Infectología elabora de manera consensuada con Neumología pediátrica un protocolo de manejo clínico del paciente con sospecha de tuberculosis en consultas externas hospitalarias basado en las recomendaciones de la SEIP. Este protocolo se implantó en todos los

pacientes pediátricos derivados con sospecha de tuberculosis. El objetivo principal fue agrupar todos los pacientes con esta patología en la consulta de Infectología / Neumología pediátrica y elaborar unas pautas de manejo según la evidencia científica del momento. La extracción de los aspirados gástricos así como la educación a la familia y la monitorización del tratamiento se pasaron a realizar vía ambulatoria salvo en aquellos casos en que, por motivos clínicos o sociales, se consideró necesario el ingreso.

No existe unanimidad en las recomendaciones de las guías con respecto a aspectos concretos relacionados con las técnicas diagnósticas y terapéuticas en tuberculosis pediátrica. Las cuestiones más importantes relacionadas con el manejo de la enfermedad pendientes de resolver son:

1. Definir la diferencia entre infección y enfermedad: los tres estadios de la historia natural de la tuberculosis tienen criterios bien establecidos , pero en la práctica clínica, existen importantes dificultades para diferenciar infección y enfermedad en la edad pediátrica.
2. Determinar si la presencia de adenopatías hiliares o mediastínicas detectadas por cualquier método radiológico incluido en las guías, RxT y TC o no incluidos, ecografía mediastínica, deben ser considerados infección o enfermedad en el paciente asintomático.
3. Evaluar el papel de las nuevas técnicas diagnósticas: las indicaciones e interpretación de los nuevos estudios complementarios como los IGRAS y la TC no están totalmente establecidos.
- 4- Determinar el rendimiento de la recogida de muestras microbiológicas en función del método y lugar de recogida.
- 5- Establecer la pauta terapéutica idónea.

El análisis de la cohorte de pacientes pediátricos de Cantabria diagnosticados de ET en los últimos 10 años, podría aportar nuevos datos sobre estos aspectos y ayudar a mejorar el futuro manejo de esta patología en función de los resultados obtenidos en esta serie.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal

- **Comparar el manejo del paciente pediátrico con sospecha de enfermedad tuberculosa en Cantabria antes y después de la implantación de un nuevo protocolo diagnóstico y terapéutico basado en las guías clínicas.**

3.2 Objetivos secundarios

- **Determinar la incidencia de tuberculosis pediátrica en Cantabria en estos dos periodos de tiempo.**
- **Establecer los tipos o diagnósticos finales de tuberculosis.**
- **Identificar diferencias en la presentación clínica de la enfermedad tuberculosa en ambos periodos de estudio**
- **Determinar si la tuberculosis ganglionar presenta características diferenciales clínicas, diagnósticas y microbiológicas respecto a otras formas de tuberculosis.**

- **Analizar las características clínicas y exámenes complementarios del grupo de pacientes diagnosticados de infección tuberculosa latente o contacto tuberculoso**
- **Establecer las características del caso índice en el grupo de pacientes con enfermedad tuberculosa**
- **Evaluar el papel de la TC torácica y los IGRAS en la población pediátrica de Cantabria.**
- **Analizar si el lugar, método y número de muestras microbiológicas recogidas influye en los resultados del cultivo.**
- **Estudiar las diferencias terapéuticas en ambos periodos de estudio.**

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4. Material y Métodos

4.1 Diseño del estudio

Estudio observacional descriptivo, retrospectivo de todos los pacientes con sospecha de enfermedad tuberculosa en Cantabria valorados en el Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) entre el 1 de enero del 2005 al 31 de diciembre del 2014 .

Los datos fueron obtenidos de la historia clínica hospitalaria en papel e informatizada del paciente. Se utilizó el acceso a la historia clínica electrónica de Atención Primaria (OMI-AP) para completar la recogida de datos.

4.2. Grupos y periodos de estudio

Se establecieron dos grupos de estudio:

4.2.1 Grupo 2005

4.2.1.1 Periodo de estudio: desde el 1 de enero del 2005 al 31 de diciembre del 2009.

4.2.1.2 Método de reclutamiento: los pacientes se reclutaron a través de los archivos de codificación del HUMV. Se seleccionaron todos los pacientes menores de 14 años registrados con el diagnóstico de tuberculosis en ese periodo de tiempo.

4.2.2 Grupo 2010

4.2.2.1 Periodo de estudio: desde el 1 de enero del 2010 al 31 de diciembre del 2014.

4.2.2.2 Método de reclutamiento: se realizó un registro de todos los pacientes derivados a la consulta de Infectología-Neumología pediátrica con sospecha de ET. Los pacientes se derivaron desde: Planta de

Hospitalización, Atención Primaria y Unidad de Urgencias Pediátricas. Se registró el número de historia de cada paciente. La recogida de variables y el análisis de las mismas se realizó de manera retrospectiva.

4.3 Criterios de selección

4.3.1 Criterios de inclusión

- Edad < 14 años
- Paciente con estudio previo por contacto con enfermo tuberculoso o con clínica sugestiva de ET.
- Paciente que en el diagnóstico diferencial de otro síntoma o signo clínico presenta un diagnóstico final de contacto, ITL o ET.

4.3.2 Criterios de exclusión

- Pacientes ≥ 14 años.
- Pacientes ya diagnosticados y tratados remitidos de otras comunidades por traslado del paciente.
- Pacientes que una vez iniciado el estudio y tratamiento se han trasladado a otra comunidad.

4.4 Protocolo aplicado (Anexo 1)

A todos los pacientes derivados a la consulta de Infectología o Neumología pediátrica con sospecha de ET a partir del año 2010 se les aplicó un nuevo protocolo diagnóstico. Este protocolo sintetiza las recomendaciones de los documentos de consenso de tuberculosis de la SEIP publicados desde el 2003 al año 2010 y se adapta a nuestro entorno.

4.4.1 Prueba de tuberculina

Se realizó una PT a todos los pacientes derivados para estudio. En aquellos en los que esta prueba ya se había realizado en la unidad emisora sólo se repitió en aquellos casos en las que existieron dudas diagnósticas.

Técnica

El método de referencia de administración de PPD es la técnica del Mantoux. Se realizó administrando al paciente una inyección intradérmica de 5 unidades de PPD (0,1 ml) en la superficie volar de los brazos. El test se leyó a las 72 horas midiendo el diámetro transversal de induración.

4.4.2 Test IGRA

Se utilizó como método diagnóstico un test IGRA (Quantiferon –TB) en los siguientes casos:

- a. Pacientes con una PT dudosa.
- b. Pacientes con PT positiva y vacunado de BCG.
- c. Pacientes con PT negativa pero alta sospecha de ET.
- d. Pacientes con PT positiva y sospecha de infección por micobacterias atípicas.

4.4.3 Estudios de imagen

4.4.3.1 Radiografía simple de tórax:

Indicaciones:

- a. Niños con PT $\geq$ de 5 mm.
- b. Niños con PT < 5 mm e IGRA positivo.
- c. Niños con alta sospecha de ET independientemente del resultado de las pruebas inmunológicas.

4.4.3.2 Ecografía mediastínica:

Indicaciones:

- a. En caso de duda diagnósticas en RxT por indicación de radiólogo.
- b. Si paciente sintomático y RxT normal por indicación de pediatra.

4.4.3.3 Tomografía Axial computarizada

Se realizó una TC torácica con contraste vía intravenosa cuando el resultado combinado de los estudios anteriores resultó indeterminado.

4.4.4 Estudio analítico

Se extrajo hemograma, bioquímica básica con pruebas de función hepática y velocidad de sedimentación globular (VSG) a todos los enfermos al inicio, a los 2 meses y al final del tratamiento.

4.4.5 Estudio microbiológico

Se realizó la recogida de muestras mediante aspirado gástrico, esputo inducido o esputo espontáneo. Se utilizó el aspirado gástrico de forma mayoritaria excepto en niños con capacidad para expectorar en los que se utilizaron alguno de los otros dos métodos referidos. Las muestras microbiológicas se obtuvieron en Planta de Hospitalización o en Consultas externas.

Técnica de recogida

- a. Esputo espontáneo: se realiza por la mañana en ayunas en aquellos niños capaces de expectorar.
- b. Esputo inducido: se recogió la muestra tras la nebulización con cloruro sódico a concentraciones crecientes

c. Aspirado gástrico: todas las extracciones se realizaron con el paciente en ayunas. Se colocó una sonda nasogástrica a través de la cual se administraron 20 ml de suero salino fisiológico, durante 3 minutos, posteriormente se realizó el aspirado, repitiendo el procedimiento con 5-10 ml de suero salino fisiológico hasta conseguir un mínimo de 20 ml de aspirado en total. Este procedimiento se repitió en 3 días consecutivos.

Tipos de estudios microbiológicos

Las muestras fueron remitidas al laboratorio de microbiología inmediatamente tras la extracción. En cada muestra se analizó:

- Baciloscopia: tinción de auramina
- PCR: Kit comercial.
- Cultivo de MT en medio sólido.

4.4.6 Seguimiento de pacientes

Se llevó a cabo en la consulta de Infectología-Neumología pediátrica con una primera valoración en menos de 48 horas tras la sospecha diagnóstica y posteriormente con controles clínicos mensuales a los dos meses y al final del tratamiento.

4.5 Variables estudiadas

Se analizaron las siguientes variables:

4.5.1 Variables demográficas:

- **Año de diagnóstico**
- **Sexo**
- **Edad al diagnóstico:** en meses

- **Área sanitaria:** Área a la que pertenecía el paciente en el momento del diagnóstico. Se establecieron cuatro Áreas Básicas de Salud: I Santander, II Laredo, III Torrelavega y IV Reinos.

4.5.2 Características del caso índice

- Conocido/desconocido
- Nacional/extranjero
- Intradomiciliario o extradomiciliario
- Detección previa o posterior al caso pediátrico

4.5.3 Vacuna BCG: sí o no

4.5.4 Variables clínicas:

4.5.4.1 Síntomas al diagnóstico: se registraron la presencia de alguno de los siguientes: fiebre, febrícula, tos, síntomas generales: astenia, anorexia o adelgazamiento, dolor torácico y otros.

4.5.4.2 Recaída: sí o no. Se consideró recaída a la reaparición de nuevos síntomas clínicos y/o resultados de estudios complementarios compatibles con ET que requirieron nuevo ciclo de tratamiento tuberculostático

4.5.5 Variables diagnósticas

4.5.5.1 Prueba de tuberculina (Mantoux): medida de la induración del diámetro transversal en milímetros. Se establecen los siguientes intervalos:

- < 5mm
- 5-9mm
- 10-15 mm
- 16-20mm
- >20 mm.

4.5.5.2 Quantiferon–TB: realizado o no. Resultado positivo, negativo o indeterminado.

4.5.5.3 Analítica: se determinaron las siguientes variables analíticas al diagnóstico:

- Velocidad de Sedimentación Globular (mm/hora)
- Transaminasas (AST, ALT U/L) al diagnóstico a los dos meses y al final del tratamiento. Se consideraron:
 - Normales: menor o igual a las cifras establecidas por el laboratorio.
 - Patológicas: algún tipo de alteración por encima de los valores establecidos por el laboratorio según edad.

4.5.5.4 Estudios Radiológicos:

4.5.5.4.i Radiografía de tórax: se estudió la RxT en el momento del diagnóstico. Se determinaron los siguientes patrones radiológicos:

- Complejo primario de Ghon
- Neumonía y/o atelectasia
- Adenopatías hiliares y/o mediastínicas
- Condensación parenquimatosa más adenopatías
- Condensación parenquimatosa más neumotórax
- Derrame pleural
- Tuberculosis miliar
- Otros.

4.5.5.4.ii Ecografía mediastínica: se analizó el uso de la ecografía mediastínica en aquellos pacientes en los que ésta fue determinante para el diagnóstico.

4.5.5.4.iii TC torácico: Realizado: sí o no. Motivo de indicación. Resultado: patológico o normal. En los casos patológicos en los que se detectaron adenopatías se registra la localización: hiliares, subcarinales, paratraqueales y paraesofágicas.

4.5.6 Pruebas microbiológicas

4.5.6.1 Número de muestras biológicas : 0, 1, 2, 3, 4.

4.5.6.2 Método utilizado

- Espujo espontáneo
- Espujo inducido
- Aspirado gástrico.

4.5.6.3 Lugar de recogida: Planta de hospitalización o consultas externas

4.5.6.4 Estudios microbiológicos

4.5.6.4.i Tinción de auramina: positiva o negativa en al menos una muestra

4.5.6.4.ii PCR para MT: positiva o negativa en al menos una muestra

4.5.6.4.iii Cultivo de MT: positivo o negativo en al menos una muestra.

4.5.7. Tratamiento:

- Número de fármacos: 0, 1, 2, 3 ó 4.
- Tratamiento incorrecto: sí o no. Definido como aquellos tratamientos no acordes con las guías clínicas.
- Efectos secundarios: sí o no. Tipo: aumento de enzimas hepáticos/ síntomas digestivos/ otros.
- Uso de corticoides: sí o no.
- Correcta adherencia al tratamiento: sí o no. La adherencia se definió como el cumplimiento del tratamiento de acuerdo con la dosificación y programa establecido.
- Recaída: sí o no. Se definió como la aparición de síntomas clínicos y/o pruebas complementarias compatibles con ET que supusieron el inicio de un nuevo tratamiento tuberculostático.

4.5.8 Diagnóstico final:

Se utilizaron los criterios de la SEIP para diferenciar entre los distintos estadios de la enfermedad:

- Contacto tuberculoso
- Infección tuberculosa latente
- Enfermedad tuberculosa ganglionar
- Enfermedad tuberculosa pulmonar
- Enfermedad tuberculosa pulmonar y ganglionar
- Enfermedad tuberculosa extrapulmonar con o sin afectación pulmonar.

4.5.9 Ingreso: sí o no.

4.5.9.1 Estancia media hospitalaria: estimada como la media de días que permanecen ingresados los pacientes en el hospital.

4.5.9.2 Reingreso: sí o no

4.5.9.3 Ingreso en UCI-Pediátrica: sí o no.

4.6 Comparación de ambos periodos

Para comparar si existieron diferencias en el manejo del paciente con sospecha de ET en ambos periodos de tiempo se utilizaron las siguientes variables: número de pacientes que requirieron hospitalización, estancia media hospitalaria, número de reingresos, uso de exámenes complementarios, aislamiento microbiológico de MT en cada período, adherencia terapéutica, pautas de tratamiento no ajustadas a las guías clínicas en cada período, recaídas tras tratamiento.

4.7 Cálculo de incidencia

La tasa de incidencia se calculó determinando la relación entre el número de casos anuales de ET y la población en edad pediátrica de acuerdo con los datos del Instituto Nacional de Estadística en el enlace: (<http://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=9681>).

Para el cálculo de la incidencia según Áreas sanitarias se usaron los datos poblacionales de tarjeta sanitaria en cada una de las Áreas Básicas de Salud en Cantabria de sujetos en edad pediátrica desde el año 2005 al año 2014.

4.8 Análisis estadístico

Para determinar la distribución normal de las variables cuantitativas se empleó el test de Kolmogorov-Smirnov. En el caso de variables que no se ajustan a una distribución normal se compararon las variables cuantitativas entre los

grupos utilizando el test no paramétrico U de Mann-Whitney. Se utilizó el test Chi-cuadrado para comparar variables cualitativas. Todos los análisis estadísticos y gráficos se efectuaron con el programa SPSS version 20.0 para Mac (SPSS Inc, Chicago, Illinois). Además se utilizó el programa GraphPad Prism versión 6.0 para Mac (GrapdPad Software Inc, San Diego, CA) para el diseño de gráficos. Para la comparación de tasas de incidencia se utilizó el programa Epidat versión 4.1 para análisis epidemiológico y estadístico (www.sergas.es) y disponible en la web:

(<https://extranet.sergas.es/EPIWB/EPIWB/SolicitudEpidat.aspx?IdPaxina=62714&idv=3&lng=es>).

4.9 Aspectos éticos

Este estudio fue evaluado y aprobado para su realización por el Comité de Ética de ensayos clínicos de Cantabria con el código de registro 2016-002. En este estudio se utilizaron datos de la historia clínica y del sistema de informatización de Atención Primaria. Tras elaborar y depurar la base de datos y previo al análisis no existe ninguna información que pueda identificar al paciente. En este estudio no se ha realizado ninguna toma de muestras, por lo tanto no se ha producido ni siquiera la intervención mínima, que podría requerir consentimiento ni ninguna variación con respecto al protocolo diagnóstico o terapéutico.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 GRUPO TOTAL DE PACIENTES DEL ESTUDIO

Se incluyeron 115 pacientes con sospecha de enfermedad tuberculosa que fueron evaluados en el servicio de pediatría del HUMV entre los años 2005 y 2014. Se diagnosticaron finalmente 82 pacientes de enfermedad tuberculosa, 22 de infección tuberculosa latente, 8 de contacto tuberculoso y 3 pacientes de otras patologías no relacionadas con tuberculosis (Tabla R-1).

ESTADÍOS BÁSICOS DE LA TUBERCULOSIS	Grupo (2005-2009)	Grupo (2010-2014)	Total
Expuestos	0	8	8
Infección tuberculosa	3	19	22
Enfermedad tuberculosa	29	53	82
Otros diagnósticos	0	3	3
Total	32	83	115

Tabla R-1. Total de pacientes estudiados y estadio básico de la enfermedad tuberculosa

En el período 2010-2014 hubo 2 brotes escolares de tuberculosis. En el primero se detectaron 5 enfermos y en el segundo 16 enfermos. Del total de pacientes incluidos en el estudio, 21 enfermos se detectaron dentro de un brote.

5.1.1 Variables demográficas

5.1.1.1 Sexo

Del total de pacientes estudiados el 50,4% fueron niñas y 49,6% niños. Al analizar cada grupo por separado, se objetivó que en el periodo de 2005 las niñas constituyeron el 50% del total, porcentaje similar al encontrado en el grupo del 2010 donde representaron el 50,6% (Figura R-1) no resultando significativas las diferencias en la distribución por sexos entre ambos grupos (Figura R-1; $p=0,954$).

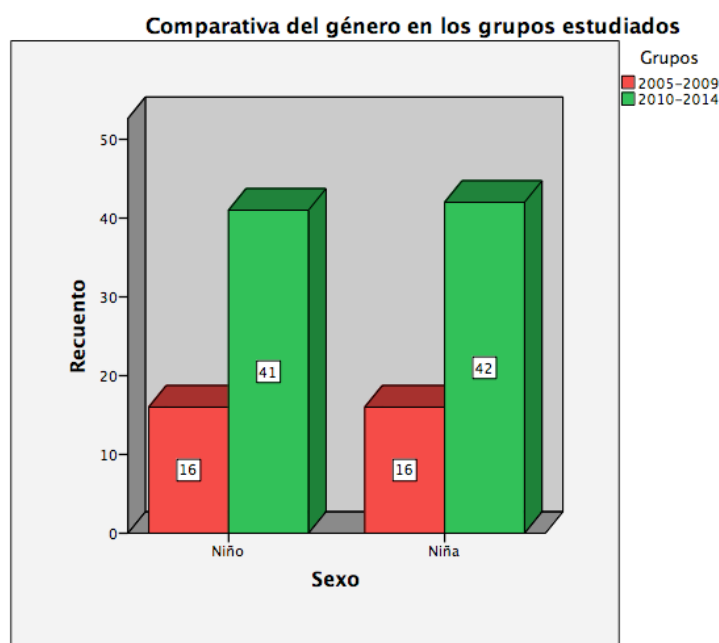


Figura R-1. Comparación de los sexos entre los grupos

5.1.1.2 Edad

La edad media al diagnóstico de todos los pacientes fue de 75,6 meses con una desviación estándar (DE) 46,2. Al analizar esta variable en el grupo del 2005 se comprobó que los valores no se ajustaron a una distribución normal (test de Kolmogorov-Smirnov); por lo tanto, se compararon las medianas

mediante el test U de Mann-Whitney. La mediana de edad en el 2005 fue de 35,5 meses con un rango intercuartílico (RI) (21,5 - 65,25) mientras que en el grupo del 2010 la mediana fue estadísticamente más elevada 79,0 meses (49,0 - 122,0); $p=0,0009$ (Figura R-2).

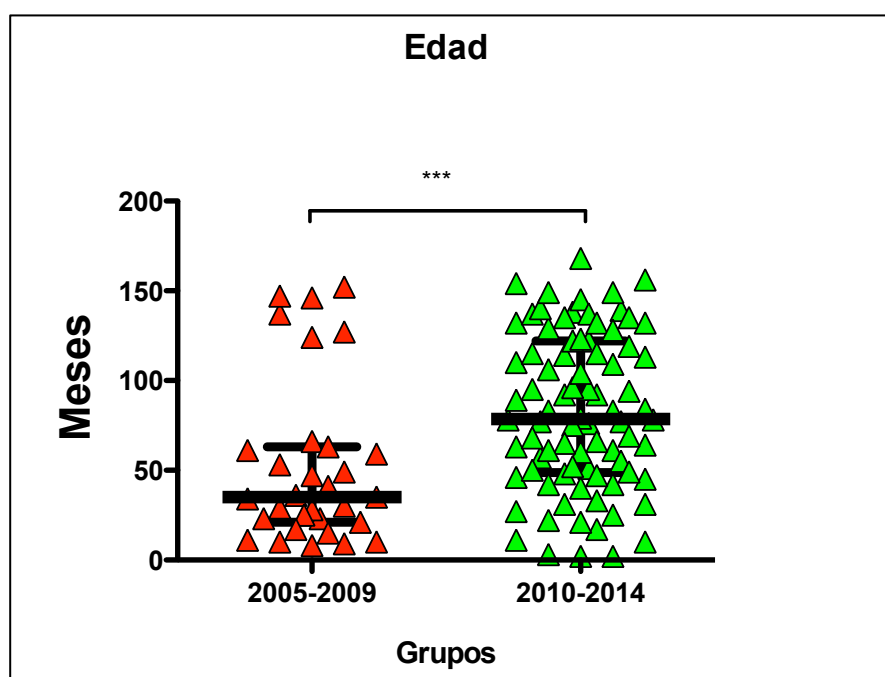


Figura R- 2. Comparación de la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico en ambos grupos.

5.1.1.3 Áreas Básicas de salud

Se estudiaron las Áreas Básicas de salud a las que pertenecían todos los pacientes en el momento del diagnóstico observándose la siguiente distribución geográfica: el 71,3 % de los casos encontrados pertenecían al Área-I, un 15,65% al Área-III, un 10,43% al Área-II y el 2,61% pacientes pertenecían al Área-IV. Estos resultados son equiparables a la proporción de población de 0 a 14 años en cada Área Básica de salud durante el período estudiado (Santander: 54,84%; Torrelavega: 24,4%; Laredo: 18,08% y Reinosa: 2,67%).

5.1.2 Variables clínicas y estudios complementarios

El síntoma clínico más frecuente en todos los pacientes del estudio fue la tos (43,5%) seguido de la fiebre (39,1%), síntomas generales (20%) y febrícula (10,4%). Se observó que un 29,6% de pacientes con sospecha de ET se encontraban asintomáticos en el momento del diagnóstico.

Con respecto a la VSG al diagnóstico el 56,52% de los pacientes presentan un valor normal (<20mm/h), el valor patológico más prevalente en el grupo estudiado se encontró en el rango de 20- 40 mm/h (23,48%).

En cuanto a los resultados de la RxT al diagnóstico, el 30,43% fue normal. Los dos patrones radiológicos más frecuentes fueron: afectación parenquimatosa asociada a ganglionar (17,39%) y un 13,04% con neumonía y/o atelectasia. El porcentaje de radiografías informadas como indeterminadas fue 14,78%.

5.1.3 Diagnóstico Final

El diagnóstico final de los pacientes estudiados se distribuyó en las siguientes 4 categorías: ET 71,3%, ITL 19,13%, contacto tuberculoso 6,96%, y 3 casos con otros diagnósticos no relacionados con tuberculosis. Los diagnósticos finales de estos tres casos fueron: una neumonía por *Mycoplasma pneumoniae*, un segundo paciente con una infección parasitaria por *Toxocara canis* y otra paciente con una adenitis por micobacterias atípicas.

Se analizaron ambos grupos por separado. En el grupo del 2005 un 90,63 % de los niños fueron diagnosticados de ET y un 9,37% de ITL, no detectándose ningún caso de contacto ni de otras patologías. En el grupo del 2010, un 63,9% fueron ET, un 22,9% fueron ITL , contactos 9,64% y otros 3 pacientes que no

se incluyeron en estas categorías diagnósticas. Estos casos se han excluido de todos los análisis posteriores.

La proporción de pacientes existente en cada categoría diagnóstica en ambos grupos presenta diferencias significativas ($p=0,033$). Dado que en el período del 2005 no se detectó ningún caso de contacto tuberculoso ni otras patologías, para evitar posible sesgo en los resultados, se descartaron estos dos grupos y se repitió el análisis. Se confirmó una menor frecuencia de ITL en el año 2005 que en el año 2010 (9,37% vs 23,17%, $p= 0,05$).

5.2. GRUPO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE CONTACTO TUBERCULOSO

Se estudió el grupo de niños expuestos que finalmente no desarrollaron ITL ni ET. En el grupo del 2005 no hubo pacientes con este diagnóstico final. En el grupo del 2010 fueron considerados contactos tuberculosos 8 pacientes.

5.2.1 Variables demográficas

En este grupo se objetivó un predominio de niños (62,50%), la edad media de fue de $47,25 \pm 47,03$ meses y se detectaron 6 casos de contacto tuberculoso en el Área-I, 1 caso en el Área-II y otro en Área-III (Tabla R-2).

CONTACTO TUBERCULOSO	
N (Número de casos)	8
Edad (media $\pm$ DE)	47,25 $\pm$ 47,03
Sexo (niña/niño)	3/5
Área Básica de Salud (I / II / III)	6 / 1 / 1

Tabla R-2. Variables demográficas de contactos tuberculosos.

5.2.2 Variables clínicas y estudios complementarios

En relación a los síntomas clínicos, el 62,5% estaban asintomáticos. Entre los individuos sintomáticos 3 presentaron tos de los cuales 1 asoció fiebre y otro síntomas generales.

Al analizar los resultados de los exámenes complementarios realizados se comprobó que el 100% de los pacientes de este grupo tenían una VSG normal (<20 mm/h). En relación a los estudios radiológicos, el 75% presentaban una RxT normal, 1 caso con RxT dudosa y otro con diagnóstico no sugestivo de tuberculosis (Tabla R-3).

CONTACTOS TUBERCULOSO Variables clínicas y estudios complementarios	
Síntomas clínicos (Asintomático / tos / fiebre)	62,5% / 37,5% / 12,5%
VSG (mm/h) (Normal/Patológica)	8 / 0
Radiografía de tórax (Normal / dudosa / no TBC)	6 / 1 / 1

Tabla R-3. Variables clínicas y resultados de estudios complementarios en contactos tuberculosos.

5.3. GRUPO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE

Se incluyeron un total de 22 pacientes diagnosticados de ITL: 3 en el grupo del 2005 y 19 en el grupo del 2010.

5.3.1 Variables demográficas

Al igual que en el grupo de contacto tuberculoso, el porcentaje de niñas era inferior al de niños (31,82% vs 68,18 %). La edad media al diagnóstico fue de $104,14 \pm 46,01$ meses y la distribución por Áreas Básicas de salud en este grupo fue: el 63,64% pertenecían al Área-I, el 22,73% pertenecían al Área-II, el 9,09% al Área-III y el 4,55% al Área-IV (Tabla R-4). Estos resultados se equiparan a la proporción de población de 0 a 14 años en cada Área Básica de salud durante el período estudiado (Área-I: 54,84%; Área-II: 18,08%; Área-III: 24,4%; y Área-IV 2,67%). Al comparar estas variables demográficas entre los pacientes con ITL de los 2 períodos estudiados, no se encontraron diferencias significativas (Tabl R-5).

INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE	
N (número de casos)	22
Edad (media $\pm$ DE)	104,14 $\pm$ 46,01
Sexo (niñas/niños)	7 / 15
Área Básica de Salud (Santander / Laredo / Torrelavega / Reinosa)	14 / 5 / 2 / 1

Tabla R-4. Variables demográficas en grupo de pacientes totales con ITL

COMPARACIÓN GRUPOS INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE			
	2005	2010	p
N	3	19	
Edad Mediana (RI)	36 (9-127)	122 (101,7-139)	PNS ^a
Sexo (Niño/Niña)	2/1	13/6	PNS ^b
Área Básica de Salud (I / II / III / IV)	(2 / 0 / 0 / 1)	(12 / 5 / 1 / 1)	PNS ^b

^atest de U-Mann-Withhney

^bChi-cuadrado

PNS: p no significativa

Tabla R-5. Comparación de variables demográficas en grupo de pacientes totales con ITL

5.3.2 Variables clínicas y exámenes complementarios

En relación a los síntomas clínicos, el 50% estaban asintomáticos. Los síntomas más frecuentes en este grupo fueron fiebre y tos (31,82%).

Al analizar los exámenes complementarios realizados al diagnóstico se objetivó que un 72,73% de los pacientes presentaron una RxT normal: el resto de pacientes presentaron patrones radiológicos inespecíficos o indeterminados. La VSG fue normal (<20mm/h) en el 90,91% de los casos (Tabla R-6).

INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE Variables clínicas y estudios complementarios	
Síntomas clínicos (Asintomático / tos / fiebre)	50% / 31,82% / 31,82%
VSG (mm/h) (Normal/Patológica)	20 / 2
Radiografía de tórax (Normal / Indeterminada / Patológica)	16 / 4 / 2

Tabla R-6. Variables clínicas y resultados de estudios complementarios en ITL

5.4. GRUPOS DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS DE ENFERMEDAD TUBERCULOSA

La siguiente etapa del estudio fue el análisis del grupo de pacientes con ET. El número total de casos resultó de 82, de los cuales 29 pertenecieron al grupo del 2005 y 53 al del 2010.

5.4.1 Incidencia de casos

Se calculó la incidencia de casos de ET en menores de 14 años en Cantabria en el periodo a estudio (Figura R-3), resultando la incidencia media en este periodo de 11,78 casos por 100.000 niños.

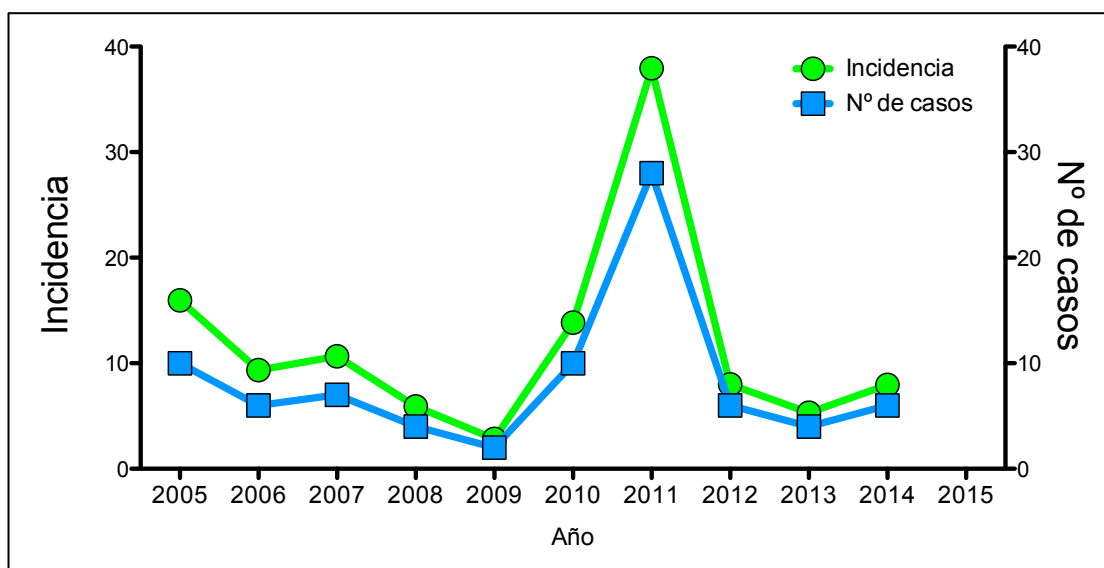


Figura R-3. Incidencia de Enfermedad Tuberculosis en menores de 14 años en Cantabria

Se comparó la incidencia en ambos grupos. En el grupo del 2005 la incidencia media fue de $8,94 \pm 4,97$ mientras que en el grupo del 2010 fue de $14,61 \pm 13,42$ ($p=0,401$; Figura R-4).

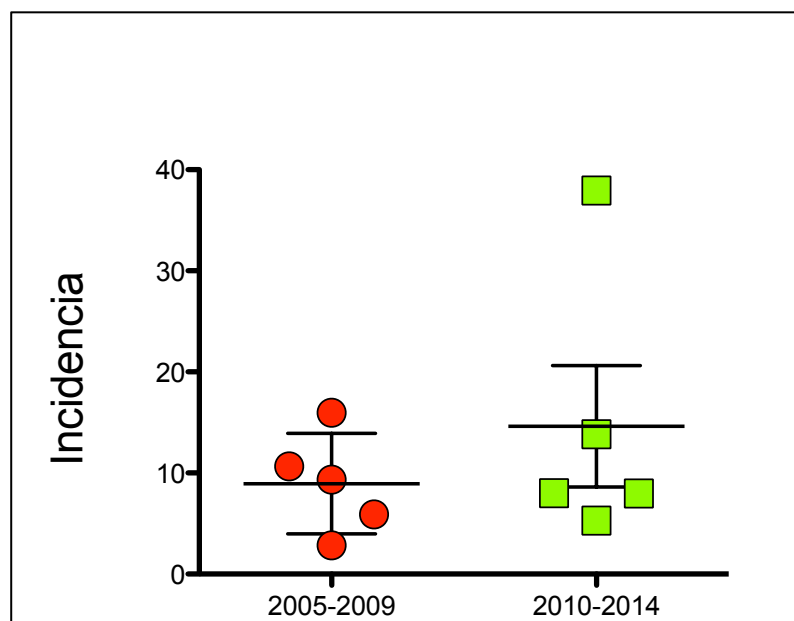


Figura R-4. Comparación de la incidencia en los períodos a estudio

5.4.2 Caso Índice

En un 70,73% de los pacientes con ET se detectó el caso índice (Figura R-5). Sólo en el 3,45% de los pacientes se identificó tras el diagnóstico del paciente pediátrico. Al analizar las características del caso índice, se objetivó que en el 50% de las enfermedades se producían secundariamente a casos intradomiciliarios. El 6,9% de los casos índice eran extranjeros y en el 5,17% no se pudo establecer el origen.

Al estudiar por separado los 2 grupos, se observó que el 70,69% de los casos índice detectados pertenecían al grupo del 2010.

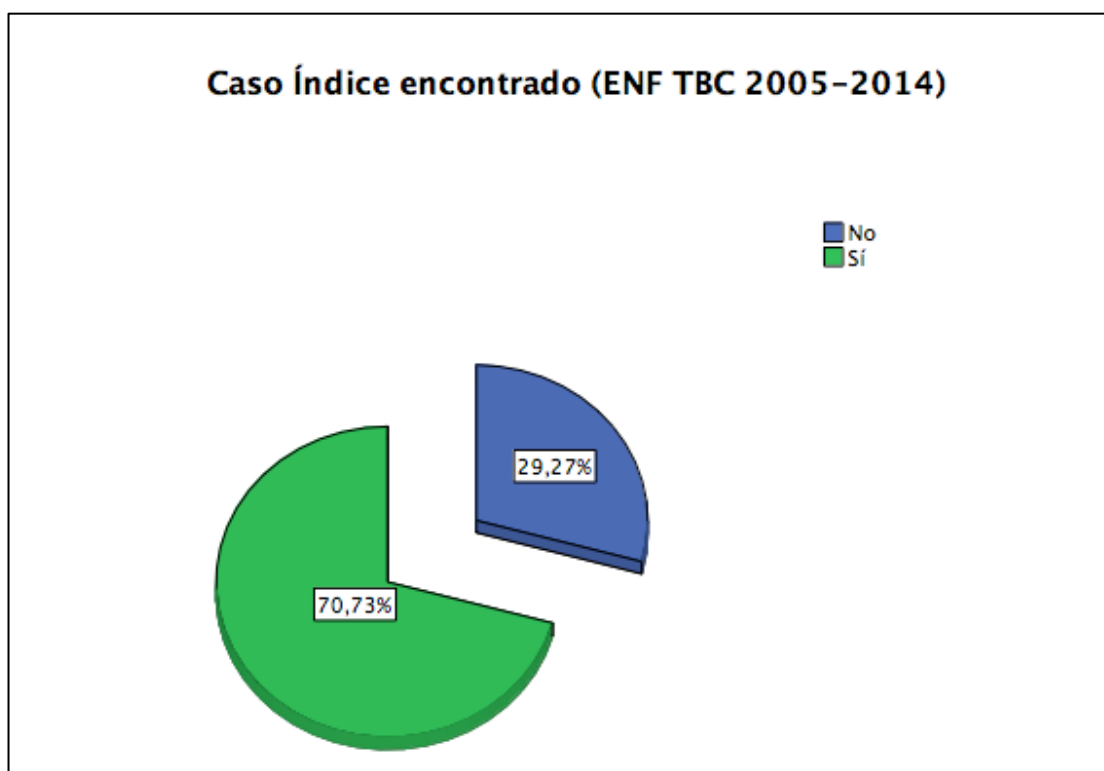


Figura R-5. Frecuencia de casos índice encontrados en pacientes diagnosticados de enfermedad tuberculosa.

5.4.3 Parámetros demográficos

5.4.3.1. Sexo

Al contrario que en los grupos de contacto e ITL, se observó una mayor proporción de niñas (54,88%, n=45) que de niños (45,12%, n=37). Se compararon ambos grupos de seguimiento (2005-2009 vs 2010-2014) y no se observaron diferencias significativas en la distribución por sexos $p=0,671$ (Figura R-6).

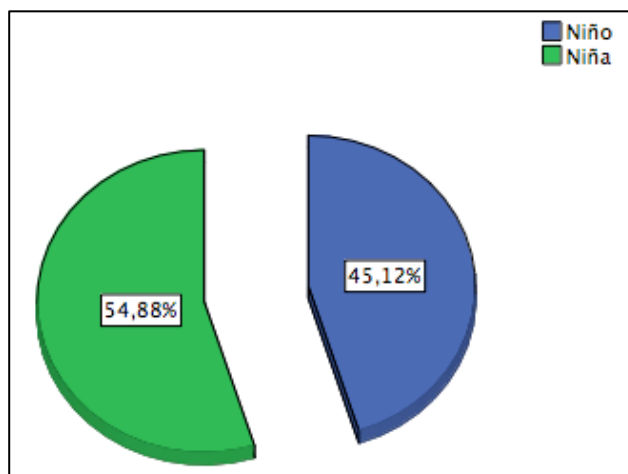


Figura R-6. Comparación de sexos en pacientes con enfermedad tuberculosa

5.4.3.2. Edad

La edad media al diagnóstico fue de $70,68 \pm 43,39$ meses. La distribución del 2005 no se ajusta a una normal por lo que se compararon las medianas entre grupos. El grupo del 2005 tienen una mediana de 35 (22 - 64,5) meses mientras que la mediana de edad en el grupo del 2010 fue de 77 (49,5 - 111,5) meses. La mediana de edad al comparar ambos grupos presentaba diferencias significativas $p=0,0043$ (Figura R-7).

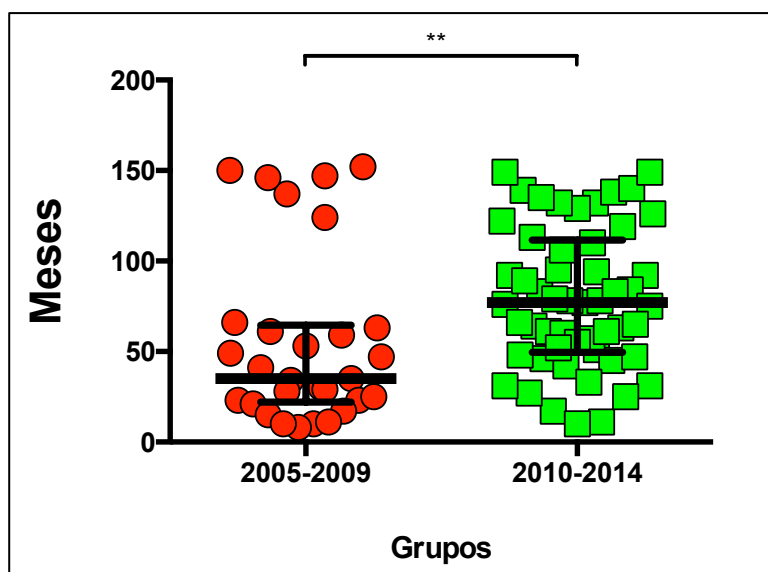


Figura R-7. Comparación de la edad en pacientes con enfermedad tuberculosa

5.4.3.3 Tasa de incidencia en las diferentes Áreas Básicas de Salud

Se calcularon las Tasas de incidencia en todas las Áreas Básicas de Salud de Cantabria (Figura R-8). No había diferencias significativas en la tasa de incidencia entre las Áreas de salud, a excepción del año 2011, en el que se observó una mayor incidencia en el Área-I (51,42 casos/100000 niños) con respecto al Área-III (10,96 casos/100000 niños) $p=0,015$ (Figura R-8). Las tasas de incidencia observadas en el área-IV por encima de 50 casos /100000 habitantes, se debe a la menor densidad de población en esta región.

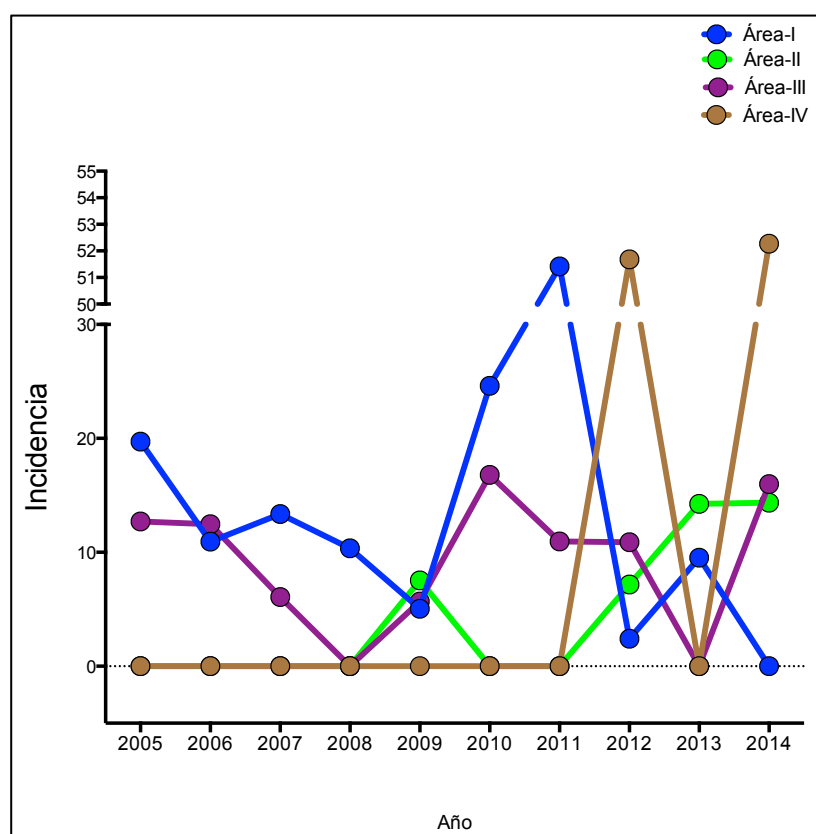


Figura R-8. Comparación de las tasas de incidencia/100000 niños/año en cada Área Básica de Salud de Cantabria.

5.4.4 Diagnóstico final en el grupo de ET

El 40,24% de los todos los niños con ET fueron diagnosticados de ET ganglionar intratorácica, el 24,39% de ET pulmonar, el 20,73% de ET extrapulmonar y el 14,63% presentaron TBC con afectación pulmonar y ganglionar (Figura R-9).

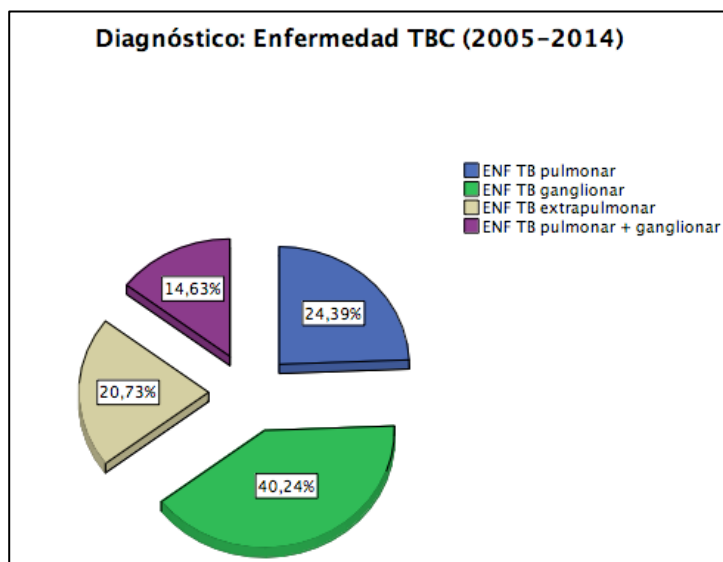


Figura R-9. Frecuencia de los distintos tipos de enfermedad tuberculosa en Cantabria (2005-2014).

En la Tabla R-7 se describe la localización de la tuberculosis en los pacientes con afectación extrapulmonar.

Localización	N
Ganglionares cervicales	8
Pleurales	4
Óseas	2
Pericarditis	2
Meningitis/SNC ^a	1

^aSNC: Sistema Nervioso Central

Tabla R-7. Tipos de tuberculosis extrapulmonar

Al comparar los diagnósticos finales en los 2 grupos se observó que el diagnóstico más frecuente en el año 2005 fue de ET pulmonar (51,72%) mientras que en el grupo del año 2010, el diagnóstico más frecuente fue de ET ganglionar (60,38%), $p < 0,001$ (Figura R-10).

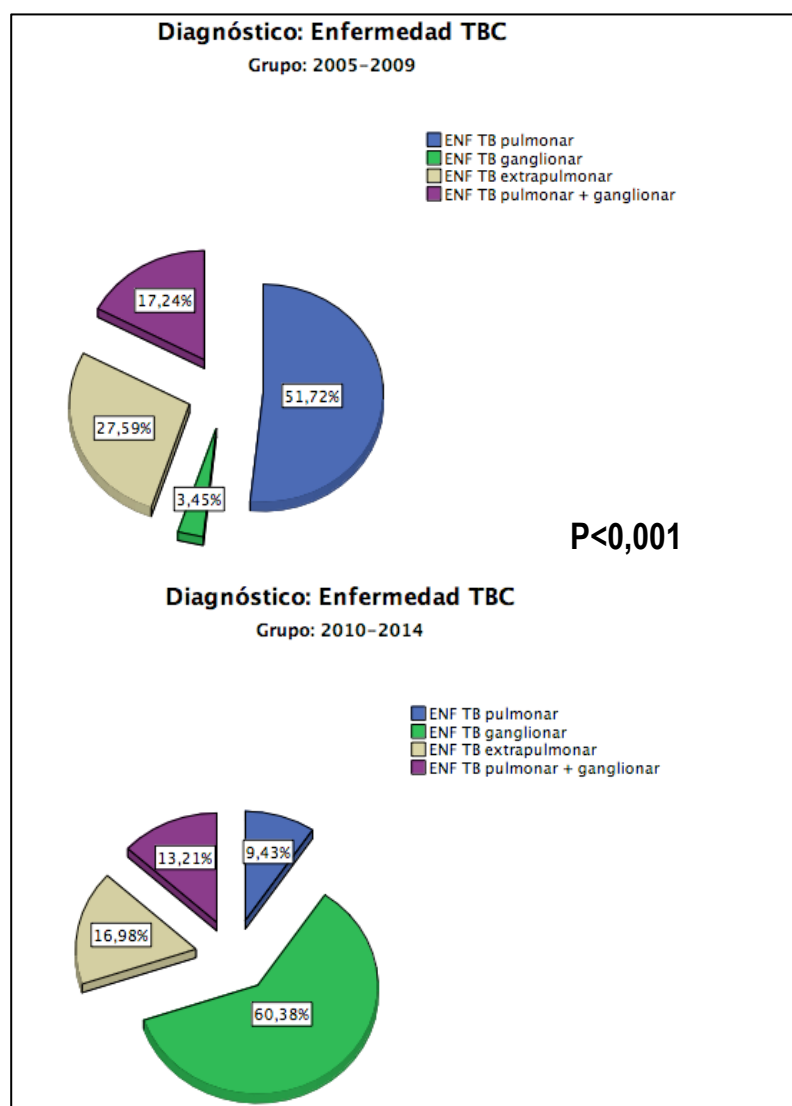


Figura R-10. Comparativa de los distintos tipos de enfermedad tuberculosa en Cantabria entre los grupos 2005-2009 y 2010-2014

Dadas las diferencias existentes en los diagnósticos finales en cada grupo, se analizaron los diagnósticos de manera anual. Se observaron 21 casos de ET

ganglionar en el año 2011, mientras que el nº de casos en otros diagnósticos se mantuvo sin grandes variaciones (Figura R-11).

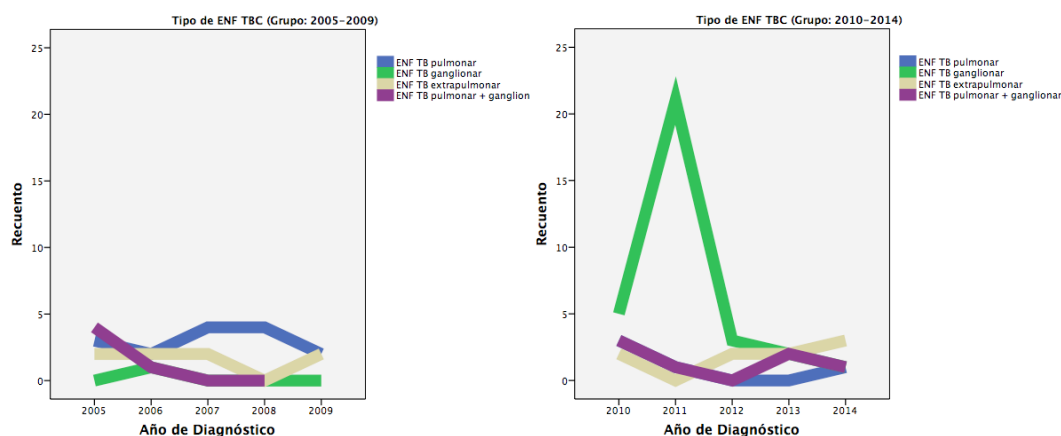


Figura R-11. Número de casos anuales en cada grupo según el diagnóstico final de enfermedad tuberculosa

5.4.5 Comparación TBC Ganglionar vs No ganglionar

Se compararon las ET Ganglionares con el resto de formas de ET en todo el período (2005-2014). Se analizaron los síntomas clínicos, la induración de la PT y los resultados microbiológicos en ambos grupos. Respecto a los síntomas clínicos el grupo de ET Ganglionar presentó mayor número de formas asintomáticas, $p=0,002$ (Figura R-12). La induración del Mantoux fue significativamente mayor en el grupo de ET Ganglionares, $p=0,031$ (Figura R-13).

Con respecto al resultado de los cultivos, no se objetivaron diferencias significativas en el crecimiento microbiológico en ambos grupos, $p=0,062$ (Figura R-14). Pero el crecimiento microbiológico fue superior en la ET No ganglionar vs ET Ganglionar (34,88% vs 15,62%).

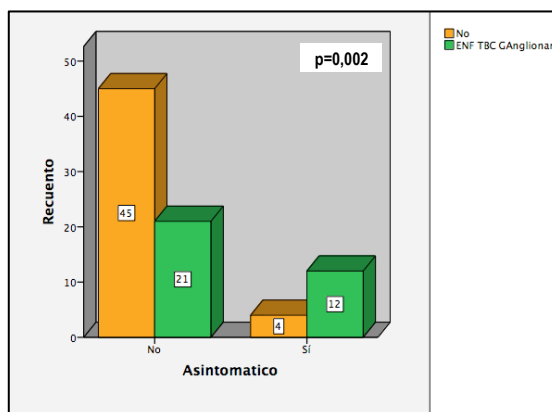


Figura R-12. Comparativa del total de pacientes asintomáticos en los diagnosticados de enfermedad tuberculosa ganglionar y otras formas de ET.

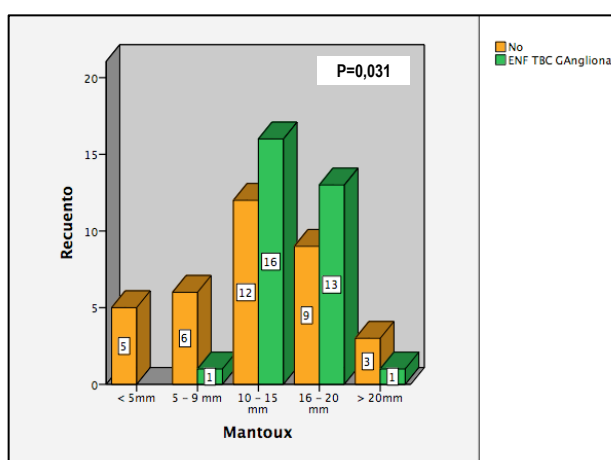


Figura R-13. Comparativa de la induración del Mantoux entre los pacientes con enfermedad tuberculosa ganglionar y otras formas de ET.

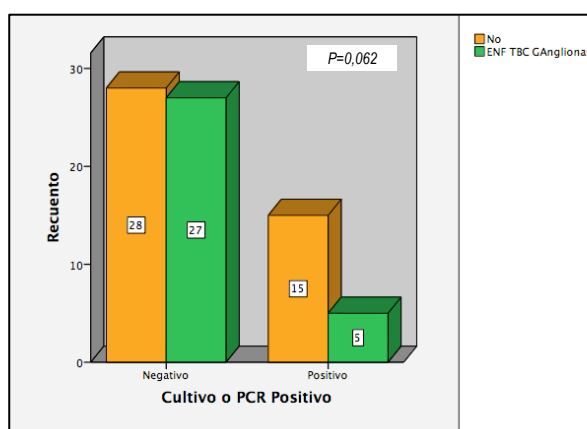


Figura R-14. Comparativa de los resultados de cultivos y/o PCR para MT en los pacientes con enfermedad tuberculosa ganglionar y otras formas de ET.

5.4.6 Ingresos

5.4.6.1 Número de ingresos

El 52,44% de los pacientes con ET de 2005-2014 fueron ingresados (Figura R-15). Al comparar los dos grupos a estudio, se objetivó que existían diferencias significativas en relación al número de ingresos ($p < 0,001$), el 100% del grupo del 2005 se ingresaron mientras que en el grupo de 2010 únicamente fueron hospitalizados 14 casos (26,41%).

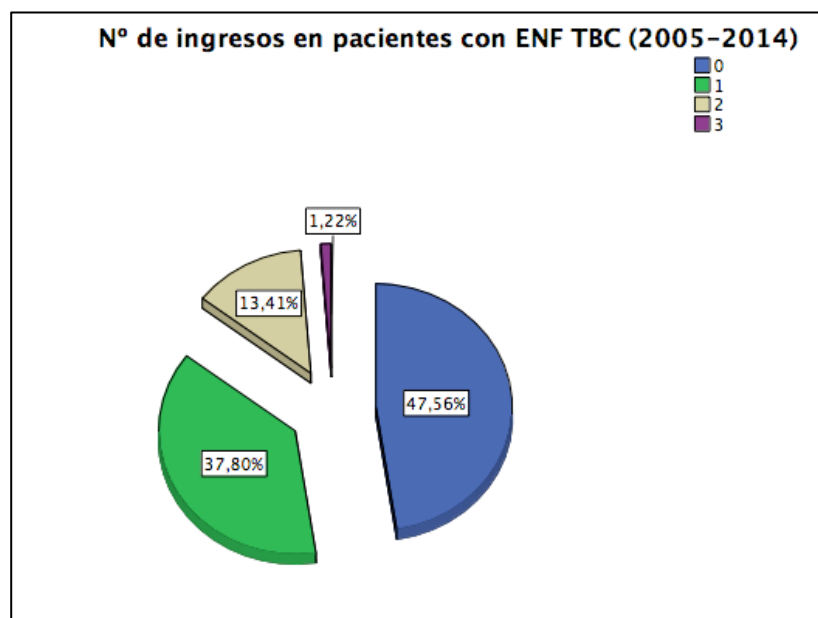


Figura R-15. Frecuencia del número de ingresos en el grupo de pacientes con enfermedad tuberculosa

5.4.6.2 Reingresos

Del total de pacientes con ET, 37,8% ingresaron una vez, el 13,41% ingresaron dos veces y un 1,22% ingresaron en tres ocasiones. (Figura R-15). Al comparar los dos grupos, se objetivó que existían diferencias significativas. En el grupo de 2005, fue necesario reingresar a 9 pacientes (31,03%) mientras que

únicamente 3 casos del grupo del 2010 (5,66%) ingresaron en más de una ocasión (Tabla R-8).

Grupo	No ingresados	Ingresados una vez	Ingresados dos veces	Ingresados tres veces
2005-2009	0	20	8	1
2010-2014	39	11	3	0

Tabla R-8. Comparación del número de ingresos en los pacientes con enfermedad tuberculosa en Cantabria entre los períodos 2005-2009 y 2010-2014

5.4.6.3 Estancia media hospitalaria

La estancia media hospitalaria en el total de pacientes con ET fue de $4,8 \pm 10,25$ días. La estancia media en el grupo de 2005 fue de $7,27 \pm 7,1$, mientras que en el grupo de 2010 disminuyó hasta una media de $3,4 \pm 11,46$ ($p < 0,0001$) Figura R-16.

5.4.6.4 Ingreso en UCI-Pediátrica

Del total de pacientes con ET, tres pacientes del grupo 2010 precisaron ingreso en UCI-P . Dos pacientes por derrame pleural que precisó drenaje y una tercera por un neumotórax de repetición. Ningún paciente del 2005 ingresó en UCI-P.

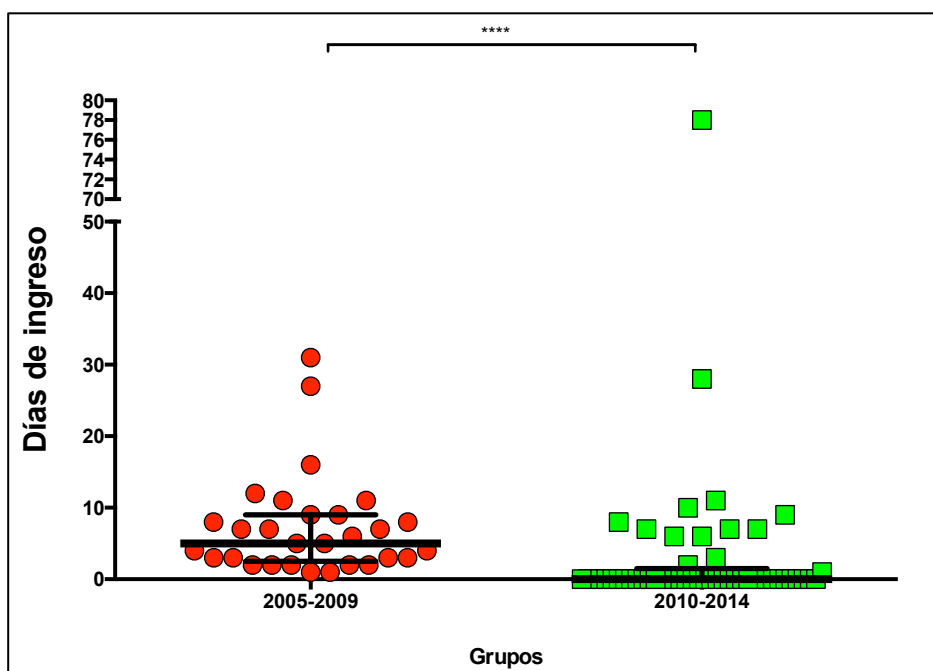


Figura R-16. Comparación del número de días de ingreso en pacientes con enfermedad tuberculosa en los dos grupos.

5.4.7 Síntomas clínicos

Un 19,51% de los pacientes diagnosticados de ET fueron asintomáticos. El síntoma clínico más frecuente en pacientes diagnosticados de ET fue la tos (47,56%) seguido de la fiebre, presente en un 45,12% de los pacientes. El 24,39% presentaron síntomas generales, 12,2% refirieron febrícula y un 14,63% otros síntomas, descritos en la Tabla R-9.

Al comparar ambos periodos a estudio, de todos los síntomas analizados únicamente existían diferencias significativas en los síntomas generales, más frecuentes en el grupo de 2005 (37,93 vs 16,99%, $p=0,034$).

OTROS SÍNTOMAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD TUBERCULOSA	
SÍNTOMAS	N
Digestivos	6
Dolor torácico	2
Artralgias	2
Reacciones de hipersensibilidad	2

Tabla R-9. Otros síntomas referidos en el momento del diagnóstico en los pacientes con ET

5.4.8 Recaídas

Un 4,82% de los pacientes con ET recayeron tras finalizar el tratamiento, 2 casos en cada período estudiado, Figura R-17.

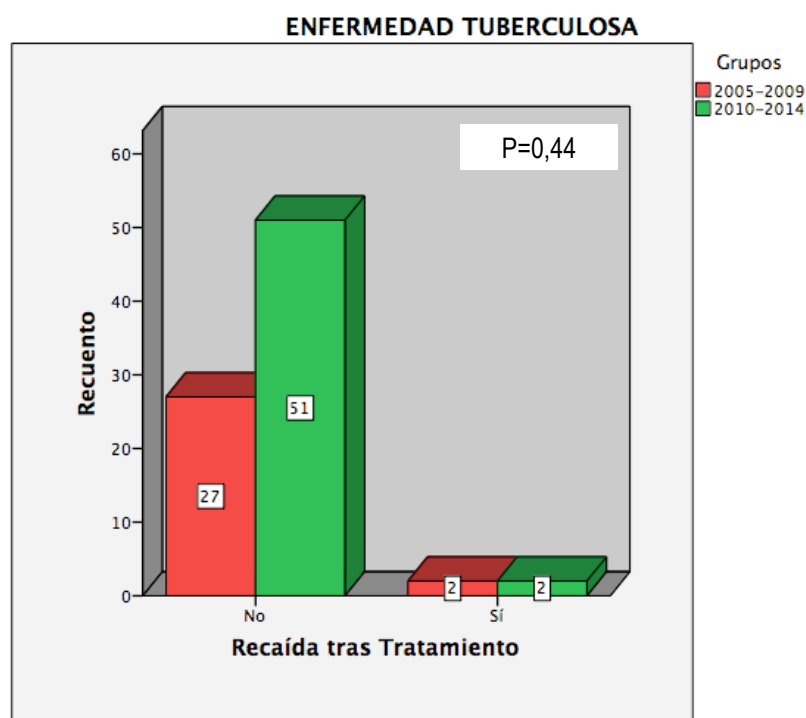


Figura R-17. Comparación del número de recaídas tras tratamiento en cada grupo.

5.4.9 Parámetros diagnósticos

5.4.9.1 Prueba de tuberculina en ET

De todos los pacientes con ET, se recuperaron datos de la prueba de tuberculina en el 91,46%. No constaban estos datos en 5 pacientes (4 del grupo del 2005 y 1 del grupo del 2010 que se trataba de una reinfección tuberculosa).

Se constató que no existían diferencias significativas en el porcentaje de PT positivo entre los 2 grupos (Figura R-18). Además se encontraron 5 pacientes diagnosticados de ET con PT negativa (6,1%).

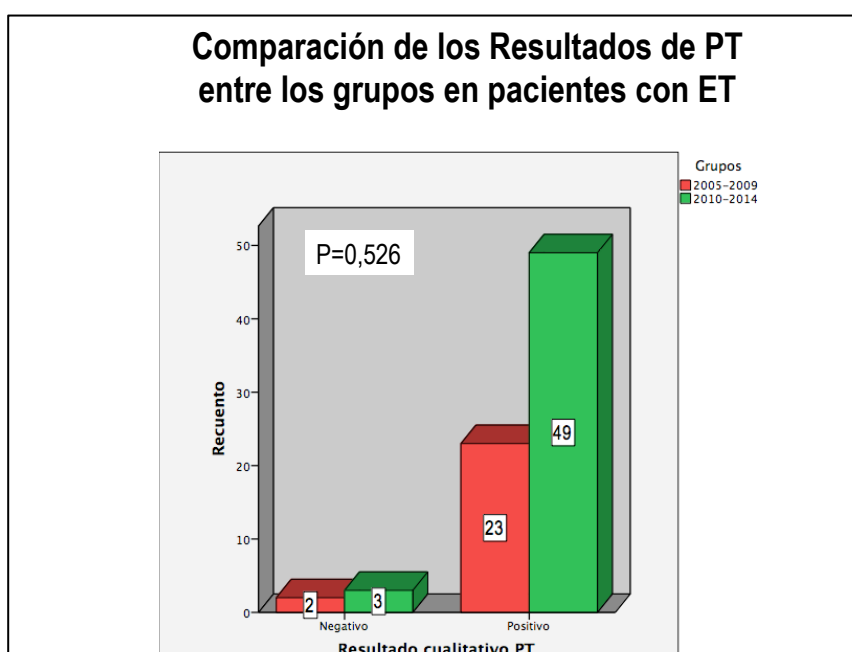


Figura R-18. Comparación del resultado cualitativo de PT entre grupos

De los pacientes en los que constaba el diámetro de induración del Mantoux (19 pacientes del grupo de 2005 y 47 del grupo de 2010), se objetivó que no había diferencias significativas entre ambos grupos (Figura R-19). El 46,8% del los pacientes del grupo del 2010, presentaban una induración de 10 a 15 mm.

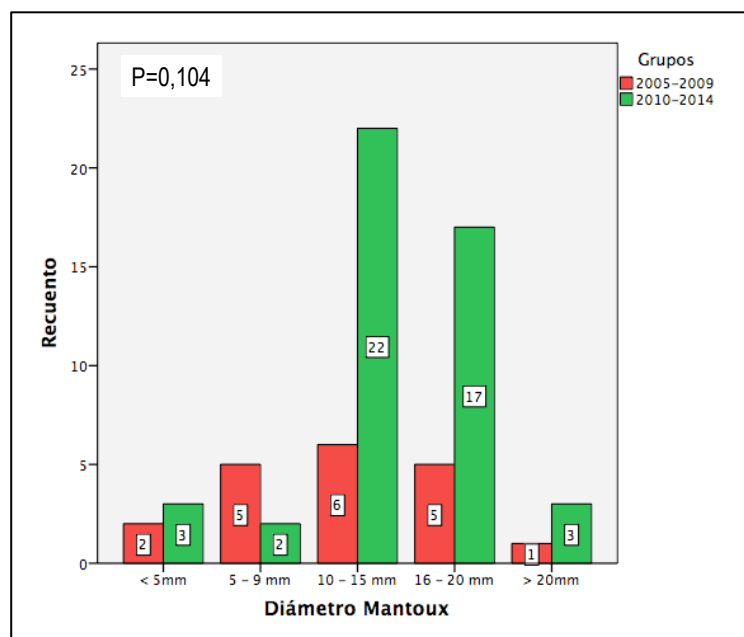


Figura R-19. Comparación del diámetro de induración del Mantoux entre los dos grupos.

5.4.9.1.1 Comparativa de los resultados de la prueba de tuberculina entre ET e ITL.

Se relacionó el diámetro de induración con el estado de ITL y ET, no demostrándose diferencias significativas en estos dos grupos en los milímetros de induración del Mantoux (Figura R-20).

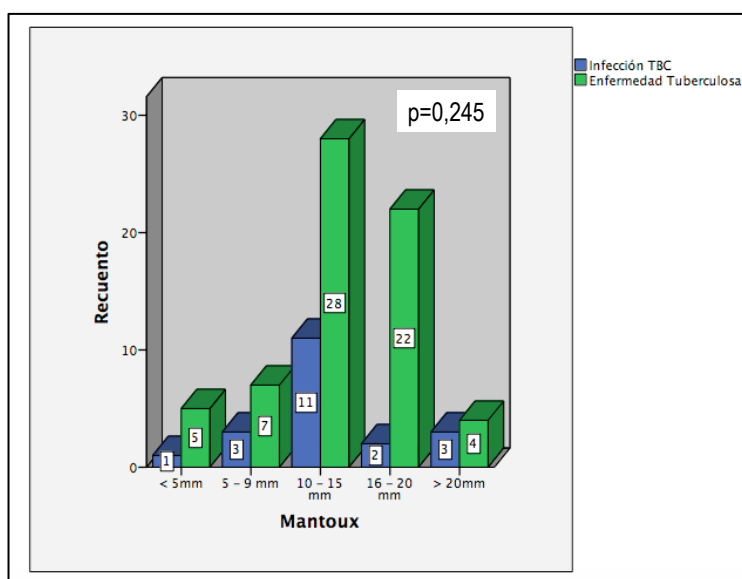


Figura R-20. Comparación del diámetro de induración del Mantoux entre los pacientes con Infección Tuberculosa Latente y Enfermedad Tuberculosa.

A continuación se determinó si el diámetro de induración estaba relacionado con el tipo de diagnóstico final de los pacientes con ET, de modo que pacientes con alguna de las formas de presentación de TBC (pulmonar, extrapulmonar o ganglionar) presentaban diámetros de PT mayores (Figura R-21). En este caso, sí se encontró que los pacientes diagnosticados de ET ganglionar presentaron un mayor diámetro de induración del Mantoux ($p=0,031$; Figura R-21).

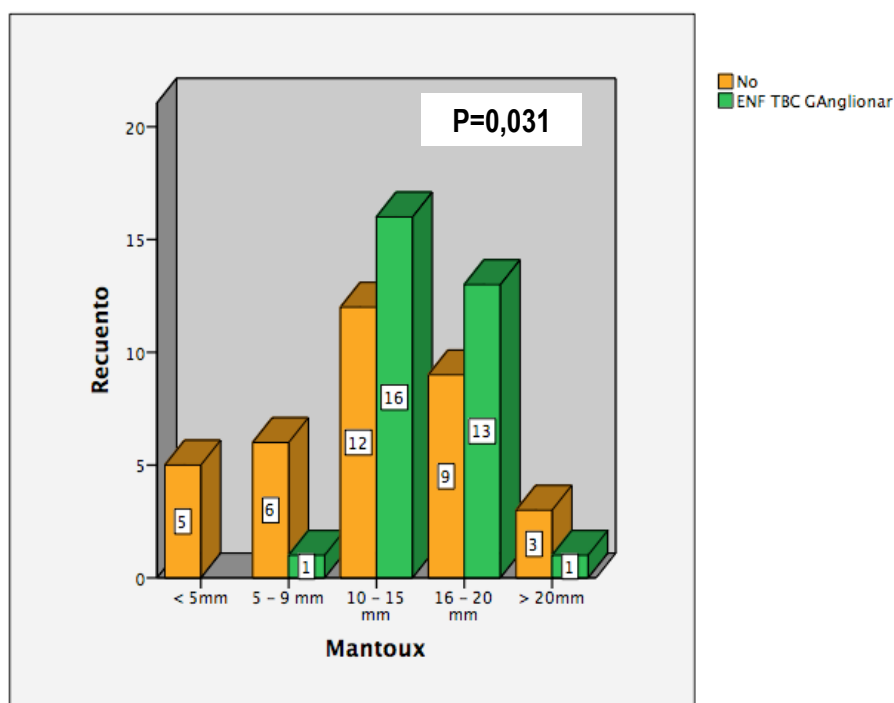


Figura R-21. Comparación del diámetro de induración del Mantoux entre los pacientes con Enfermedad Tuberculosa Ganglionar frente a otras formas de Enfermedad Tuberculosa.

5.4.9.2 QuantiFERON-TB

De los 82 pacientes con ET, se realizó el test QuantiFERON-TB en 12. Con 8 resultados positivos (Figura R-22). Sin embargo no se realizan estudios comparativos entre grupos dado que esta herramienta diagnóstica no se empezó a utilizar en la práctica clínica hasta el año 2010.

Estudio de Quantiferon (2005–2014)

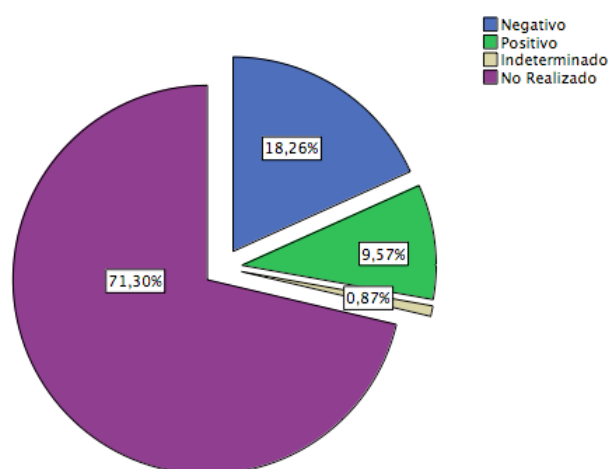


Figura R-22. Resultados de Quantiferon-TB en los pacientes con enfermedad tuberculosa

5.4.9.3 Radiografía de tórax al diagnóstico

Se analizaron los patrones radiológicos de todos los pacientes con ET al diagnóstico (Figura R-23). El patrón radiológico más frecuente fue la afectación parenquimatosa y ganglionar (22,22%), seguido de neumonía y/o atelectasia (18,52%). Por el contrario, se detectaron un 14,81% de RxT normales y hasta un 17,28% de las radiografías fueron informadas como dudosas o indeterminadas.

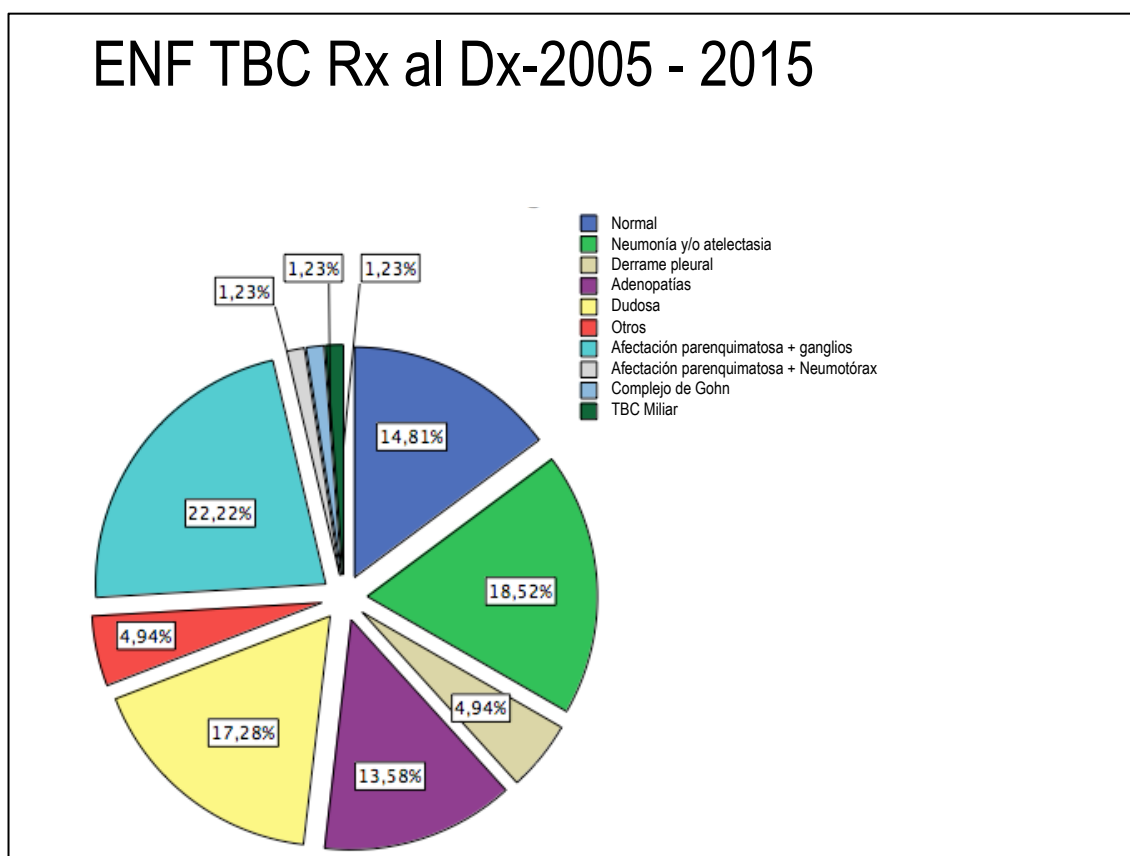


Figura R-23. Distribución de los resultados de radiografía de tórax al diagnóstico en pacientes con enfermedad tuberculosa

Se compararon los patrones radiológicos en ambos grupos encontrando diferencias significativas (Figura R-24). En el grupo del 2005 predominaron los patrones de afectación parenquimatosa + ganglionar (35,71%) y neumonía y/o atelectasia (35,71%), mientras que en el grupo del 2010 predominaron patrones radiológicos indeterminados (26,42%).

ENF TBC Rx al Dx-comparativa 2005 vs 2010

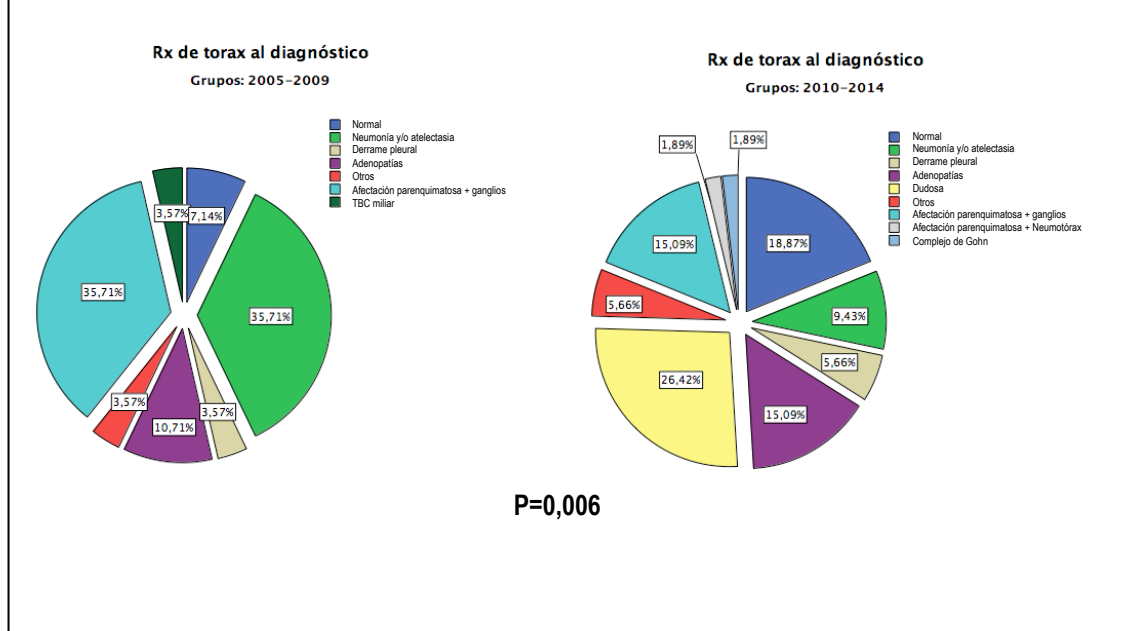


Figura R-24. Comparativa de los resultados de radiografía de tórax al diagnóstico en pacientes con enfermedad tuberculosa entre los dos grupos

5.4.10 Estudios microbiológicos

En el 93,9% de los pacientes con ET se realizó al menos un estudio microbiológico para la detección de MT. En dos pacientes del grupo del 2010 derivados de AP no se realizó cultivo para detección de MT porque ya habían comenzado el tratamiento tuberculostático. En el 2005 hubo 4 pacientes en los que no constaba la realización de cultivos para MT.

5.4.10.1 Técnica de extracción

El método de extracción más frecuente de las muestras microbiológicas en el grupo de ET de 2005 a 2014 fue mediante aspirado gástrico (93,51%). El esputo inducido y espontáneo supusieron un porcentaje muy bajo del total (5,2%, Figura R-25).

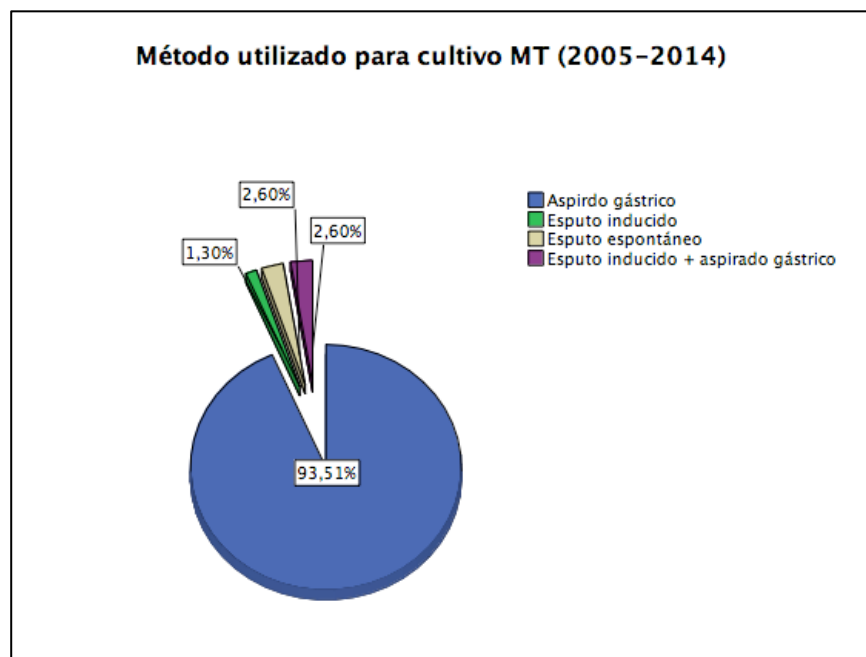


Figura R-25. Frecuencia de los métodos de extracción para cultivo de MT en pacientes con enfermedad tuberculosa.

5.4.10.2 Número de cultivos

Se analizó el número de muestras extraídas por cada paciente para estudio microbiológico en cada grupo. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número de muestras realizadas en cada grupo. En un 62,07% de los pacientes del grupo del 2005 se realizó la extracción de un sola muestra microbiológica para la detección de MT y únicamente a un 6,9% de los pacientes del grupo de 2005 se les extrajeron 3 muestras. Sin embargo, al 73,58% de pacientes del grupo del 2010, se les realizaron 3 extracciones para análisis microbiológico, $p < 0,001$, Figura R-26.

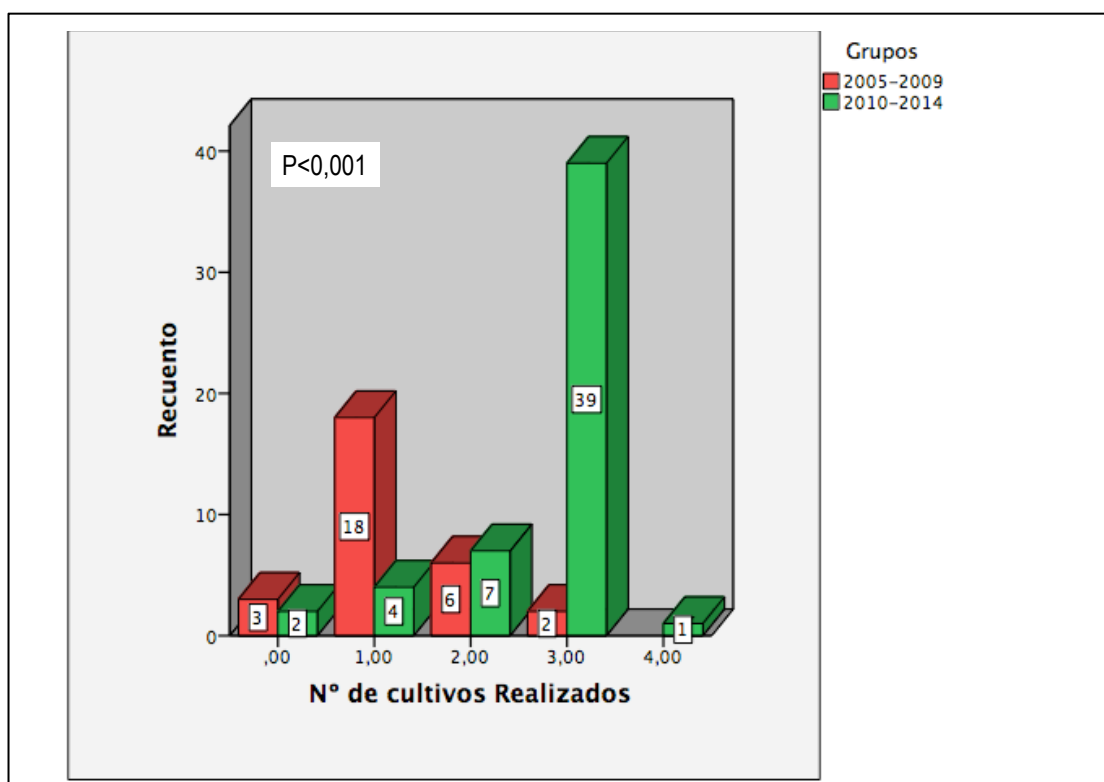


Figura R-26. Comparativa del número de cultivos realizados en los pacientes con enfermedad tuberculosa entre los dos grupos

5.4.10.3 Tinción de auramina

De todos los pacientes diagnosticados de ET, 3 pacientes presentaron una baciloscopia positiva en el grupo del año 2010 y sólo un paciente en el grupo del 2005.

5.4.10.4 Estudio de PCR para MT

Del total de pacientes en los que se realizó estudio microbiológico sólo 3 pacientes del grupo del 2005 presentaron PCR positiva y ninguno de 2010.

5.4.10.5 Cultivo de MT

Se obtuvieron 20 cultivos positivos que suponen un 25,9% del grupo total de los enfermos. Se compararon los resultados microbiológicos en ambos grupos a estudio no obteniéndose diferencias estadísticamente significativas en el resultado ($p=0,121$; Figura R-27).

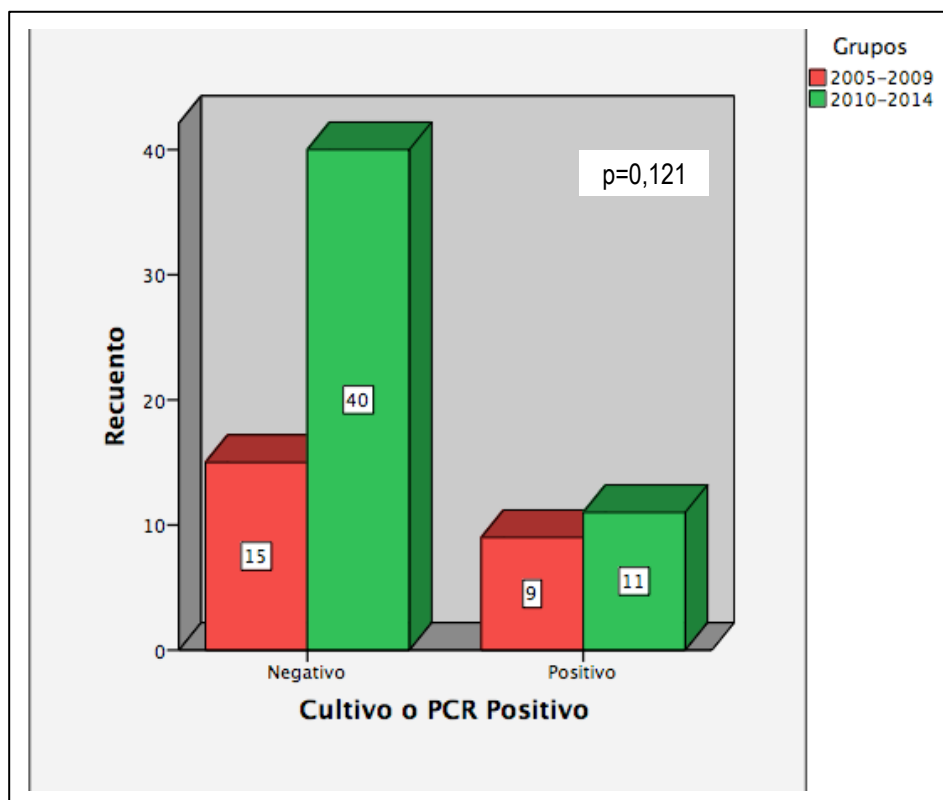


Figura R-27. Comparativa de los resultados de cultivos y/o PCR para MT en los pacientes con enfermedad tuberculosa entre los dos grupos

5.4.11 Tratamiento

5.4.11.1 Número de fármacos

Se compararon las pautas terapéuticas realizadas en ambos grupos. En relación al número de fármacos utilizados en los enfermos se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Predominó en los dos grupos la

pauta de 3 fármacos. Dos pacientes del grupo de 2005 recibieron biterapia y uno 4 fármacos. En el grupo del 2010, hubo 27 pacientes que iniciaron el tratamiento con 4 fármacos, de los cuales 16 continuaron la pauta con 3 fármacos tras conocer la sensibilidad del caso índice (Figura R-28).

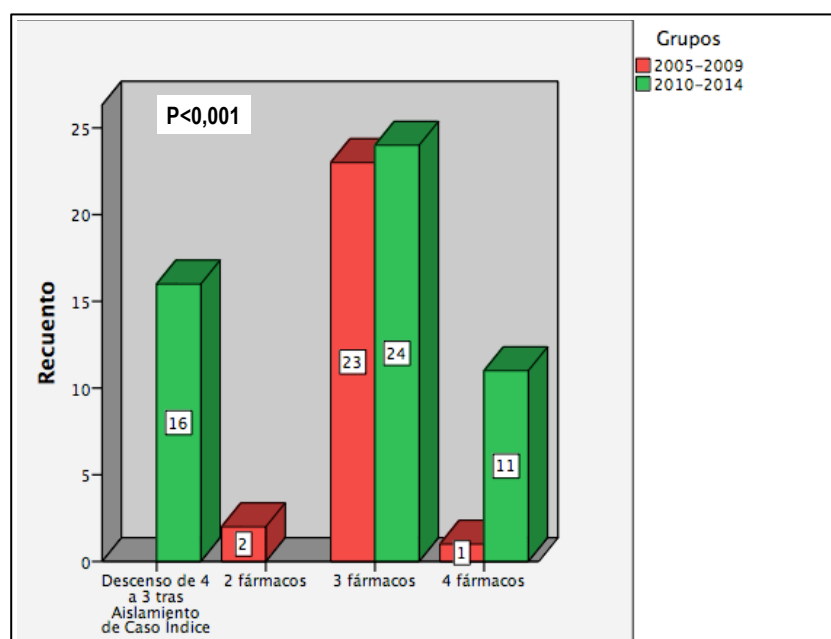


Figura R-28. Comparativa de las pautas terapéuticas en pacientes con enfermedad tuberculosa entre los grupos de 2005 vs 2010.

5.4.11.2 Efectos secundarios

No se observaron efectos secundarios graves en ningún paciente que recibió tratamiento tuberculostático. Se objetivó: elevación asintomática de transaminasas en 5 pacientes, síntomas digestivos en 3 y 2 exantemas cutáneos.

5.4.11.3 Tratamiento con corticoides

Únicamente 3 pacientes con ET recibieron tratamiento farmacológico con corticoides que pertenecían al grupo del 2005 (Figura R-29).

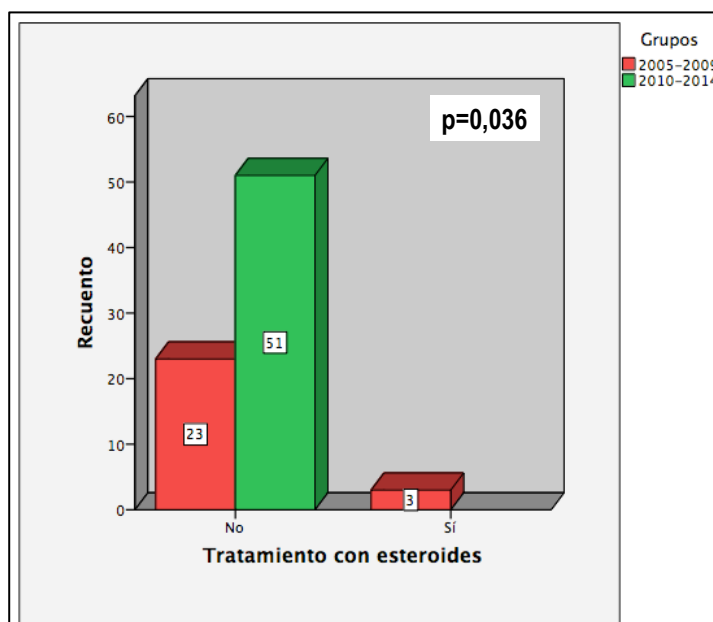


Figura R-29. Comparativa de los pacientes con enfermedad tuberculosa que fueron tratados con esteroides en los grupos de 2005 vs 2010.

5.4.11.4 Pautas erróneas no ajustadas a las guías clínicas

Se analizaron las pautas terapéuticas que no se ajustaron en duración o número de fármacos utilizados a las recomendaciones de las guías clínicas. Se detectaron 4 casos en el grupo del 2005, 2 que recibieron biterapia y un paciente que recibió monoterapia siendo la recomendación de tratamiento de 3 ó 4 fármacos. El último caso fue un paciente que recibió una pauta de 6 meses, siendo la recomendación de 12 meses. El paciente del grupo del 2010 recibió una pauta de 6 meses, siendo la recomendación de 9 meses. La frecuencia de casos con tratamiento no ajustado a las guías fue estadísticamente superior en el grupo del 2005 que en el grupo del 2010, $p=0,04$; Figura R-30.

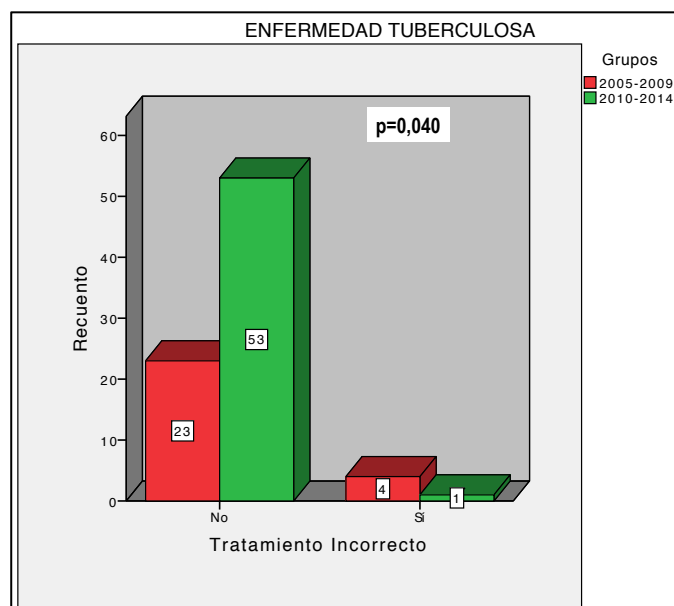


Figura R-30. Comparativa de los pacientes con enfermedad tuberculosa cuyo tratamiento no se ajustó a las guías terapéuticas entre los grupos de 2005 vs 2010.

5.4.11.5 Adherencia terapéutica

Al analizar la adherencia terapéutica en ambos grupos, no se objetivaron diferencias significativas en el número de abandono de tratamiento (Figura R-31).

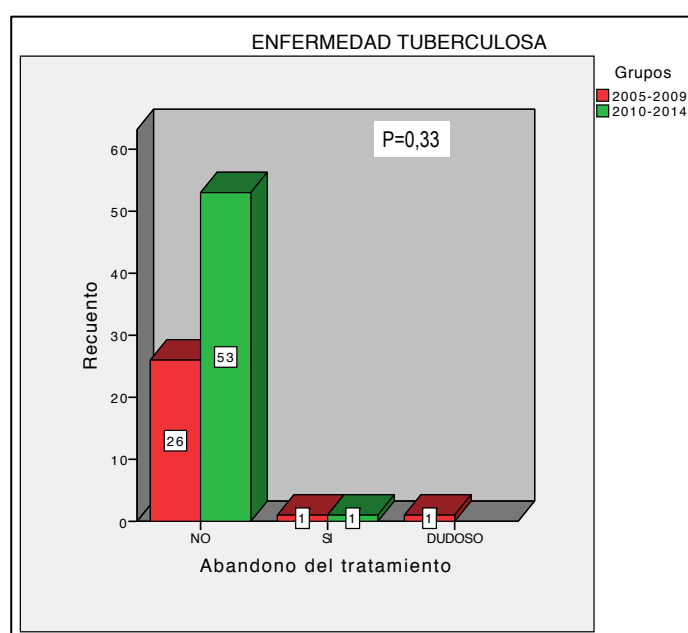


Figura R-31. Comparativa de los pacientes con enfermedad tuberculosa que abandonan el tratamiento entre los grupos de 2005 vs 2010.

5.5. Nuevas técnicas diagnósticas realizadas en el grupo de pacientes del estudio.

5.5.1 QuantiFERON-TB

El test del QuantiFERON- TB se realizó en 33 pacientes del periodo 2010. Resultó negativo en el 63,3% de los casos. Se obtuvieron 2 falsos negativos en 2 pacientes con ET demostrada bacteriológicamente. En un paciente el resultado fue indeterminado. No se pudo demostrar ningún falso positivo. Al ser una de sus principales indicaciones su uso en individuos previamente vacunados de BCG para detectar la posible interferencia de la vacuna en el resultado de la PT, se analizó el grupo de vacunados. De 11 pacientes vacunados de BCG sólo resultó positiva en un paciente.

5.5.2 Ecografía mediastínica

La ecografía mediastínica se utilizó en esta serie en los casos en los que la RxT fue indeterminada o dudosa o existían dudas clínicas. Del total de pacientes se consideró que resultó útil para el diagnóstico en un 15,8% de los casos.

5.5.3 TC Torácico

Se realizó TC torácico en 15 pacientes del total de pacientes con sospecha de enfermedad tuberculosa. Tres de los 15 pacientes eran del grupo del 2005. La indicación del TC más frecuente fue debida a la presencia de RxT no concluyente pero con sospecha de adenopatías. La segunda indicación más frecuente fue RxT inespecífica con síntomas clínicos (2 pacientes). De todos los TC realizados, 2 fueron normales. Las características clínicas y radiológicas de los pacientes a los que se realizó TC tórax se resumen en la Tabla R-10.

Tabla R-10. Características clínicas y radiológicas de los pacientes con sospecha de ET a los que se realizó TC de tórax.

PACIENTE	SÍNTOMAS	RxT	TC
1	Síntomas generales	Inespecífico.	Adenopatías
2	Tos	Inespecífico	Adenopatías
3	Tos	Sospecha de adenopatías hiliares	Adenopatías
4	Fiebre y tos	Sospecha de adenopatías hiliares y paratraqueales	Una adenopatía de 19 mm
5	Asintomático	Sospecha de adenopatías hiliares	Adenopatías
6	Tos	Inespecífico	Normal
7	Asintomático	Inespecífico	Una adenopatía < 1 cm + un nódulo pulmonar
8	Asintomático	Discordancia interobservador	Complejo primario calcificado. Dos adenopatías < 1cm
9	Tos, síntomas generales, artralgias	Condensación pulmonar+ sospecha de adenopatías.	Adenopatías
10	Fiebre , tos y síntomas generales	Condensación pulmonar persistente	Adenopatías + Granuloma
11	Dolor torácico	Condensación y sospecha de adenopatías asociadas	Adenopatía + condensación
12	Sintomática. Neumotórax.	Neumotórax condensación pulmonar. Descartar fístula.	Neumotórax + Condensación pulmonar
13	Asintomático	Normal	Normal
14	Asintomático	Sospecha de adenopatías	Adenopatías
15	Fiebre + Síntomas generales	Sospecha de adenopatías	Adenopatías

A continuación se analizó la localización de las adenopatías en la TC torácica en aquellos pacientes en los que resultó patológica. La localización más frecuente fue la hilar (66,6%) seguido de la zona subcarinal (41,6%) y en tercer lugar la paratraqueal y retrocava (Tabla R-11).

Tabla R-11. Localización de las adenopatías en los pacientes con TC torácico patológico

LOCALIZACIÓN ADENOPATÍAS EN TC TÓRAX					
Paciente	Hiliares	Subcarinales	Paratraqueales	Paraesofágica	Retrocava
1	Sí	No	Sí	No	No
2	Sí	Sí	No	No	Sí
3	Sí	No	No	No	No
4	Sí	No	No	No	No
5	Sí	No	Sí	No	Sí
7	No	No	Sí	No	No
8	Sí	Sí	No	No	No
10	No	Sí	No	No	No
11	No	No	No	No	Sí
12	No	No	No	No	No
14	Sí	Sí	No	Sí	No
15	Sí	Sí	No	No	No

6. DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

El objetivo principal de las guías clínicas es facilitar al médico el acceso a la evidencia científica reciente para que pueda ser aplicada en la práctica clínica diaria⁽⁹¹⁾. El incremento en los últimos años en la publicación de nuevas guías, no garantiza su uso en la práctica médica⁽⁹²⁾. Los protocolos diagnósticos se elaboran adaptando las recomendaciones de estas guías a los recursos del medio en el que se implantan.

Las formas de presentación de la tuberculosis en la edad pediátrica no son específicas de esta patología por lo que es necesario establecer, en muchas ocasiones, el diagnóstico diferencial con otros procesos. El aislamiento microbiológico de MT se considera el *gold standard* para el diagnóstico de ET pero en un porcentaje muy alto de enfermos no se consigue aislar. Se requiere, en estos casos, otras herramientas para mejorar la precisión diagnóstica^(93, 94). La aparición de nuevos exámenes complementarios han provocado cambios importantes en el abordaje de esta patología que hacen necesaria la actualización en el manejo de estos pacientes.

El protocolo evaluado en este estudio se elaboró siguiendo las recomendaciones de los documentos de consenso de la SEIP publicados entre los años 2003 y 2010. Su implantación supuso la introducción de diversas modificaciones en el manejo clínico de los pacientes pediátricos con sospecha de tuberculosis con respecto al abordaje previo de esta patología. Los cambios establecidos incluyeron: el manejo ambulatorio del enfermo en las consultas externas del hospital cuando la situación clínica y social lo permitía⁽⁹⁵⁾, el uso de nuevas técnicas diagnósticas como la incorporación de los IGRAs a la práctica clínica diaria y la instauración de las nuevas indicaciones de la TC. Los

cambios en el tratamiento supusieron el uso de nuevas pautas terapéuticas con cuatro fármacos en aquellos casos en los que la sensibilidad del caso índice era desconocida o era resistente. En el seguimiento, se establecieron varios puntos de control para reforzar la adherencia terapéutica, detectar fallos en la administración de la medicación y/o efectos secundarios así como solicitar de forma programada, los estudios complementarios pertinentes⁽⁷⁹⁾.

El protocolo instaurado en el año 2010 se adaptó a las guías excepto en dos incorporaciones: se realizaron controles de transaminasas durante el seguimiento y se utilizó la ecografía mediastínica como método de apoyo diagnóstico⁽⁸⁾. Aunque las guías no consideran necesaria la monitorización de enzimas hepáticas en el niño asintomático sin factores de riesgo, la SEIP recomienda modificar la dosis de fármacos tuberculostáticos en aquellos casos en que las cifras de transaminasas sean cinco veces superiores a las cifras normales aunque el paciente no presente síntomas⁽⁸⁰⁾. La extracción analítica incluyó no sólo la determinación de los valores de las enzimas hepáticas sino también la determinación de la VSG, puesto que ésta se considera un marcador evolutivo y de respuesta al tratamiento^(96, 97).

La ecografía mediastínica se incorporó de forma habitual en la práctica clínica tras la revisión de la bibliografía, por ser un método accesible, inocuo y muy utilizado en nuestro medio^(60, 66).

Los resultados demuestran que existe un grupo de pacientes con ET cuyo manejo puede ser realizado de manera ambulatoria. En el protocolo implantado sólo se decidió el ingreso hospitalario por motivos clínicos lo que obligó a realizar cambios organizativos instaurando una consulta de alta resolución. Fue necesario reforzar la coordinación con: el Servicio de Admisión hospitalaria

para asegurarse que el paciente pudiese ser citado en menos de 48 horas, el servicio de Salud Pública, de Radiología pediátrica, y de Microbiología para la recogida de muestras.

Para evaluar la repercusión del manejo ambulatorio de los pacientes se analizaron un grupo de variables clínicas. En primer lugar se estudió el número y características de los ingresos hospitalarios. En el grupo del 2010, a pesar de existir mayor número de pacientes diagnosticados de ET, el número de ingresos, reingresos y estancia media hospitalaria fue menor mostrando el análisis diferencias significativas entre ambos periodos de tiempo. La disminución de estos parámetros supone una reducción en los costes y una mejora en el confort para el paciente y su familia con menor número de pérdida de días de trabajo para los padres, menor número de infecciones hospitalarias y mayor autonomía y confianza en las familias.

Además de los ingresos, se analizaron otros parámetros demostrando que no existieron diferencias significativas con respecto a las recaídas ni a la adherencia terapéutica entre ambos grupos. Se observaron diferencias en las pautas tuberculostáticas administradas detectado cuatro pacientes del grupo del 2005 y a un paciente del grupo del 2010 con pautas incorrectas que no se adaptaron a las recomendaciones establecidas por las guías. En el grupo del 2005 se encontró una paciente con meningitis tuberculosa que recibió una pauta de 6 meses en lugar de 12 meses, presentando una recaída posterior con afectación del SNC. Dos niños que recibieron biterapia 6 meses a pesar de ser diagnosticados de ET y un paciente que recibió monoterapia en la pauta de mantenimiento.

En el grupo del 2010 se administró una pauta de duración inferior a la recomendada a una niña con una tuberculosis cavitada presentando una recaída precoz⁽⁴²⁾. Por lo tanto, en el grupo del 2005 se detectaron un número significativamente superior de pautas terapéuticas no ajustadas a las recomendaciones de las guías en duración y/o número de fármacos administrados. Sería útil realizar un seguimiento prolongado en estos pacientes para determinar si aquellos con pautas erróneas presentan mayor número de recaídas a largo plazo.

Otra variable seleccionada para evaluar las modificaciones implantadas con el nuevo protocolo fue el rendimiento microbiológico, es decir, la relación entre los casos de ET y el aislamiento microbiológico de MT. En las series revisadas en la literatura existe una gran variabilidad en el porcentaje de aislamientos de MT en niños con ET. En algunas se describen cifras de aislamiento de 30 - 40%^(98, 99), pero en otras el rendimiento es mucho menor (5-14,6%)⁽¹⁰⁰⁻¹⁰²⁾. En este estudio, el número de aislamientos microbiológicos de MT (25,9%) es equiparable a algunas series descritas en la literatura. El número de cultivos positivos fue similar en ambos periodos estudiados aunque la proporción de aislamientos fue ligeramente superior en el grupo del 2005. La menor tasa de aislamientos microbiológicos en el grupo del 2010 se podría atribuir a la detección en estadíos precoces de los enfermos dentro de los estudios de contactos de los brotes. Aunque la técnica de aspirado gástrico se realizaba igual en ambos periodos, el tiempo transcurrido entre el despertar y la extracción se supone mayor en aquellos casos en los que se realizó en consultas externas. Estos resultados demuestran que la ambulatorización del

diagnóstico bacteriológico no ha empeorado la sensibilidad del cultivo para la detección de MT.

En este estudio se objetiva que el manejo en consultas extrahospitalarias de los pacientes pediátricos con sospecha de tuberculosis, presenta resultados clínicos similares o mejores al manejo previo, con menor tasa de ingreso hospitalario. Para conseguir este resultado, es necesario que se agrupen los pacientes en una consulta y que exista buena coordinación con las unidades que detectan al paciente con sospecha de ET : Urgencias , Atención Primaria y Planta de Hospitalización. La evaluación del enfermo debe ser precoz para poder realizar, en el menor tiempo posible, los estudios diagnósticos y las intervenciones terapéuticas necesarias.

El método de selección de los pacientes en ambos periodos, condicionó las diferencias en el número de niños incluidos en cada categoría diagnóstica. La heterogenicidad disminuyó al seleccionar exclusivamente a los pacientes con ET, grupo en el que se ha centrado este estudio.

Los pacientes del periodo del 2005 se seleccionaron a través de los datos recogidos del archivo de codificación del HUMV que identifica únicamente los pacientes que habían sido ingresados. Antes del 2005, todos los pacientes con sospecha de ET en Cantabria eran hospitalizados. Los ingresos con diagnóstico de ET en este periodo se corresponden con el total de casos de ET en Cantabria durante estos años.

En el grupo del 2005, no se diagnosticó ningún paciente de contacto tuberculoso y sólo tres de ITL, puesto que el manejo de estos niños se suele realizar en Atención Primaria.

La recogida de datos en el grupo del 2010 se realizó a través de un registro elaborado en la consulta que incluyó todos los pacientes remitidos con sospecha de ET por lo que este grupo incluye mayor número de pacientes con diagnósticos diferentes a ET.

En este periodo se diagnosticaron 8 pacientes de contacto tuberculoso. Para que un paciente expuesto no se considere infectado ni enfermo, debe de estar asintomático, presentar estudios inmunológicos negativos y RxT normal⁽¹⁵⁾. Más de un tercio de los contactos presentaron síntomas inespecíficos que se atribuyeron a otros procesos infecciosos intercurrentes muy frecuentes en la infancia. La definición de contacto no requiere la determinación del valor de la VSG, pero esta prueba se realizó para ayudar a establecer el diagnóstico diferencial con otros procesos, en los pacientes con informes radiológicos indeterminados y/o algún síntoma clínico inespecífico.

El resultado de la VSG fue normal en el 100% de los pacientes. Se considera que la VSG tiene valor fundamentalmente en el diagnóstico y seguimiento de la ET, por lo que este resultado normal podría servir para reforzar el diagnóstico de contacto frente a ITL o ET⁽⁹⁶⁾.

El 25% de los contactos tuberculosos en este estudio no presentaron una RxT informada como normal, lo que pone de manifiesto la dificultad en la interpretación de esta prueba en tuberculosis⁽¹⁰³⁾. Este resultado justifica la necesidad de utilizar otras herramientas diagnósticas y de interpretar su resultado en el contexto clínico del paciente^(93, 94).

Estos niños fueron evaluados en la consulta de Infectología y/o Neumología hospitalaria por generar dudas diagnósticas puesto que los contactos

asintomáticos y con estudios complementarios normales se manejan habitualmente en Atención Primaria.

A continuación se estudiaron los pacientes infectados. En el grupo total de pacientes con ITL se objetivó un predominio de niños (68,18%) al igual que en el grupo de contactos. Este resultado puede indicar que el estado de ITL y de contacto es más frecuente en varones. Este dato coincide con los resultados de otras series⁽¹⁰¹⁾. Entre los pacientes con ITL sólo el 50% se encontraban asintomáticos puesto que el otro 50% presentaron síntomas que finalmente no se atribuyeron a ET. En este grupo, un 9,09% de pacientes presentaron una VSG entre 20-40 mm /h, hallazgo considerado inespecífico.

Un 72,73% de los niños con ITL presentaron una RxT normal. Destacaron dos pacientes con RxT patológica: un niño con un granuloma calcificado que resultó un hallazgo casual al realizar una RxT por otro motivo y que se diagnosticó de ITL utilizando los criterios de la AAP⁽¹⁵⁾ al no quedar esta situación especificada en las guías SEIP. Otro niño del periodo del 2005 que, a pesar de presentar en la RxT afectación parenquimatosa y ganglionar, este hallazgo fue interpretado como un proceso infeccioso intercurrente que coincidió en el tiempo con una PT positiva siendo diagnosticado el paciente de ITL. El hecho de haber diagnosticado a dos pacientes como ITL con RxT patológica pone de manifiesto la complejidad del manejo práctico de esta patología, a pesar de que los criterios diagnósticos de esta enfermedad se encuentran teóricamente establecidos en las guías.

Al igual que en el grupo de contactos, el hallazgo de pacientes con síntomas inespecíficos, en este caso la mitad de pacientes, o con RxT alterada o dudosa se podría explicar por el sesgo de derivación hospitalaria. Los contactos o

infectados que cumplían rigurosamente los criterios establecidos y no generaron dudas diagnósticas se siguieron en AP siendo derivados a la consulta algunos de los que pudieran presentar síntomas o hallazgos radiológicos indeterminados que dificultaron el diagnóstico.

El número de niños diagnosticados de ET coincidió con el número total de pacientes declarados al servicio de Salud Pública en cada periodo de tiempo lo que demuestra la fiabilidad de ambos sistemas de registro.

Los casos de tuberculosis en niños menores de 14 años se consideran centinelas epidemiológicos porque son consecuencia de un contacto reciente y por tanto resultan un indicador fiable de la situación de la enfermedad en esta comunidad⁽¹⁰¹⁾. En Cantabria, no existían estudios clínicos publicados recientes relacionados con la incidencia de tuberculosis en la edad pediátrica.

La incidencia de esta patología en Cantabria durante los diez años analizados ha sido variable. Aunque se observó una tendencia mantenida o descendente entre los años 2005 y 2009, en los años 2010 y 2011 se objetivó un incremento de casos producido por dos brotes escolares de tuberculosis. Tras este incremento, la tendencia fue estable o descendente y más parecida a años anteriores.

Los dos brotes escolares influyeron de forma considerable, tanto en la incidencia como en las características de la ET en el grupo del 2010. Estos brotes se produjeron en el entorno escolar. En España hay descritos en la literatura varios brotes en este ámbito, por lo que se insiste en la necesidad de hacer estudios de cribado en el personal de centros que trabajan con personas susceptibles o al menos exámenes de salud precoces en cuidadores con síntomas⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁶⁾.

Los datos de Salud Pública sobre la incidencia en España de esta patología en todas las edades, demuestran una tendencia general a la disminución, aunque menos acusada en la edad pediátrica. Si comparamos estos resultados en Cantabria con los datos del Centro Nacional de Epidemiología del Instituto Carlos III, se objetiva una tendencia similar desde el año 2006. En España, también se objetivaron oscilaciones en la incidencia en niños menores de 15 años observando, al igual que en Cantabria, un descenso más claro a partir del año 2012. Se deberían de establecer nuevas estrategias para disminuir la prevalencia de tuberculosis y conseguir modificar las cifras actuales.

Comstock et al⁽¹⁰⁷⁾ concluyen que la tuberculosis a partir de los 20-25 años es una enfermedad predominantemente masculina, aunque el riesgo de enfermar tras la infección, es mayor en las mujeres que en los hombres. Los resultados obtenidos en este estudio parecen reforzar esta hipótesis. En el grupo de contactos e infectados, se objetivó un predominio de niños. Por el contrario, en el grupo de pacientes con ET predominaron las niñas. Aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos, este resultado coincide con los datos publicados en la literatura. Es posible que tras el contacto con el bacilo, los niños sean capaces de contener mejor la infección pudiendo tener mayor resistencia a enfermar que las niñas. Estos resultado se podrían explicar por características intrínsecas de la persona, ya que la forma de vida actual de niños y niñas no justifican estas diferencias.

En relación a la edad, los pacientes del grupo del 2010 presentaban medias de edad superiores al 2005. Los brotes de tuberculosis del segundo periodo

podieron influir en este resultado, ya que los pacientes pertenecientes a estos brotes eran niños en edad escolar.

El caso índice se logró identificar en la mayoría de los enfermos, siendo en la mitad de los casos intradomiciliario y sólo en un porcentaje mínimo de fuera de España. En la bibliografía se insiste en que la inmigración es una de las causas responsables en el aumento de la incidencia de ET en países desarrollados siendo en Cantabria responsable de un porcentaje escaso de enfermedad en la edad pediátrica⁽¹⁰⁸⁾.

Los síntomas de los pacientes del grupo de ET son similares a los descritos en la literatura, que indica que no existe una clínica exclusiva de tuberculosis siendo la mayoría de los síntomas inespecíficos y sólo algunos determinados por el órgano afectado⁽¹⁰¹⁾. Los enfermos pueden estar asintomáticos en un porcentaje variable de casos dependiente de la edad⁽³²⁾. En Cantabria el porcentaje de niños con ET asintomáticos fue similar al de otras series publicadas⁽¹⁰⁹⁾. Sin embargo, dentro del grupo a estudio, se encontraron diferencias en la proporción entre ambos periodos. En el periodo del 2010, se detectó mayor número de pacientes sin síntomas que en el periodo del 2005, lo cual pudo estar determinado por la diferencia en la edad media entre ambos grupos. Los pacientes del grupo del 2010 presentaron edades superiores a los del 2005, pudiendo influir esta circunstancia en la detección de mayor número de formas asintomáticas. Está descrito en la literatura que los escolares son asintomáticos con mayor frecuencia que los niños más pequeños y que más de la mitad de las formas de tuberculosis en este grupo cursan sin síntomas⁽³²⁾. Otro factor determinante fueron nuevamente los dos brotes escolares en el grupo del 2010 estando descrito que en estos brotes se detectan formas más

precoces de la enfermedad las cuales resultan con mayor frecuencia asintomáticas^(8, 53, 104-106).

La fiebre fue el síntoma objetivado con mayor frecuencia en varias series publicadas seguida de la tos^(100, 109, 110). En Cantabria, la tos fue el síntoma referido más frecuentemente entre los enfermos aunque la proporción de pacientes con fiebre fue similar. En una serie publicada, la tos y la fiebre persistentes durante más de dos semanas se asociaron con mayor frecuencia con cultivos positivos para MT⁽⁴¹⁾. Los síntomas generales resultaron más frecuentes en el grupo del 2005 lo que podría indicar que el diagnóstico se realizó en estadios más evolucionados de la enfermedad. Otros síntomas objetivados en los enfermos fueron los síntomas digestivos y las reacciones de hipersensibilidad. Destacaron una paciente que debutó con un eritema nodoso⁽⁸⁾ y otra paciente con una púrpura de Schonlein- Henoch como forma atípica de presentación de ET de la que existen muy pocos casos descritos en la literatura⁽¹¹¹⁾.

La tuberculosis intratorácica es la forma de presentación más frecuente de la enfermedad⁽¹¹²⁾. La forma ganglionar con afectación de los ganglios hiliares y/o paratraqueales es el patrón característico de la tuberculosis primaria⁽²¹⁾ y la forma de presentación más frecuente en la infancia⁽⁴²⁾, aunque en algunas series descritas las formas pulmonares resultaron más frecuentes^(56, 112). En Cantabria el 40,24 % de los niños fueron diagnosticados de tuberculosis ganglionar seguida de la forma pulmonar. La detección de mayor número de formas ganglionares se puede explicar por la realización de otros estudios complementarios además de la RxT, como la ecografía mediastínica y la TC torácica, ambos más sensibles para la detección de adenopatías. Al analizar

cada periodo por separado existieron diferencias entre ambos grupos de manera que en el 2005 el diagnóstico final más frecuente fue la tuberculosis pulmonar y en el del 2010 la ganglionar. Estas diferencias también se explican por la detección de formas ganglionares precoces en el periodo del 2010 en los brotes.

El hallazgo de adenopatías hiliares o mediastínicas en el paciente asintomático con PT positiva es una de las situaciones que mayores dudas genera en el diagnóstico diferencial entre ITL y ET en la práctica clínica diaria

La presencia de adenopatías es el hallazgo que identifica clásicamente la primoinfección tuberculosa, pero demostrar su existencia es complejo y se debate que prueba radiológica se debe de utilizar. La Rxt no es el método idóneo pues la interpretación es variable entre observadores y no detecta adecuadamente los ganglios subcarinales por lo que la normalidad de esta prueba no descarta la presencia de adenopatías⁽¹⁰³⁾. La TC torácica se consideraba el método *gold estándar* pero se duda si la detección de adenopatías mediante TC se debe considerar enfermedad. El debate surge tras ser publicadas varias series de pacientes con contacto conocido, PT positiva, RxT normal y asintomáticos en los que hasta el 50-63 % de los niños presentaban adenopatías en la TC^(113, 114). Se comenzó a plantear entonces que la presencia de adenopatías formaba parte del curso habitual de la primoinfección y regresaban espontáneamente en la mayoría de los casos⁽⁹⁸⁾. Se sabe que antes del uso de la TC estos pacientes eran tratados con un solo fármaco con buena evolución⁽³²⁾.

Se debería determinar claramente si la presencia de adenopatías se consideran o no ET. Teóricamente este hallazgo no debería de depender del

método radiológico utilizado para su detección sino de su presencia o ausencia o en último caso de su tamaño o localización. La SEIP considera ET la presencia de adenopatías visualizadas en una RxT⁽⁸⁰⁾. Gómez-Pastrana defiende que aunque las adenopatías visualizadas por TC contienen bacilos, y éstos se pueden detectar ocasionalmente mediante cultivo o PCR la población bacilar es baja y el tratamiento con isoniazida es suficiente⁽¹¹⁵⁾.

Aceptar que la presencia de adenopatías forma parte del curso habitual de la infección y se resuelve espontáneamente, conllevaría considerar como ITL su presencia en una RxT. Por tanto, se deberían de revisar los criterios diagnósticos de ITL que exigen que el paciente presente una RxT normal. Además también supondría aceptar que el aislamiento del bacilo no es el *gold standard* de la ET pues habría casos de infección con aislamiento de MT.

Por el contrario, considerar la presencia de adenopatías ET, obligaría a realizar una TC torácica a todos los pacientes asintomáticos con RxT normal puesto que la TC se considera el método *gold estándar* para su diagnóstico con los efectos secundarios que conlleva esta técnica. Además implicaría iniciar tratamiento con 3 o 4 fármacos en el grupo de pacientes asintomáticos con adenopatías visualizadas exclusivamente en la TC con los potenciales efectos secundarios derivados de la medicación.

Partiendo de esta controversia, como objetivo de análisis de esta serie se analizó, el comportamiento clínico y microbiológico de los pacientes con tuberculosis intratorácica ganglionar y se comparó con el resto de pacientes con ET. El diagnóstico de tuberculosis ganglionar se estableció según los resultados de la RxT, ecografía mediastínica y/o TC torácico.

Del total de pacientes con ET en este estudio, el 40,24% (33/82) presentaron formas ganglionares intratorácicas.

En primer lugar, se compararon los síntomas clínicos en ambos grupos objetivando que las formas ganglionares eran asintomáticas con mayor frecuencia (36,4%) que las no ganglionares (8,16%) resultando significativa la diferencia. Esto se podría explicar porque se trata de formas precoces de la enfermedad.

Posteriormente se comparó el diámetro de induración de la PT y se detectó que los pacientes con tuberculosis ganglionar intratorácica presentaron diámetros de induración significativamente mayores que el resto de formas de presentación de la tuberculosis. Esto podría deberse a que la infección en las tuberculosis ganglionar probablemente haya sido más reciente y la inmunidad se haya adquirido también hace menos tiempo.

Hasta el momento, el aislamiento de MT es el único método establecido en las guías clínicas para obtener un diagnóstico de certeza de ET. Al analizar el aislamiento microbiológico en muestras respiratorias comparando tuberculosis ganglionar y tuberculosis no ganglionar se objetivó que no existían diferencias significativas en el resultado del aislamiento microbiológico en ambos grupos.

De estos resultados se deduce que el aislamiento microbiológico de las tuberculosis ganglionares no parece tratarse de un hallazgo casual sino que la tasa de aislamiento, aunque algo inferior, es equiparable al resto de formas de tuberculosis.

Por tanto no considerar ET a los pacientes con tuberculosis ganglionar supondría no considerar enfermo a un 15,62% de pacientes con cultivos positivos para MT.

El test de la tuberculina continua siendo una prueba necesaria para el diagnóstico de tuberculosis⁽¹¹⁶⁾. Se han descrito en la literatura un 5-10% de falsos negativos en casos de tuberculosis no grave y hasta del 50% en la tuberculosis miliar o meníngea⁽¹⁴⁾. En esta serie, 6% de pacientes diagnosticados de ET presentaron falsos negativos, cifras que coinciden por tanto, con las descritas en la literatura.

No se ha concluido de manera definitiva que exista una relación entre el diámetro de induración de la PT y el estado de enfermo o infectado ni con los tipos de tuberculosis en la infancia.

En este trabajo, se analizó el diámetro de induración de la PT y se correlacionó con el estado de infectado o enfermo y con el tipo de tuberculosis. Los resultados demuestran que no existe relación entre el diámetro de induración del Mantoux y el diagnóstico de ITL o enfermedad pero al analizar si el diámetro de induración de la PT se correlacionaba con alguna forma concreta de tuberculosis, se objetivó que las formas ganglionares presentaron diámetros de induración significativamente superiores. Si se confirmasen estos datos en otras series, este resultado se podría explicar porque normalmente estas formas traducen una infección tuberculosa reciente y por este motivo la respuesta inmunitaria podría haber sido más intensa.

En los últimos años, se realizaron varios estudios para determinar la utilidad del Test del QuantiFERON-TB en la población pediátrica⁽¹¹⁷⁻¹¹⁹⁾. En el año 2010, se comenzó a utilizar de forma rutinaria este test en los pacientes menores de 14 años en Cantabria. Las indicaciones fundamentales consideradas fueron: niños vacunados previamente con BCG o en caso de duda diagnóstica.

El QuantiFERON-TB no se realizó en todos los pacientes por tratarse de una técnica cara, invasiva y que no aporta información en aquellos casos con criterios bien definidos de infección o enfermedad. Los resultados indeterminados constituyen otra limitación de esta prueba diagnóstica aunque este resultado se obtuvo en un único paciente de este estudio. No se pudo demostrar, en esta serie, la presencia de ningún falso positivo. Sin embargo, destacan dos falsos negativos confirmados en dos pacientes con QuantiFERON-TB negativo y aislamiento microbiológico de MT. Uno de ellos presentó una PT > 5 mm y una forma grave de tuberculosis. En este caso, el resultado negativo del QuantiFERON-TB no se pudo justificar por el estado de inmunosupresión atribuible a su situación clínica, como indica la literatura⁽¹¹⁷⁾ puesto que la PT fue positiva. El QuantiFERON-TB resultó también falsamente negativo en otra niña con una tuberculosis ganglionar cervical con aislamiento microbiológico de MT en el tejido del ganglio aunque, en este caso, el resultado de este test fue concordante con la PT. La SEIP recomienda el uso del QuantiFERON-TB⁽¹²⁰⁾ para establecer el diagnóstico diferencial entre adenitis tuberculosa y por micobacterias atípicas. El resultado de la prueba en esta paciente demuestra que, aunque el test es un método de ayuda diagnóstica, no es un gold standard y su resultado debe interpretarse con prudencia en el contexto clínico del paciente y cotejándolo con el resultado de otras pruebas diagnósticas teniendo en cuenta la limitación de la sensibilidad.

El Test del QuantiFERON-TB resultó útil en un paciente con derrame pleural y mala respuesta a la antibioterapia convencional en el que la PT y el aislamiento microbiológico en líquido pleural fueron negativos pero que presentó clara mejoría tras la instauración del tratamiento tuberculostático.

Una de las principales indicaciones del QuantiFERON- TB es establecer si en el individuo vacunado previamente de BCG una PT positiva se debe a la interferencia de la vacuna^(50, 118). En esta serie, 11 pacientes del grupo al que se realizó el QuantiFERON-TB estaban vacunados. De todos los pacientes vacunados, sólo uno presentó el test positivo. En el resto de niños esta prueba ayudó al diagnóstico, aunque dada la sensibilidad demostrada, su resultado se interpretó con prudencia y se contextualizó con la situación clínica.

Los resultados en esta serie son similares a otras publicadas en los que se indica que aunque un resultado positivo del QuantiFERON tiene mucho valor para el diagnóstico de tuberculosis, los resultados negativos no excluyen esta patología⁽¹¹⁹⁾.

Se demuestra finalmente que el QuantiFERON-TB a pesar de su especificidad, tiene una sensibilidad limitada, por lo que no es considerada una prueba diagnóstica *gold standard* en tuberculosis⁽¹²¹⁾.

No existen patrones radiológicos específicos de tuberculosis, pudiendo presentar los pacientes gran variedad de manifestaciones radiológicas⁽³²⁾. Se ha demostrado que existen niños asintomáticos con RxT patológica por lo que se debe de realizar una RxT a todos los pacientes con PT positiva. Sin embargo, en el adulto asintomático no está demostrado que la realización de una RxT tenga un buen rendimiento⁽¹²²⁾. Por el contrario, hasta un 14,81% de niños diagnosticados de ET en Cantabria tuvieron RxT normales este resultado fue similar al de otras series descritas en la literatura⁽¹¹³⁾.

Las adenopatías con o sin anormalidades en el parénquima pulmonar constituyen el signo radiológico característico de la tuberculosis primaria en niños^(60, 123). Algunos autores indican que, en ausencia de adenopatías

mediastínicas o hiliares en la infancia, se debería reconsiderar el diagnóstico⁽¹²⁴⁾.

García-Basteiro et al demostraron en una serie publicada que la lesión radiológica más frecuente fue la condensación parenquimatosa seguida de imágenes sugestivas de linfadenopatía hilar y derrame pleural⁽⁵⁶⁾.

En Cantabria la imagen detectada por RxT más frecuente fue también la condensación parenquimatosa acompañada de afectación ganglionar y en segundo lugar la afectación parenquimatosa exclusiva. Sin embargo, el diagnóstico final más frecuente entre los enfermos fue el de tuberculosis ganglionar a pesar de que la imagen radiológica más frecuente fue la condensación parenquimatosa. Esto fue debido a que existió un grupo de pacientes con RxT dudosas en los que se utilizaron otras técnicas diagnósticas como la TC y la ecografía mediastínica para el diagnóstico.

La ecografía mediastínica no se incluye dentro de las guías clínicas como método diagnóstico rutinario en tuberculosis pediátrica. Sin embargo, existen series publicadas que defienden su utilidad^(60, 66). En esta serie se utilizó esta técnica en los casos con dudas diagnósticas clínicas o en la RxT para evitar la realización de la TC. Esta técnica se consideró importante para el diagnóstico en un 15,8% de los pacientes. No se analizó su uso y resultados en profundidad por no ser una técnica claramente en las guías clínicas. Se deberían de realizar más estudios para determinar su papel en la tuberculosis pediátrica.

Las indicaciones e interpretación de la TC torácica en los pacientes con sospecha de tuberculosis pediátrica resultan controvertidas. En el documento de consenso de la SEIP del 2011 se resumen estas indicaciones⁽³²⁾. Los

principales inconvenientes del uso de la TC son la radiación, los posibles efectos secundarios derivados de la anestesia y del contraste, y la falta de unanimidad en la interpretación del resultado.

En el grupo estudiado, se realizó TC torácico en 15 pacientes de los cuales sólo 3 pertenecían al periodo del 2005. Se objetivó por tanto, un incremento significativo en el uso de esta técnica diagnóstica tras adecuar las indicaciones de la TC a las recomendaciones de la SEIP.

La indicación más frecuente de TC en esta serie fue el resultado indeterminado en la RxT a pesar de ser evaluada por uno o varios radiólogos expertos. Esto pone de manifiesto que, aunque la RxT se considera la primera prueba de imagen recomendada en un paciente con sospecha de ET⁽¹⁶⁾, la interpretación es difícil. En la literatura esta indicación resultó ser también una de las más frecuentes junto a la determinación de adenopatías⁽⁶⁴⁾. En todos los pacientes con RxT indeterminada o sugestiva de adenopatías en los que se realizó TC torácico, se detectaron adenopatías. En ningún paciente con adenopatías en TC torácico con o sin afectación pulmonar se aisló MT.

En el niño asintomático, la TC torácica se utilizó para establecer el diagnóstico diferencial entre ITL o ET. En adultos también existen series descritas en las que se utilizó la TC para diferenciar ambos estadios⁽¹²⁵⁾.

La segunda indicación más frecuente fue establecer el diagnóstico diferencial con otros procesos infecciosos y en pacientes con radiología patológica para asegurar la presencia de adenopatías y reforzar el diagnóstico.

A continuación, se analizó la localización de las adenopatías detectadas por TC. La localización más frecuente en esta serie fue la zona hilar (66,6%) seguida de la zona subcarinal (41,6%) y en tercer lugar la paratraqueal. Existen

otros estudios en los que las zonas hiliares y paratraqueales resultaron también las localizaciones más frecuentes^(21, 114). Por el contrario, Andronikou et al describió una serie de 100 pacientes en los que la zona subcarinal era la localización más frecuente^(65, 126).

En todos los niños con ET está indicada la recogida de muestras microbiológicas para confirmar el diagnóstico, determinar el tipo de cepa y realizar un estudio de resistencias. A pesar de esta recomendación, la recogida de muestras microbiológicas no se realizó en todos los pacientes pediátricos con ET de Cantabria, detectándose menor porcentaje de recogida en el grupo del 2005. En dos pacientes del grupo del 2010 no se recogieron muestras microbiológicas porque los pacientes se derivaron desde AP tras iniciar el tratamiento tuberculostático. No fue posible determinar los motivos por los que no se realizó esta prueba en los pacientes del periodo 2005, pero pudo deberse a que los padres de estos niños tuvieron una tuberculosis demostrada por lo que se asumió el mismo diagnóstico en los niños.

El abordaje ambulatorio del paciente no parece influir en los resultados microbiológicos pues en esta serie los pacientes que se manejaron según el protocolo establecido en el año 2010 no presentaron un rendimiento microbiológico significativamente inferior a los del primer periodo⁽¹²⁷⁾.

En cuanto al método de recogida en este estudio en muy pocos pacientes se obtuvo la muestra mediante esputo espontáneo o inducido lo que indirectamente refleja la incapacidad para obtener muestras adecuadas por estos métodos. Por este motivo, no se pudieron comparar los resultados microbiológicos obtenidos con una u otra técnica⁽¹²⁸⁾. Sin embargo existen

publicadas series muy recientes que consideran el esputo inducido una técnica segura y fácil con buenos resultados⁽¹²⁹⁾.

En varios estudios se concluye que el rendimiento microbiológico es mayor cuando se extraen 3 aspirados gástricos⁽¹³⁰⁾ o con la combinación de varias muestras y varios tests⁽¹³¹⁾. La SEIP aconseja la extracción de 3 muestras microbiológicas para aumentar el rendimiento. Al analizar el número de muestras extraídas en el grupo a estudio, se objetivó una diferencia entre ambos periodos, de manera que en la mayoría de los pacientes del 2010 se habían extraído 3 muestras mientras que en el grupo del 2005 la media de muestras por paciente fue menor. En este estudio, no existieron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al resultado del rendimiento microbiológico pero se obtuvo un porcentaje de aislamiento de MT mayor en el grupo del 2005 (37,5%) frente a 21,6% en el 2010. El resultado obtenido en Cantabria está acorde con una serie en la que se sugiere que un aspirado gástrico para niños menores de 6 años proporciona buen rendimiento microbiológico⁽¹³²⁾. Para poder tener resultados concluyentes se debería correlacionar con otros aspectos como el número de cepas, metodología del aspirado y tiempo de procesamiento de la muestra entre otros. Si se realizasen estudios randomizados y se confirmasen estos resultados, se debería plantear la modificación de las recomendaciones actuales de las guías que aconsejan la extracción de 3 muestras respiratorias para estudio de MT. Puesto que el aspirado gástrico es una técnica invasiva que causa importante rechazo en el niño y la familia esto mejoraría el confort del paciente y supondría un ahorro en los costes.

En esta serie, la baciloscopia resultó positiva solamente en el 4% del total de enfermos siendo superior el número de positivos en el grupo del 2010, lo que revela que la capacidad infectante en los niños es baja pero no inexistente. Aunque se insiste en que los niños no suelen transmitir la infección este resultado demuestra que, aunque es así en la mayoría de los casos, no se puede generalizar. El porcentaje de baciloscopias positivas en Cantabria fue similar al de una serie publicada de 875 niños en los que el porcentaje fue del 5,5%⁽¹³³⁾. En un estudio recientemente publicado se ha resaltado la necesidad de aislamiento hospitalario en los niños con sospecha de ET, aunque tradicionalmente los paciente pediátricos no sean considerados bacilíferos⁽⁹⁵⁾. Resulta importante señalar que aunque la PCR presenta buenos resultados en algunas series donde su sensibilidad es igual o superior al cultivo^(134, 135), el número de resultados positivos en Cantabria fue muy bajo no obteniendo ninguna PCR positiva en el segundo periodo. Esto se pudo deber a que se utilizó una PCR comercial que está demostrado que presenta menos sensibilidad que las técnicas manuales. Este resultado se confirmó en otras series publicadas en la literatura en las que la detección de MT por PCR también fue baja⁽¹³⁶⁾.

Existen cuestiones sin determinar sobre las pautas terapéuticas en tuberculosis pediátrica. La SEIP comenzó en el año 2009, a través de sus documentos de consenso, a recomendar una pauta de inicio con cuatro fármacos al ser detectado un aumento de la tuberculosis resistente en España⁽⁸¹⁾.

En Cantabria se inició el tratamiento con cuatro fármacos tras la adaptación del protocolo a las recomendaciones de la SEIP en el año 2010. En los casos en

los que previamente se conocía la sensibilidad del caso índice no fue necesaria la introducción del cuarto fármaco.

En el grupo del 2005 sólo se administró una pauta con 4 fármacos a un paciente con meningitis tuberculosa mientras que en el grupo del 2010, algo más de la mitad de los pacientes recibieron 4 tuberculostáticos en la fase de inducción siendo retirado el cuarto fármaco tras conocer la sensibilidad del caso índice.

No se objetivaron efectos secundarios graves pero en 3 pacientes fue necesaria la modificaciones de la dosis de isoniazida por aumento asintomático de los valores de transaminasas. En un paciente fue necesaria suspender la pirazinamida por una reacción alérgica.

En esta serie no se identificó ningún MT resistente en los pacientes con ET en los que se consiguió el aislamiento microbiológico. En este sentido sólo destaca un paciente diagnosticado de ITL cuyo caso índice fue multirresistente. Dados estos resultados, con la prudencia derivada del número de casos de la serie y del desconocimiento del caso índice en algunos enfermos se podría replantear la posibilidad de no iniciar sistemáticamente el tratamiento con cuatro fármacos. Sin embargo según datos proporcionados por el Servicio de Microbiología del HUMV en los últimos años la tasa de tuberculosis resistentes supera el 4% en adultos, límite de resistencia considerado para iniciar una pauta con 4 fármacos, aunque estas cifras son variables en el tiempo. Son necesarios estudios más prolongados y multicéntricos para determinar la tasa de resistencia de cada zona y poder extraer conclusiones.

7. CONCLUSIONES

7.Conclusiones.

- 1. El manejo ambulatorio del paciente con sospecha de enfermedad tuberculosa obtiene resultados clínicos y microbiológicos similares al paciente ingresado con un importante ahorro de estancias hospitalarias.**
- 2. La incidencia de la tuberculosis pediátrica en Cantabria fue variable, presentando un incremento en los últimos años explicado por la existencia de dos brotes escolares de la enfermedad, siendo la tendencia posterior mantenida.**
- 3. La forma más frecuente de tuberculosis pediátrica en Cantabria en los últimos 10 años fue la ganglionar seguida de la pulmonar.**
- 4. Los pacientes con tuberculosis ganglionar intratorácica presentaron diámetros de induración de la prueba de tuberculina mayores y menos síntomas clínicos pero con tasas de aislamiento microbiológico similares a las formas no ganglionares.**
- 5. Los Test IGRAs ayudan en el diagnóstico diferencial en pacientes previamente vacunados de BCG y en caso de sospecha de adenitis por micobacterias atípicas pero pueden existir falsos negativos por lo que se debe contextualizar su resultado y no constituyen un *gold standard*.**

6. No se detectó un incremento en el aislamiento microbiológico de *Mycobacterium tuberculosis* en los pacientes a los que se les extrajo mayor número de muestras respiratorias.

7. La inmigración no parece haber contribuido de manera significativa al incremento de los casos de tuberculosis pediátrica en la última década en Cantabria.

8. La recomendación de inicio de tratamiento con cuatro fármacos en esta serie no se ha demostrado necesaria al no detectar ningún *Mycobacterium tuberculosis* resistente.

8. BIBLIOGRAFÍA

8. Bibliografía:

1. Jaganath D, Mupere E. Childhood tuberculosis and malnutrition. *J Infect Dis.* 2012;206(12):1809-15.
2. Rasamoelisoa JM, Tovone XG, Razoeliarinoro HV, Rakotoarimanana DR. [Evaluation of the management of tuberculosis in children in Madagascar. Results of a multicentric study]. *Arch Inst Pasteur Madagascar.* 1999;65(1-2):82-5.
3. Chiappini E, Lo Vecchio A, Garazzino S, Marseglia GL, Bernardi F, Castagnola E, et al. Recommendations for the diagnosis of pediatric tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015.
4. Seddon JA, Jenkins HE, Liu L, Cohen T, Black RE, Vos T, et al. Counting children with tuberculosis: why numbers matter. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19 Suppl 1:9-16.
5. van Hest NA, Smit F, Baars HW, De Vries G, De Haas PE, Westenend PJ, et al. Completeness of notification of tuberculosis in The Netherlands: how reliable is record-linkage and capture-recapture analysis? *Epidemiol Infect.* 2007;135(6):1021-9.
6. Adejumo OA, Daniel OJ, Adebayo BI, Adejumo EN, Jaiyesimi EO, Akang G, et al. Treatment Outcomes of Childhood TB in Lagos, Nigeria. *J Trop Pediatr.* 2015.
7. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J.* 2015;46(6):1563-76.

8. Alvarez-Alvarez C, Otero Fernandez M, Cabero-Perez MJ, Guerra Diez L, Galan Cuesta M, Aguero Balbin J. [Description of tuberculosis outbreak and usefulness of mediastinal ultrasound]. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79(5):293-9.
9. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Starke JJ, 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.
10. Parashar D, Kabra SK, Lodha R, Singh V, Mukherjee A, Arya T, et al. Does neutralization of gastric aspirates from children with suspected intrathoracic tuberculosis affect mycobacterial yields on MGIT culture? *J Clin Microbiol*. 2013;51(6):1753-6.
11. Cuevas LE. The urgent need for new diagnostics for symptomatic tuberculosis in children. *Indian J Pediatr*. 2011;78(4):449-55.
12. PubMed. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
13. WHO. Global Tuberculosis Report 20142014. 118 p.
14. Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Espanola de Infectologia P. [Interpretation of the tuberculin test in children]. *An Pediatr (Barc)*. 2003;59(6):582-5.
15. Pickerin LK BC, Kimberlin DW, Long SS. Red Book: Enfermedades infecciosas en pediatría. 28 ed: Panamericana; 2011.
16. Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad de Espanola de Infectologia P. [Consensus document on treatment of tuberculosis exposure and latent tuberculosis infection in children]. *An Pediatr (Barc)*. 2006;64(1):59-65.

17. Winston CA, Menzies HJ. Pediatric and adolescent tuberculosis in the United States, 2008-2010. *Pediatrics*. 2012;130(6):e1425-32.
18. Verver S, van Loenhout-Rooyackers JH, Bwire R, Annee-van Bavel JA, de Lange HJ, van Gerven PJ, et al. Tuberculosis infection in children who are contacts of immigrant tuberculosis patients. *Eur Respir J*. 2005;26(1):126-32.
19. Blok L, Sahu S, Creswell J, Alba S, Stevens R, Bakker MI. Comparative meta-analysis of tuberculosis contact investigation interventions in eleven high burden countries. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119822.
20. Chakhaia T, Magee MJ, Kempker RR, Gegia M, Goginashvili L, Nanava U, et al. High utility of contact investigation for latent and active tuberculosis case detection among the contacts: a retrospective cohort study in Tbilisi, Georgia, 2010-2011. *PLoS One*. 2014;9(11):e111773.
21. Altet Gomez NDSGM, Milá Augé C. Infecciones por micobacterias. 2ª ed. Cobos N P-YE, editor 2009.
22. Shah SA, Qayyum S, Abro R, Baig S, Creswell J. Active contact investigation and treatment support: an integrated approach in rural and urban Sindh, Pakistan. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(12):1569-74.
23. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica seD, el Tratamiento y la Prevención de Tuberculosis. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N.º 2007/26: Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador.; 2009.
24. WHO. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection 2015. 38 p.
25. Cruz AT, Ahmed A, Mandalakas AM, Starke JR. Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2013;2(3):248-58.

26. CDC. Latent tuberculosis infection: A guide for primary health care providers 2013. Available from: <http://www.cdc.gov/tb/publications/ltni/pdf/targetedltbi.pdf>.
27. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, et al. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents: a randomized clinical trial of a 3-month, 12-dose regimen of a combination of rifapentine and isoniazid. *JAMA Pediatr*. 2015;169(3):247-55.
28. Gonzalez Saldana N, Macias Parra M, Hernandez Porras M, Gutierrez Castellon P, Gomez Toscano V, Juarez Olguin H. Pulmonary tuberculosis: Symptoms, diagnosis and treatment. 19-year experience in a third level pediatric hospital. *BMC Infect Dis*. 2014;14:401.
29. Hansen C, Paintsil E. Infectious Diseases of Poverty in Children: A Tale of Two Worlds. *Pediatr Clin North Am*. 2016;63(1):37-66.
30. Forrellad MA, Klepp LI, Gioffre A, Sabio y Garcia J, Morbidoni HR, de la Paz Santangelo M, et al. Virulence factors of the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Virulence*. 2013;4(1):3-66.
31. Machowski EE, Senzani S, Ealand C, Kana BD. Comparative genomics for mycobacterial peptidoglycan remodelling enzymes reveals extensive genetic multiplicity. *BMC Microbiol*. 2014;14:75.
32. Moreno-Perez D, Andres Martin A, Altet Gomez N, Baquero-Artigao F, Escribano Montaner A, Gomez-Pastrana Duran D, et al. [Diagnosis of tuberculosis in pediatrics. Consensus document of the Spanish Society of Pediatric Infectology (SEIP) and the Spanish Society of Pediatric Pneumology (SENP)]. *An Pediatr (Barc)*. 2010;73(3):143 e1- 14.

33. Fol M, Druszczyńska M, Włodarczyk M, Ograczyk E, Rudnicka W. Immune response gene polymorphisms in tuberculosis. *Acta Biochim Pol.* 2015;62(4):633-40.
34. Angala SK, Belardinelli JM, Huc-Claustre E, Wheat WH, Jackson M. The cell envelope glycoconjugates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2014;49(5):361-99.
35. Sonawane A, Mohanty S, Jagannathan L, Bekolay A, Banerjee S. Role of glycans and glycoproteins in disease development by *Mycobacterium tuberculosis*. *Crit Rev Microbiol.* 2012;38(3):250-66.
36. Jia Z, Cheng S, Ma Y, Zhang T, Bai L, Xu W, et al. Tuberculosis burden in China: a high prevalence of pulmonary tuberculosis in household contacts with and without symptoms. *BMC Infect Dis.* 2014;14:64.
37. Kumar MK, Kumar P, Singh A. Recent advances in the diagnosis and treatment of childhood tuberculosis. *J Nat Sci Biol Med.* 2015;6(2):314-20.
38. Dayal R, Agarwal D. Fever in Children and Fever of Unknown Origin. *Indian J Pediatr.* 2015.
39. Garcia-Rodriguez JF, Monteagudo-Sanchez B, Marino-Callejo A. [Cutaneous tuberculosis: a 15-year descriptive study]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26(4):205-11.
40. Aydin-Teke T, Tanir G, Bayhan GI, Metin O, Oz N. Erythema nodosum in children: evaluation of 39 patients. *Turk J Pediatr.* 2014;56(2):144-9.
41. Mulenga H, Tameris MD, Luabeya KK, Geldenhuys H, Scriba TJ, Hussey GD, et al. The Role of Clinical Symptoms in the Diagnosis of Intrathoracic Tuberculosis in Young Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(11):1157-62.

42. Álvarez-Álvarez C C-PM, de la Rubia-Fernandez L, Guerra-Díez L. Neumotórax recidivante como forma de presentación de tuberculosis pulmonar postprimaria. *Acta Pediatr Esp.* 2014;72(2):e56-e63.
43. Sun L, Xiao J, Miao Q, Feng WX, Wu XR, Yin QQ, et al. Interferon gamma release assay in diagnosis of pediatric tuberculosis: a meta-analysis. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2011;63(2):165-73.
44. Cardenat M, Horo K, Amon Tanoh Dick F, Lasme-Guillao E, N'Guessan R, Ahui JM, et al. [Tuberculosis in Abidjan: comparison of children and adults]. *Med Sante Trop.* 2014;24(3):289-93.
45. Gunes A, Uluca U, Aktar F, Konca C, Sen V, Ece A, et al. Clinical, radiological and laboratory findings in 185 children with tuberculous meningitis at a single centre and relationship with the stage of the disease. *Ital J Pediatr.* 2015;41:75.
46. Sociedad Española de Infectología P. [Treatment of extrapulmonary tuberculosis and complicated forms of pulmonary tuberculosis]. *An Pediatr (Barc).* 2008;69(3):271-8.
47. Solomons RS, Goussard P, Visser DH, Marais BJ, Gie RP, Schoeman JF, et al. Chest radiograph findings in children with tuberculous meningitis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19(2):200-4.
48. Herath S, Lewis C. Pulmonary involvement in patients presenting with extra-pulmonary tuberculosis: thinking beyond a normal chest x-ray. *J Prim Health Care.* 2014;6(1):64-8.
49. Zar HJ, Connell TG, Nicol M. Diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: new advances. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(3):277-88.

50. Starke JR, Committee On Infectious D. Interferon-gamma release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. *Pediatrics*. 2014;134(6):e1763-73.
51. Rose W, Read SE, Bitnun A, Rea E, Stephens D, Pongsamart W, et al. Relating Tuberculosis (TB) Contact Characteristics to QuantiFERON-TB-Gold and Tuberculin Skin Test Results in the Toronto Pediatric TB Clinic. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2015;4(2):96-103.
52. Theron S, Andronikou S. Comparing axillary and mediastinal lymphadenopathy on CT in children with suspected pulmonary tuberculosis. *Pediatr Radiol*. 2005;35(9):854-8.
53. Tagarro A, Jimenez S, Sanchez A, Arroyo A, Aracil J, Canete A. [Tuberculosis outbreak in a primary school: description and reflections on the value of gastric juice in the management of micro-epidemics]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(2):90-5.
54. Moseme T, Andronikou S. Through the eye of the suprasternal notch: point-of-care sonography for tuberculous mediastinal lymphadenopathy in children. *Pediatr Radiol*. 2014;44(6):681-4.
55. Woodring JH, Vandiviere HM, Lee C. Intrathoracic lymphadenopathy in postprimary tuberculosis. *South Med J*. 1988;81(8):992-7.
56. Garcia-Basteiro AL, Lopez-Varela E, Augusto OJ, Gondo K, Munoz J, Sacarlal J, et al. Radiological findings in young children investigated for tuberculosis in Mozambique. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127323.
57. Griffith-Richards SB, Goussard P, Andronikou S, Gie RP, Przybojewski SJ, Strachan M, et al. Cavitating pulmonary tuberculosis in children: correlating radiology with pathogenesis. *Pediatr Radiol*. 2007;37(8):798-804; quiz 48-9.

58. Shewchuk JR, Reed MH. Pediatric postprimary pulmonary tuberculosis. *Pediatr Radiol*. 2002;32(9):648-51.
59. Kim WS, Choi JI, Cheon JE, Kim IO, Yeon KM, Lee HJ. Pulmonary tuberculosis in infants: radiographic and CT findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187(4):1024-33.
60. Bosch-Marcet J, Serres-Creixams X, Zuasnabar-Cotro A, Codina-Puig X, Catala-Puigbo M, Simon-Riazuelo JL. Comparison of ultrasound with plain radiography and CT for the detection of mediastinal lymphadenopathy in children with tuberculosis. *Pediatr Radiol*. 2004;34(11):895-900.
61. H CO. Tuberculosis pulmonar en fase inicial. Criterios de imagen en: De la clínica a la imagen en pediatría: Ediciones panamericana; 2010.
62. Andronikou S, Brauer B, Galpin J, Brachmeyer S, Lucas S, Joseph E, et al. Interobserver variability in the detection of mediastinal and hilar lymph nodes on CT in children with suspected pulmonary tuberculosis. *Pediatr Radiol*. 2005;35(4):425-8.
63. Shepeleva LP, Tiyin IE. [Computed tomography pattern of unchanged mediastinal lymph nodes in children with uninfected *Mycobacterium tuberculosis*]. *Vestn Rentgenol Radiol*. 2014(4):26-30.
64. Kim WS, Moon WK, Kim IO, Lee HJ, Im JG, Yeon KM, et al. Pulmonary tuberculosis in children: evaluation with CT. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;168(4):1005-9.
65. Andronikou S, Joseph E, Lucas S, Brachmeyer S, Du Toit G, Zar H, et al. CT scanning for the detection of tuberculous mediastinal and hilar lymphadenopathy in children. *Pediatr Radiol*. 2004;34(3):232-6.

66. Bosch-Marcet J, Serres-Creixams X, Borrás-Pérez V, Coll-Sibina MT, Guitet-Julia M, Coll-Rosell E. Value of sonography for follow-up of mediastinal lymphadenopathy in children with tuberculosis. *J Clin Ultrasound*. 2007;35(3):118-24.
67. Goussard P, Gie RP, Janson JT, le Roux P, Kling S, Andronikou S, et al. Decompression of enlarged mediastinal lymph nodes due to mycobacterium tuberculosis causing severe airway obstruction in children. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(4):1157-63.
68. Xiong L, Mao X, Li C, Liu Z, Zhang Z. Posterior mediastinal tuberculous lymphadenitis with dysphagia as the main symptom: a case report and literature review. *J Thorac Dis*. 2013;5(5):E189-94.
69. Arlaud K, Gorincour G, Bouvenot J, Dutau H, Dubus JC. Could CT scan avoid unnecessary flexible bronchoscopy in children with active pulmonary tuberculosis? A retrospective study. *Arch Dis Child*. 2010;95(2):125-9.
70. Grande Tejada A. Espudo inducido versus lavado gástrico en el diagnóstico de TBC pulmonar 2014. Available from: https://www.aepap.org/sites/default/files/espudo_inducido_versus_lavado.pdf.
71. Brown M, Varia H, Bassett P, Davidson RN, Wall R, Pasvol G. Prospective study of sputum induction, gastric washing, and bronchoalveolar lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients who are unable to expectorate. *Clin Infect Dis*. 2007;44(11):1415-20.
72. Gonzalez-Angulo Y, Wiysonge CS, Geldenhuys H, Hanekom W, Mahomed H, Hussey G, et al. Sputum induction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(7):1619-30.

73. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swinger G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet*. 2005;365(9454):130-4.
74. Lopez J, Penin M, Retamosa M, Casado J. [Gastric juice versus induced sputum for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(3):165-6.
75. Hatherill M, Hawkridge T, Zar HJ, Whitelaw A, Tameris M, Workman L, et al. Induced sputum or gastric lavage for community-based diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis? *Arch Dis Child*. 2009;94(3):195-201.
76. Dayal R, Kashyap H, Pounikar G, Kamal R, Yadav NK, Singh MK, et al. Real time PCR in childhood tuberculosis: a valuable diagnostic tool. *Indian J Pediatr*. 2015;82(2):189-91.
77. Cuevas LE, Browning R, Bossuyt P, Casenghi M, Cotton MF, Cruz AT, et al. Evaluation of tuberculosis diagnostics in children: 2. Methodological issues for conducting and reporting research evaluations of tuberculosis diagnostics for intrathoracic tuberculosis in children. Consensus from an expert panel. *J Infect Dis*. 2012;205 Suppl 2:S209-15.
78. Ritacco V, Kantor IN. [Tuberculosis 110 years after the Nobel Prize awarded to Koch]. *Medicina (B Aires)*. 2015;75(6):396-403.
79. Weaver MS, Lonroth K, Howard SC, Roter DL, Lam CG. Interventions to improve adherence to treatment for paediatric tuberculosis in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 2015;93(10):700-11B.

80. Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología P. [Consensus document for the treatment of pulmonar tuberculosis in children]. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66(6):597-602.
81. Mellado Pena MJ, Baquero-Artigao F, Moreno-Perez D, Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología P. [Recommendations of the Spanish Society for Pediatric Infectious Diseases (SEIP) on the management of drug-resistant tuberculosis]. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71(5):447-58.
82. Mellado Pena MJPP, R; Medina Claros, A; Bravo Acuña, J; Cabrera García, L; Martínez Fernández-Llamazare, C; Calvo Rey, C. Documento técnico: Informe y recomendaciones del Comité de medicamentos de la AEP sobre la modificación de las dosis de los fármacos antituberculosos de primera línea en niños 2012. Available from: http://www.seipweb.es/images/site/pdf/docu_oficiales/recomendaciones_cm.do_sistb.22.2.12.pdf.
83. Piñeiro Pérez R SGB, Fernández Llamazares CM, Barquero Artigao F, Noguera Julián A, Mellado Peña MJ; en representación de pTBred Magistral Project. The challenge of administering anti-tuberculosis treatment in infants and pre-school children.pTBred Magistral Project. *An Pediatr (Barc)*. 2015.
84. Malhotra S, Ursu I, Ghoneim R, Jodrey PP, Brown MS, Barr-DiChiara M. From availability to uptake: planning for the introduction of new, child-friendly anti-tuberculosis formulations. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19 Suppl 1:32-8.
85. Salazar-Austin N, Ordonez AA, Hsu AJ, Benson JE, Mahesh M, Menachery E, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis in a young child after travel to India. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(12):1485-91.

86. Seddon JA, Perez-Velez CM, Schaaf HS, Furin JJ, Marais BJ, Tebruegge M, et al. Consensus Statement on Research Definitions for Drug-Resistant Tuberculosis in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2013;2(2):100-9.
87. Principi N, Galli L, Lancella L, Tadolini M, Migliori GB, Villani A, et al. Recommendations Concerning the First-Line Treatment of Children with Tuberculosis. *Paediatr Drugs.* 2015.
88. Nabyonga Orem J, Bataringaya Wavamunno J, Bakeera SK, Criel B. Do guidelines influence the implementation of health programs?--Uganda's experience. *Implement Sci.* 2012;7:98.
89. Oxman AD, Schunemann HJ, Fretheim A. Improving the use of research evidence in guideline development: 16. Evaluation. *Health Res Policy Syst.* 2006;4:28.
90. Berti E, Galli L, Venturini E, de Martini M, Chiappini E. Tuberculosis in childhood: a systematic review of national and international guidelines. *BMC Infect Dis.* 2014;14 Suppl 1:S3.
91. Shiffman RN, Michel G, Essaihi A, Thornquist E. Bridging the guideline implementation gap: a systematic, document-centered approach to guideline implementation. *J Am Med Inform Assoc.* 2004;11(5):418-26.
92. Francke AL, Smit MC, de Veer AJ, Mistiaen P. Factors influencing the implementation of clinical guidelines for health care professionals: a systematic meta-review. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2008;8:38.
93. Usherenko I, Basu Roy U, Mazlish S, Liu S, Benkoscki L, Coutts D, et al. Pediatric tuberculosis drug market: an insider perspective on challenges and solutions. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19 Suppl 1:23-31.

94. Hertting O, Shingadia D. Childhood TB: when to think of it and what to do when you do. *J Infect.* 2014;68 Suppl 1:S151-4.
95. Vecchio AL, Bocchino M, Lancella L, Gabiano C, Garazzino S, Scotto R, et al. Indications to Hospital Admission and Isolation of Children With Possible or Defined Tuberculosis: Systematic Review and Proposed Recommendations for Pediatric Patients Leaving in Developed Countries. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(50):e2045.
96. Bregani ER, Valcarenghi C, Tien TV, Monzani V. Suggestive criteria for pulmonary tuberculosis in developing countries. *Int J Mycobacteriol.* 2013;2(4):211-3.
97. Luterotti S, Kordic TV, Letoja IZ, Dodig S. Contribution to diagnostics/prognostics of tuberculosis in children. II. Indicative value of metal ions and biochemical parameters in serum. *Acta Pharm.* 2015;65(3):321-9.
98. Marais BJ, Hesselning AC, Gie RP, Schaaf HS, Enarson DA, Beyers N. The bacteriologic yield in children with intrathoracic tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2006;42(8):e69-71.
99. Prajapati S, Upadhyay K, Mukherjee A, Kabra SK, Lodha R, Singh V, et al. High prevalence of primary drug resistance in children with intrathoracic tuberculosis in India. *Paediatr Int Child Health.* 2015:2046905515Y0000000041.
100. Shrestha S, Bichha RP, Sharma A, Upadhyay S, Rijal P. Clinical profile of tuberculosis in children. *Nepal Med Coll J.* 2011;13(2):119-22.
101. Cobos N P-YE. Tratado de Neumología infantil: Ergon; 2003.
102. Jenum S, Dhanasekaran S, Lodha R, Mukherjee A, Kumar Saini D, Singh S, et al. Approaching a diagnostic point-of-care test for pediatric

tuberculosis through evaluation of immune biomarkers across the clinical disease spectrum. *Sci Rep*. 2016;6:18520.

103. Swingler GH, du Toit G, Andronikou S, van der Merwe L, Zar HJ. Diagnostic accuracy of chest radiography in detecting mediastinal lymphadenopathy in suspected pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child*. 2005;90(11):1153-6.

104. Bernaola Iturbe E, Barricarte Gurrea A, Urtiaga Dominguez M, Hernandez Lagunas T, Torroba Alvarez L. [Epidemic outbreak of tuberculosis]. *An Esp Pediatr*. 2001;55(1):25-9.

105. Sanchez Marenco A, Borja Perez C, Rubio Luengo MA, Peinado Garrido A, Sola Fernandez C, Castillo Megias MC. [Epidemic outbreak of tuberculosis in a primary and secondary school in Granada (Spain)]. *An Pediatr (Barc)*. 2003;58(5):432-7.

106. Penin Anton M, Gomez Carrasco JA, Lopez Lois G, Merino Villeneuve I, Leal Beckouche M, Garcia de Frias E. [Tuberculosis outbreak in a school]. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67(1):18-21.

107. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol*. 1974;99(2):131-8.

108. Teo SS, Tay EL, Douglas P, Krause VL, Graham SM. The epidemiology of tuberculosis in children in Australia, 2003-2012. *Med J Aust*. 2015;203(11):440.

109. Cruz AT, Hwang KM, Birnbaum GD, Starke JR. Adolescents with tuberculosis: a review of 145 cases. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(9):937-41.

110. Buonsenso D, Lancella L, Delogu G, Krzysztofiak A, Testa A, Ranno O, et al. A twenty-year retrospective study of pediatric tuberculosis in two tertiary hospitals in Rome. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(10):1022-6.
111. Alvarez Alvarez C, Cabero Perez MJ, Guerra Diez L. [Henoch-Schoenlein purpura: first manifestation of tuberculosis disease]. *An Pediatr (Barc)*. 2012;76(6):370-1.
112. Cruz AT, Ong LT, Starke JR. Emergency department presentation of children with tuberculosis. *Acad Emerg Med*. 2011;18(7):726-32.
113. Delacourt C, Mani TM, Bonnerot V, de Blic J, Sayeg N, Lallemand D, et al. Computed tomography with normal chest radiograph in tuberculous infection. *Arch Dis Child*. 1993;69(4):430-2.
114. Gomez-Pastrana Duran D, Caro Mateo P, Torronteras Santiago R, Anguita Quesada ML, Lopez Barrio AM, Andres Martin A, et al. [Computed tomography and polymerase chain reaction in tuberculosis infection in childhood]. *Arch Bronconeumol*. 1996;32(10):500-4.
115. Gomez-Pastrana D, Carceller-Blanchard A. [Should pulmonary computed tomography be performed in children with tuberculosis infection without apparent disease?]. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67(6):585-93.
116. Elhassan MM, Elmekki MA, Osman AL, Hamid ME. Challenges in diagnosing tuberculosis in children: a comparative study from Sudan. *Int J Infect Dis*. 2015;43:25-9.
117. Dominguez J, Latorre I. [Up-to-date applicability of interferon-gamma release assays for the diagnosis of tuberculosis]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33 Suppl 2:15-9.

118. Vallada MG, Okay TS, Del Negro GM, Antonio CA, Yamamoto L, Ramos SR. Accuracy of the QuantiFERON-TB Gold in Tube for diagnosing tuberculosis in a young pediatric population previously vaccinated with Bacille Calmette-Guerin. *Rev Paul Pediatr*. 2014;32(1):4-10.
119. Uzunhan O, Torun SH, Somer A, Salman N, Koksalan K. Comparison of tuberculin skin test and QuantiFERON(R)-TB Gold In-Tube for the diagnosis of childhood tuberculosis. *Pediatr Int*. 2015;57(5):893-6.
120. Nunez Cuadros E, Baquero Artigao F, Grupo de trabajo sobre infeccion por micobacterias no tuberculosas de la Sociedad Espanola de Infectologia P. [Recommendations from the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases on the diagnosis and treatment of non-tuberculous mycobacterial cervical lymphadenitis]. *An Pediatr (Barc)*. 2012;77(3):208 e1- e12.
121. Delgado Naranjo J, Castells Carrillo C, Garcia Calabuig MA, Saez Lopez I, en representacion del Grupo de Trabajo para el estudio de los leByA. [Comparative performance of QuantiFERON((R))-TB Gold IT versus tuberculin skin test among contact investigations for latent tuberculosis infection]. *Med Clin (Barc)*. 2011;137(7):289-96.
122. Gwee A, Pantazidou A, Ritz N, Tebruegge M, Connell TG, Cain T, et al. To x-ray or not to x-ray? Screening asymptomatic children for pulmonary TB: a retrospective audit. *Arch Dis Child*. 2013;98(6):401-4.
123. Wormanns D. [Radiological imaging of pulmonary tuberculosis]. *Radiologe*. 2012;52(2):173-84.
124. JL LJS. *Pediatric Chest Imaging*: Springer; 2008.
125. Lee SW, Jang YS, Park CM, Kang HY, Koh WJ, Yim JJ, et al. The role of chest CT scanning in TB outbreak investigation. *Chest*. 2010;137(5):1057-64.

126. Lucas S, Andronikou S, Goussard P, Gie R. CT features of lymphobronchial tuberculosis in children, including complications and associated abnormalities. *Pediatr Radiol*. 2012;42(8):923-31.
127. Lobato MN, Loeffler AM, Furst K, Cole B, Hopewell PC. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in gastric aspirates collected from children: hospitalization is not necessary. *Pediatrics*. 1998;102(4):E40.
128. Mukherjee A, Singh S, Lodha R, Singh V, Hesseling AC, Grewal HM, et al. Ambulatory gastric lavages provide better yields of *Mycobacterium tuberculosis* than induced sputum in children with intrathoracic tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(12):1313-7.
129. Sabi I, Kabyemera R, Mshana SE, Kidenya BR, Kasanga G, Gerwing-Adima LE, et al. Pulmonary TB bacteriologically confirmed by induced sputum among children at Bugando Medical Centre, Tanzania. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(2):228-34.
130. Kordy F, Richardson SE, Stephens D, Lam R, Jamieson F, Kitai I. Utility of gastric aspirates for diagnosing tuberculosis in children in a low prevalence area: predictors of positive cultures and significance of non-tuberculous mycobacteria. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(1):91-3.
131. Celik C, Gozel MG, Bakici MZ, Berk S, Ozsahin SL, Gulturk E. Applicability of Xpert MTB/RIF assay for routine diagnosis of tuberculosis: a four-year single-center experience. *Turk J Med Sci*. 2015;45(6):1329-34.
132. Berggren Palme I, Gudetta B, Bruchfeld J, Eriksson M, Giesecke J. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in gastric aspirate and sputum collected from Ethiopian HIV-positive and HIV-negative children in a mixed in- and outpatient setting. *Acta Paediatr*. 2004;93(3):311-5.

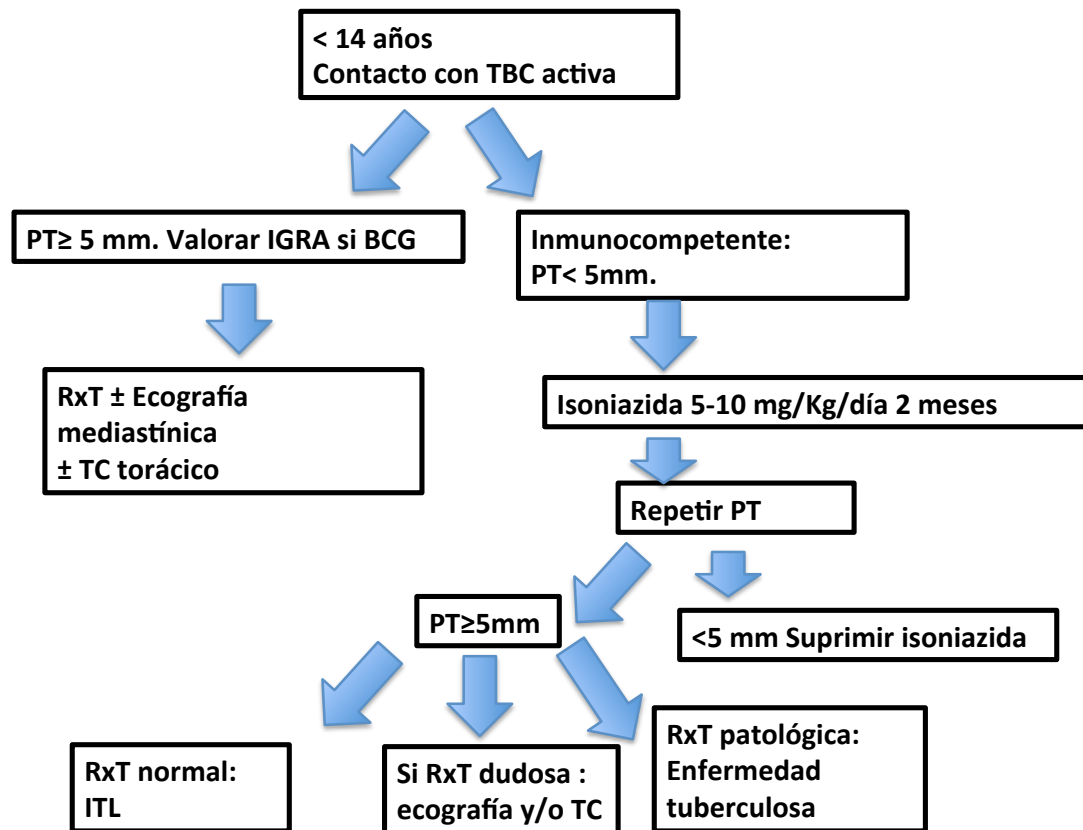
133. Ramos JM, Perez-Butragueno M, Tisiano G, Yohannes T, Reyes F, Gorgolas M. Evaluation of Ziehl-Neelsen smear for diagnosis of pulmonary tuberculosis in childhood in a rural hospital in Ethiopia. *Int J Mycobacteriol.* 2013;2(3):171-3.
134. Gomez-Pastrana D. Tuberculosis in children-is PCR the diagnostic solution? *Clin Microbiol Infect.* 2002;8(9):541-4.
135. Munoz C, Gene A, Perez I, Mira A, Roca J, Latorre C. [Diagnosis of tuberculosis in children. Evaluation of the PCR technique]. *An Esp Pediatr.* 1997;47(4):353-6.
136. Oberhelman RA, Soto-Castellares G, Gilman RH, Caviedes L, Castillo ME, Kolevic L, et al. Diagnostic approaches for paediatric tuberculosis by use of different specimen types, culture methods, and PCR: a prospective case-control study. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(9):612-20.

9. ANEXOS

ANEXO – I

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN EN EL PACIENTE CON SOSPECHA DE ENFERMEDAD TUBERCULOSA-HUMV

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN PACIENTE CON SOSPECHA DE ENFERMEDAD TUBERCULOSA. HUMV.



1. DIAGNÓSTICO PACIENTES CON SOSPECHA ENFERMEDAD TUBERCULOSA

Citar a todo niño con sospecha de Enfermedad Tuberculosa en menos de 48 horas. Las pruebas complementarias se deben realizar en menos de 72 horas:

a. Lectura de prueba de tuberculina: se realizará según puntos de corte establecidos por la SEIP 2003, a las 72 horas de la administración.

b. Test de Quantiferon- TB: se solicitará en caso de paciente vacunado de BCG, prueba de tuberculina dudosa, inmunodeprimido o sospecha de micobacterias atípicas.

c. Pruebas radiológicas: se realizará una RxT a todos los pacientes con PT y/o Quantiferon- TB positivo. En caso de duda diagnóstica, se completará el estudio con una ecografía mediastínica y/o TC torácico.

d. Métodos microbiológicos: Se realizará estudio microbiológico a todos los pacientes con estudios radiológicos sugestivos de ET y/o síntomas clínicos. La extracción se realizará en consultas de Neumología pediátrica en aquellos casos en los que el paciente no requiera ingreso por motivos clínicos o sociales. Se deben de extraer 3 aspirados gástricos por la mañana 3 días consecutivos.

(Citar a primera hora en ayunas). En caso de que el paciente sea capaz de esputar se realizará recogida de esputo espontáneo o inducido. Las 3 muestras se enviarán al servicio de microbiología para estudio de tinción de auramina, PCR y cultivo de MT.

Se deberá de realizar la declaración del caso a **Salud Pública** tras el diagnóstico de cada caso de ET en la mayor brevedad posible.

Se iniciará estudio de contactos para búsqueda de caso índice coordinados con Servicio de Salud Pública.

2. TRATAMIENTO TUBERCULOSIS PULMONAR

Se iniciará el tratamiento con 4 fármacos durante 2 meses (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) hasta conocer sensibilidad farmacológica de paciente o caso índice. Si tuberculosis no resistente se retirará el etambutol. En aquellos casos en que se conozca la sensibilidad del caso índice se iniciará el tratamiento con 3 fármacos.

Se continuará durante 4 meses más con isoniazida y rifampicina en caso de tuberculosis pulmonar y con pautas más prolongadas en función del tipo de tuberculosis.

3. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE DIAGNOSTICADO DE ENFERMEDAD TUBERCULOSA

1. Controles clínicos mensuales:
 - a. Al inicio del tratamiento se educará a la familia en la forma de administración de la medicación: por la mañana en ayunas, toda junta.
 - b. Se advertirá de los posibles efectos secundarios por los que debe consultar: dolor abdominal, vómitos, orina colúrica. Se advertirá que las orina, lágrimas etc... será de color rojizo debido a la toma de rifampicina. C. Se indicará también que deben evitar la exposición solar mientras estén tomando pirazinamida.

d. Se insistirá en la adherencia terapéutica insistiendo en la gravedad de saltarse tomas de medicación por la posibilidad de la aparición de formas resistentes.

e. Se valorará tratamiento directamente observado en aquellos en los que existan dudas en el cumplimiento terapéutico.

2.Control analítico (VSG y Transaminasas) al diagnóstico, a los dos meses y al final del tratamiento. Antes, si presencia de efectos secundarios, empeoramiento o elevación asintomática de transaminasas.

3.Control radiológico a los dos meses y al final del tratamiento. Si Rx de tórax normal al inicio o a los dos meses y el diagnóstico se realizó por ecografía, valorar seguimiento ecográfico.

ANEXO – II

PUBLICACIONES DERIVADAS DEL TRABAJO DE TESIS DOCTORAL

ORIGINAL

Descripción de un brote de tuberculosis y utilidad de la ecografía mediastínica

C. Álvarez-Álvarez^{a,*}, M. Otero Fernández^b, M.J. Cabero-Pérez^c, L. Guerra Díez^d,
M. Galán Cuesta^e y J. Agüero Balbín^f

^a Unidad de Infectología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

^b Sección de Radiología Pediátrica, Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

^c Unidad de Neumología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

^d Unidad de Urgencias de Pediatría, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

^e Servicio de Salud Pública, Dirección General de Salud Pública, Consejería de Sanidad y Servicios Sociales de Cantabria, Santander, España

^f Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IFIMAV, Departamento de Biología Molecular, Universidad de Cantabria, Santander, España

Recibido el 12 de noviembre de 2012; aceptado el 12 de marzo de 2013

Disponible en Internet el 18 de abril de 2013

PALABRAS CLAVE

Brote;
Ecografía
mediastínica;
Enfermedad
tuberculosa;
Infección
tuberculosa;
Adenopatía;
Tomografía
computarizada

Resumen

Objetivos: Describir un brote escolar de tuberculosis y comparar las características con otros brotes. Proponer la ecografía mediastínica como ayuda en el diagnóstico y seguimiento.

Pacientes y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de la transmisión de la infección tuberculosa en microepidemia. Criterios de infección: Mantoux ≥ 5 mm, paciente asintomático, estudio radiológico, microbiológico y analítico normal. Criterios de enfermedad: Mantoux ≥ 5 mm y alguno de los estudios anteriores patológico. Se utilizó la ecografía mediastínica como método complementario de la radiografía de tórax (RxT). Se realizó una tomografía computarizada (TC) cuando el resultado combinado de la ecografía y la RxT no fue concluyente.

Resultados: De los 412 alumnos, 17 presentaron infección y 16 enfermedad tuberculosa. Además, 4 contactos extraescolares resultaron enfermos. Manifestaciones clínicas: un eritema nudoso, una púrpura de Schönlein-Henoch, 12 con tos y 9 con fiebre. RxT en enfermos: 3 normales, 7 no concluyentes y 10 con los siguientes hallazgos: 2 neumonías, 2 atelectasias, 2 complejos primarios y 4 pacientes exclusivamente con adenopatías. Todos los enfermos con RxT normal o indeterminada presentaron adenopatías mediastínicas visualizadas en la ecografía, excepto en 3 demostradas por TC. Aislamiento microbiológico: 6 casos (31%).

Conclusiones: El número de enfermos respecto a infectados fue superior a otros brotes. Existe una gran variabilidad en el enfoque diagnóstico de las microepidemias de tuberculosis. Resulta compleja la diferenciación entre infección y enfermedad. La clínica, analítica y la RxT son

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: crisalvarezbis@yahoo.es (C. Álvarez-Álvarez).

inespecíficas. Existen enfermos con RxT normal, ecografía patológica y aislamiento microbiológico. La ecografía mediastínica puede tener un papel importante en el diagnóstico y el seguimiento de enfermedad tuberculosa.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Outbreak;
Mediastinal
ultrasound;
Tuberculosis disease;
Tuberculosis
infection;
Lymphadenopathy;
Computed
tomography scanner

Description of tuberculosis outbreak and usefulness of mediastinal ultrasound

Abstract

Objectives: Describe a school outbreak of tuberculosis and compare the features with other outbreaks. Propose mediastinal ultrasound as an aid in its diagnosis and monitoring.

Patients and methods: Retrospective descriptive study of the transmission of tuberculosis infection in a micro-epidemic. Infection criteria: Mantoux ≥ 5 mm, asymptomatic patient, with normal radiological, microbiological and analytical studies. Disease criteria: Mantoux ≥ 5 mm and any of the above pathological studies. Mediastinal ultrasound was used as a complementary method of chest radiography (CXR). Computed tomography (CT) as the combined result of ultrasound and CXR was inconclusive.

Results: Seventeen out of 412 students were infected and 16 with tuberculosis disease. In addition, 4 out-school contacts were diagnosed of tuberculosis. Clinical manifestations: one erythema nodosum, one Henoch-Schönlein purpura, twelve with cough and fever nine. CXR results in patients: 3 normal, 7 inconclusive, and 10 with the following findings: 2 pneumonia, 2 pulmonary atelectasis, 2 primary complexes, 4 patients only with lymphadenopathy. All patients with normal or indeterminate CXR showed mediastinal lymphadenopathy visualized on ultrasound but 3 demonstrated by CT. Microbiological isolation: 6 cases (31%).

Conclusions: The number of infected patients was higher compared to other outbreaks. There is great variability in the diagnostic approach to tuberculosis micro-epidemics. It is complex to differentiate between infection and disease. The clinical, laboratory and CXR are nonspecific. There are patients with normal CXR, pathological ultrasound and microbiological isolation. Mediastinal ultrasound can play an important role in the diagnosis and management of tuberculosis disease.

© 2012 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La tuberculosis es una enfermedad infecto-contagiosa de distribución universal¹. En la actualidad, constituye un importante problema de salud pública por su asociación con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, el incremento de su incidencia en países desarrollados debido a los movimientos migratorios y la aparición de formas multirresistentes². Estas peculiaridades dificultan el control de la enfermedad, objetivo de la Organización Mundial de la Salud para el año 2015.

Mycobacterium tuberculosis (MT) es un microorganismo de crecimiento lento³ que origina sintomatología larvada y poco expresiva, sobre todo en fases iniciales⁴. Esto conlleva un retraso diagnóstico que puede favorecer la aparición de una microepidemia. Se define «brote de tuberculosis» como la aparición de uno o más casos a partir de un caso índice en menos de un año del diagnóstico primario^{5,6}.

En los últimos años, se han publicado las características de varias microepidemias de tuberculosis en colegios y guarderías de España^{5,7-10}. El ambiente escolar resulta idóneo para la transmisión de la enfermedad por la existencia de un contacto diario y continuado de un adulto bacilífero con una población especialmente susceptible.

Uno de los principales problemas que se plantea cuando se inicia el estudio de contactos en un brote es establecer la diferencia entre infección tuberculosa latente (ITL) y enfermedad tuberculosa (ET). El diagnóstico diferencial es complicado, porque los síntomas clínicos y los exámenes complementarios no suelen ser definitivos.

Aunque la radiografía de tórax (RxT) frontal y lateral es el estudio de imagen inicialmente recomendado en caso de sospecha de ET¹¹ se indica el uso de la tomografía computarizada (TC) en situaciones concretas¹²⁻¹⁴. La ecografía mediastínica también puede ayudar en el diagnóstico de tuberculosis mediante la detección de adenopatías¹⁵, aunque en la actualidad su uso no está incluido en las guías clínicas. Es una técnica que presenta claras ventajas frente a la TC: es inocua, accesible y en manos expertas puede tener una gran utilidad.

El objetivo de este estudio fue describir las características clínico-radiológicas de un brote de tuberculosis en un colegio de Cantabria y compararlo con otros brotes descritos en la literatura, así como revisar el uso realizado de la ecografía mediastínica para el diagnóstico y seguimiento.

Pacientes y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo de la transmisión de la infección tuberculosa en un brote de tuberculosis en un colegio de Cantabria entre febrero y marzo del 2011.

Los criterios empleados para el diagnóstico de los contactos fueron los incluidos en la Guía para el Tratamiento de la Tuberculosis del Ministerio de Sanidad, que coinciden con los publicados por el Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y la Sociedad Española de Neumología Pediátrica.

Paciente infectado

Mantoux (prueba de tuberculina [PT]) con induración ≥ 5 mm, paciente asintomático con estudio radiológico y analítico normal. En los niños vacunados con BCG y PT ≥ 5 mm se realizó un test de Quantiferon®-TB Gold para disminuir la interferencia de la vacuna.

Caso de enfermedad tuberculosa

PT con induración ≥ 5 mm y alguno de los siguientes criterios: síntomas compatibles, estudio de imagen alterado o aislamiento microbiológico.

Conversión tuberculínica

PT ≥ 5 mm en paciente clasificado en primer cribado como no reactor.

Caso inicial pediátrico

Niña de 5 años derivada desde Atención Primaria al Servicio de Urgencias de Pediatría, por presentar un eritema nudoso y PT de 13 mm. La RxT no resultó concluyente y en la ecografía mediastínica se detectaron adenopatías hiliares derechas, paratraqueales y en región aorto-pulmonar. Se realizó una analítica sanguínea que mostraba una velocidad de sedimentación globular (VSG) de 40 mm/h y se extrajeron serologías respiratorias. Ante estos resultados, se realiza la declaración obligatoria del caso al Servicio de Salud Pública iniciándose el protocolo de investigación de caso índice. No se diagnostican casos de ET en el entorno doméstico de la paciente.

Caso índice

Se detectó a una trabajadora de comedor del colegio, que realizaba actividades extraescolares en varias aulas, con cuadro de tos persistente de varios meses de evolución. En ese momento estaba siendo estudiada por el Servicio de Neumología de adultos. Se diagnosticó de tuberculosis pulmonar y laríngea de manera simultánea a la aparición del caso inicial pediátrico.

A las 24 h del diagnóstico del caso índice, se realiza el estudio de contactos a los 412 niños que acudían al colegio en coordinación con la Dirección General de Salud Pública y los Centros de Salud de la zona. La lectura de los 412 Mantoux se realizó a las 72 h. Se consideró que los 208 niños que acudían a comedor tenían mayor riesgo de estar infectados o

enfermos. Se programó un segundo cribado de los pacientes con PT < 5 mm a los 50 días del primero.

Los niños cuya PT fue ≥ 5 mm fueron derivados a la Consulta de Infectología pediátrica. Todos los niños que acudían a comedor y presentaron una PT < 5 mm se derivaron al pediatra del Centro de Salud para completar estudio y valorar tratamiento de la infección tuberculosa probable.

Estudio de imagen

A todos los niños con PT ≥ 5 mm se les realizó una RxT y una ecografía mediastínica por un radiólogo pediátrico experto. Se realizó una TC, con contraste por vía intravenosa cuando el resultado combinado de los estudios anteriores resultó indeterminado. La ecografía mediastínica se llevó a cabo por abordaje supra y paraesternal. Se consideraron patológicos los ganglios detectados por ecografía y/o TC, con tamaño superior a 10 mm o bien mayores de 5 mm localizados en varios compartimentos.

Estudio analítico

Se extrajo hemograma, bioquímica básica con pruebas de función hepática y VSG a todos los enfermos al inicio y al final del tratamiento.

Estudio microbiológico

Se realizaron 3 aspirados gástricos en 3 días consecutivos para baciloscopia (Ziehl-Neelsen), PCR (MT Real Time PCR, Abbott) y cultivo de MT. En 3 niños que precisaron ingreso, el estudio microbiológico se realizó a partir de muestras obtenidas en la planta de hospitalización. En el resto de los pacientes se realizó en consultas externas.

Seguimiento de pacientes

Se llevó a cabo en la Consulta de Infectología pediátrica con controles clínicos mensuales. Se solicitaron una RxT y una ecografía mediastínica a los 2 meses y al final del tratamiento.

Resultados

Primer cribado

De 412 alumnos del colegio, con edades comprendidas entre los 3 y los 11 años, 23 presentaron PT ≥ 5 mm (5,6%), de los cuales 16 acudían a comedor (69,5%). De los 7 restantes, 2 eran contactos extraescolares del caso índice. La prevalencia de la infección entre los que no iban al comedor fue del 2,4%. Ningún niño con PT ≥ 5 mm estaba vacunado con BCG.

De los 23 niños con PT ≥ 5 mm, 12 pacientes (52,1%) cumplían criterios de ET y 11 de infección. En el estudio de contactos, fuera del entorno escolar, se identificaron otros 4 niños que cumplían criterios de ET, todos del ámbito familiar del caso índice. Entre los trabajadores del centro se estudió a 12 cuidadoras y 15 profesores, con un resultado de una cuidadora y un profesor con PT ≥ 5 mm.

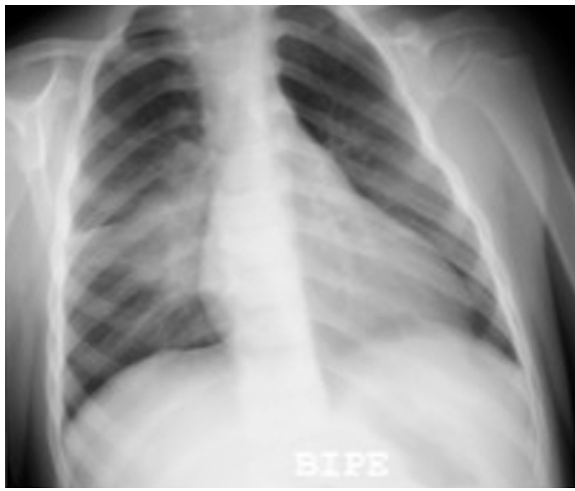


Figura 1 Condensación del segmento lateral del lóbulo medio y adenopatías hiliares derechas en paciente con enfermedad tuberculosa.

Segundo cribado

De los 389 niños estudiados, 10 presentaron viraje tuberculínico (2,57%), de los cuales 4 cumplieron criterios de ET. Además, 4 niños vacunados de BCG presentaron PT con inducción entre 5 mm y 10 mm, Quantiferon®-TB negativo y estudio radiológico normal. Entre el personal del centro, resultaron 5 monitoras de comedor, un profesor vacunado de BCG y una cuidadora vacunada considerados infectados.

Resultados finales (tabla 1)

El total de alumnos del colegio con PT ≥ 5 mm fue de 33. De ellos, 17 se clasificaron como infecciones y 16 enfermedades (3,88% de alumnos del colegio). Otros 4 enfermos del entorno extraescolar. Tres pacientes clasificados como enfermos fueron ingresados: un cuadro purpúrico para estudio y 2 cuadros febriles por afectación del estado general.

La edad media de los enfermos fue 78,1 meses (IC del 95% 45-129), la distribución por sexos fue 11 mujeres y 9 varones.

Los pacientes presentaron los siguientes síntomas clínicos: tos en 12 casos, fiebre en 9 casos, astenia en 3, 3 sudoración nocturna, una paciente con eritema nudoso y otra con una púrpura de Schönlein-Henoch.

De los 20 pacientes enfermos, el 50% presentó RxT patológica, 7 no concluyente y 3 normal (tabla 2). Los hallazgos radiológicos fueron: una neumonía, una condensación neumónico-atelectásica (fig. 1), 2 atelectasias, 2 con complejo primario de Ghon (fig. 2) y 4 exclusivamente con adenopatías. Estas se visualizaron en las siguientes localizaciones: en 2 pacientes en hilio derecho, una paciente en hilio izquierdo y en otra fueron bilaterales.

En 4 de los 7 pacientes con RxT no concluyente se confirmó la presencia de adenopatías mediante ecografía. En los 3 casos restantes se realizó una TC torácica.

Los 3 enfermos con RxT normal también presentaron adenopatías mediastínicas en la ecografía; 2 presentaron síntomas: una paciente con fiebre y tos, y otro con cuadro

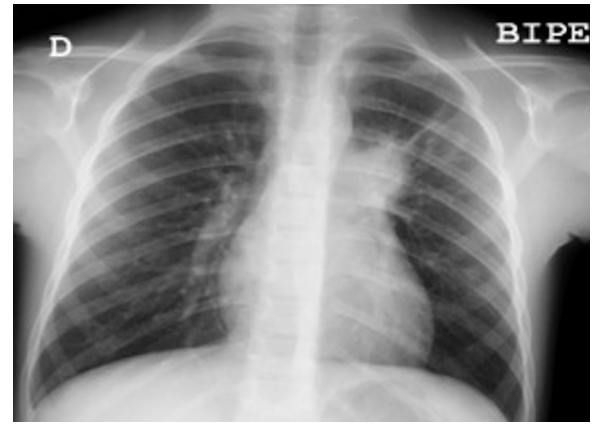


Figura 2 Complejo primario de Ghon en paciente de brote tuberculoso.

febril y astenia intensa con VSG elevada. Un tercer paciente asintomático presentó aislamiento de MT en los cultivos.

Respecto al estudio analítico, destaca una elevación de la VSG en 8 pacientes, sin otros datos de interés.

Del total de cultivos realizados, en 6 pacientes se aisló MT (31%). La baciloscopia y la PCR fueron negativas en todos los casos. Se realizó la diferenciación intraespecífica de las cepas de los cultivos de MT mediante tipificación molecular por RFLP-IS6110 y Spoligotyping. El Spoligotyping confirmó que todos los MT aislados se encontraban bajo el mismo patrón. Mediante RFLP-IS6110 se objetivó una homología del 100% entre 5 de los aislados. En el sexto caso la similitud fue superior al 85% considerando que la cepa podría haber sufrido algunas mutaciones.

En los pacientes diagnosticados de enfermedad se inició tratamiento con los 4 fármacos tuberculostáticos recomendados suspendiendo el etambutol tras confirmar la sensibilidad del caso índice. Los pacientes diagnosticados posteriormente recibieron 3 fármacos.

Todos los niños completaron 6 meses de tratamiento, excepto 2 pacientes que requirieron 9 meses. El primero presentó una reacción alérgica a pirazinamida, por lo que se administró una pauta alternativa sin este fármaco que requería 9 meses, y el segundo por reiniciar tos persistente y presentar atelectasia sin resolución.

Dos enfermos presentaron efectos secundarios leves debido a los fármacos tuberculostáticos, un paciente con exantema generalizado por pirazinamida y otro con elevación moderada de transaminasas secundaria al tratamiento con isoniazida. En ambos, se utilizaron pautas alternativas con buena tolerancia.

La evolución clínica y radiológica fue favorable. Todos los pacientes están actualmente asintomáticos y en todos se objetivó una disminución en el número y el tamaño de las adenopatías en la ecografía mediastínica. En 7 casos (35%) la ecografía fue normal al final del tratamiento. La RxT se normalizó en 18 de 20 pacientes (90%).

Discusión

La tuberculosis es una patología la que siguen existiendo controversias no resueltas. La indicación del estudio microbiológico en los pacientes únicamente infectados no está

Tabla 1 Pacientes diagnosticados de enfermedad e infección tuberculosa. Aislamientos microbiológicos del *Mycobacterium tuberculosis*

	Infecciones	Enfermedades	Aislamiento MT
Primer cribado	11	12 ^a	5
Segundo cribado	6	4	1
Total	17	16	6

MT: *Mycobacterium tuberculosis*.^a No se incluye a 4 enfermos extraescolares del ámbito familiar del caso índice.**Tabla 2** Pacientes diagnosticados de enfermedad tuberculosa en brote de tuberculosis

Rx tórax	Paciente	Ecografía mediastínica	Clínica	Cultivo MT	VSG
Patológica	Paciente 1	Gg hiliares izquierdas	Tos y febrícula	Sí	Normal
	Paciente 2	Gg en A-P y P-T izquierda	Tos ocasional	Sí	Elevada
	Paciente 3	Normal	Tos	Sí	Elevada
	Paciente 4	Normal	No	No	Normal
	Paciente 5	Gg hiliares y P-T derechas	No	No	No realizada
	Paciente 6	Gg P-T y en A-P	Tos	No	Normal
	Paciente 7	Gg hiliares derechas	Tos	No	Normal
	Paciente 8	Gg P-T derechas e hilar derecha	Fiebre y tos	Sí	Elevada
	Paciente 9	Conglomerado Gg subcarinal	Tos	No	Normal
Indeterminada	Paciente 10	3 Gg P-T derechas	Fiebre tos y astenia	No	Elevada
	Paciente 11	Indicativa de Gg hiliares izquierdas. (TC: Gg hiliares y subcarinales)	Fiebre y astenia	No	Normal
	Paciente 12	Gg hiliares y en A-P	Fiebre y vómitos	No	Normal
	Paciente 13	Normal (TC: 2 Gg P-T y Gg subcarinal)	No	No	Normal
	Paciente 14	2 Gg P-T izquierdos (TC: Gg hilio izq.)	Tos y cuadro febril	No	Normal
	Paciente 15	Gg en mediastino superior	Fiebre y tos	No	Elevada
	Paciente 16	Gg en A-P	Fiebre, tos, eritema nudoso	No	Elevada
	Paciente 17	Gg hilar derecha	Púrpura de Schönlein-Henoch	Sí	Elevada
	Paciente 18	Varias Gg en mediastino superior	No	Sí	Normal
Normal	Paciente 19	Gg A-P e hilio izquierdo	Fiebre y tos	No	Normal
	Paciente 20	Gg hilar izquierda	Síndrome febril y astenia	No	Elevada

A-P: región aorto-pulmonar; Gg: adenopatía; MT: *Mycobacterium tuberculosis*; P-T: paratraqueal; TC: tomografía computarizada; VSG: velocidad de sedimentación globular.

especificada y en algunas situaciones resulta difícil establecer la diferencia entre infección y enfermedad. La dificultad es aún mayor en el estudio de brotes, donde muchos contactos están asintomáticos o presentan síntomas inespecíficos y los enfermos se detectan en estadios precoces de la enfermedad⁴. Los interferón gamma release assays, utilizados cada vez con mayor frecuencia en los últimos años, no discriminan entre ambas situaciones¹⁶.

El aislamiento de MT en distintos fluidos orgánicos constituye clásicamente el *gold standard* en el diagnóstico de enfermedad. Sin embargo, en niños solo se consigue aislar en el 30-40% de los casos¹¹, por lo que es necesario realizar otras exploraciones complementarias.

La RxT es el estudio radiológico inicial recomendado para establecer el diagnóstico de ET pero es difícil de interpretar y dependiente del observador. Además, existen pacientes enfermos con RxT normal o inespecífica, algunos de ellos con cultivo positivo. Cuando la RxT no es concluyente o es normal pero el paciente presenta síntomas clínicos, está indicada la realización de una TC torácica¹². La detección de adenopatías mediante esta técnica puede, en ambas situaciones, confirmar el diagnóstico de ET. Sin embargo, la guía del Ministerio de Sanidad establece que no se debe realizar TC de manera sistemática, puesto que las adenopatías están presentes en el 50% de los niños tras la infección primaria e involucionan espontáneamente en la mayoría de los

pacientes. En estos casos, el tratamiento con isoniazida sería suficiente aun cuando se sabe que en alguna ocasión, puede aislarse el MT¹⁷. Esta conclusión cuestiona que el *gold standard* en el diagnóstico de la enfermedad sea el aislamiento del bacilo.

La guía de la SEIP considera la presencia de adenopatías en la RxT como ET¹⁸ pero los pacientes con ITL pueden presentar ganglios en TC, lo cual constituye otro motivo de controversia^{19,20}.

Existen series publicadas donde también se ha utilizado la ecografía mediastínica como herramienta diagnóstica para la detección de adenopatías en los casos de tuberculosis^{15,20}. Aunque no es un método idóneo para el estudio de las alteraciones pulmonares, aporta información complementaria respecto a la existencia de derrame pleural, adenopatías calcificadas o áreas de caseificación ganglionar que pueden darle especificidad al diagnóstico^{14,20}. La ecografía muestra muy bien el mediastino²¹, especialmente las regiones supraaórtica y aortopulmonar en el compartimento medio. En la actualidad, su uso no está incluido en las guías clínicas, aunque presenta claras ventajas frente a la TC: no se somete a radiación ionizante al paciente, es más accesible, no precisa sedación ni inyección de contraste intravenoso y su coste es mucho menor. Sin embargo, presenta también algunas limitaciones como la dificultad para el acceso a las áreas hiliares y, en ocasiones, a la región subcarinal.

El tamaño de las adenopatías consideradas patológicas no está totalmente estandarizado, aunque la mayoría de los autores consideran como tales a aquellas de tamaño superior a 1 cm detectadas por ecografía o TC. En este caso, se consideraron también patológicas aquellas mayores de 0,5 cm localizadas en varios compartimentos^{12,20}, pero este criterio no se encuentra tan claramente establecido, pudiendo constituir motivo de controversia.

En un estudio realizado por Bosch-Marcet et al.¹⁵, se concluye que la ecografía podría resultar útil en el diagnóstico de tuberculosis para detectar adenopatías, presentando una concordancia con la TC del 83%. En este brote, destaca la utilidad del estudio ecográfico en 2 niñas con RxT indeterminada y ecografía patológica que asociaron eritema nudoso y púrpura de Schönlein Henoch^{22,23}, la última con aislamiento microbiológico. Otro paciente asintomático, con RxT normal, presentó una ecografía patológica, resultando el cultivo posteriormente positivo (tabla 2).

Sin embargo, en 2 niños de nuestra serie la RxT fue patológica, siendo la ecografía normal (tabla 2), lo que pudo ser debido a la dificultad para visualizar por ultrasonografía las zonas hiliares y subcarinal. En otros 2 pacientes, se objetivó una discordancia entre la ecografía y la TC. En uno de ellos, la localización de las adenopatías fue distinta utilizando ambas técnicas. El segundo presentó una TC patológica con ecografía normal, probablemente por las limitaciones mencionadas de la ecografía. Sería útil considerar la RxT y la ecografía como métodos diagnósticos complementarios, ya que cada uno de ellos proporciona una mejor valoración de distintas estructuras, y poder reservar el uso de la TC cuando persistan dudas.

Todos los pacientes de esta serie con RxT normal pero sintomatología y/o aislamiento microbiológico presentaron adenopatías por ultrasonografía. En 3 casos el estudio ecográfico no fue concluyente. La TC se realizó solo en 3 pacientes, por lo que no fue posible

comparar sus resultados con la ecografía. Se deben planear estudios prospectivos controlados para poder valorar el papel de la ecografía mediastínica en el diagnóstico de ET y objetivar el grado de concordancia con la TC.

Si comparamos con otros brotes escolares publicados^{5,7-10}, el número absoluto de pacientes con PT ≥ 5 mm fue superior en esta microepidemia. Esto pudo deberse a que se incluyó a todos los alumnos del colegio, puesto que el caso índice realizaba actividades en varias aulas, no pudiendo limitar los contactos de riesgo exclusivamente a los niños que acudían al comedor. La tasa de enfermos es también superior a algunas series, lo que podría ser debido a la elevada capacidad infectante de la cepa o a los criterios de clasificación basados en datos clínicos, en ocasiones inespecíficos, pero apoyados por datos ecográficos. Se estudió de manera retrospectiva si el uso de la ecografía, en lugar de la TC en los casos con RxT indeterminada, podría haber influido en que el número de enfermos frente a infectados fuese superior a algunas series. Se comprobó que con el uso de la ecografía se realizaron menos TC pero no se pudo determinar si el número de enfermos hubiese sido el mismo, ya que no se realizó TC a todos los pacientes, lo que constituye una limitación del estudio.

Destaca la variabilidad entre brotes respecto a la población seleccionada para realizar el análisis microbiológico, desde todos los pacientes con PT ≥ 5 mm en un brote⁷ hasta exclusivamente los enfermos^{5,8,9}. La recogida de muestras se llevó a cabo, en una de las microepidemias, mediante esputo inducido⁹. En el resto se realizó por aspirado gástrico. También existieron diferencias en el lugar de realización de la prueba. En uno de los brotes¹⁰ se llevó a cabo en la planta de hospitalización en todos los enfermos. En el resto, se realizó en consultas externas.

El porcentaje de aislamiento microbiológico obtenido en esta microepidemia (31%) se encuentra dentro de los límites recogidos en las guías clínicas (30-40%). En algunos brotes publicados, se objetiva un porcentaje de aislamiento superior, lo cual podría indicar que, en la clasificación de los enfermos, se utilizaron criterios muy específicos pero poco sensibles; esto podría haber derivado en un infradiagnóstico de casos de enfermedad. La PCR fue negativa en todos los pacientes; este resultado difiere del obtenido en algunos estudios donde su sensibilidad es igual o superior al cultivo²⁴.

El retraso en el diagnóstico del adulto es la principal causa de las microepidemias. Es imprescindible descartar ET en casos de tos persistente, astenia o pérdida de peso inexplicada. Se continúa insistiendo en la necesidad de realizar controles de salud periódicos en personal que trabaja en colectivos cerrados, especialmente con niños.

Es necesaria una vigilancia activa y estrecha de la ET, así como conseguir una prueba diagnóstica más específica que logre establecer la diferencia entre ITL y ET. La ecografía mediastínica realizada por un radiólogo experto podría desempeñar un papel importante en el diagnóstico²⁵, disminuyendo el uso de la TC y, por tanto, sus efectos adversos. Sin embargo, se deben realizar más estudios que determinen la sensibilidad y la especificidad de la ecografía en el diagnóstico de tuberculosis. Es recomendable la elaboración de protocolos clínicos de actuación en los casos de brotes de tuberculosis que disminuyan la variabilidad en el enfoque diagnóstico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Dr Luis Martínez por la colaboración prestada para la elaboración de este artículo.

Bibliografía

1. Treatment of tuberculosis. American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America MMWR. 2003;52:1-77.
2. Mellado Peña MJ, Baquero-Artigao F, Moreno Pérez D. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre la tuberculosis resistente a fármacos. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:447-58.
3. Altet Gómez MN, De Souza Galvao ML, Milá Augé C. Infecciones por micobacterias. En: Cobos N, Pérez-Yarza EG, editores. Tratado de neumología infantil. 2.^a ed Madrid: Ediciones Ergon; 2009. p. 480-508.
4. Grupo de Trabajo de tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar y formas complicadas de tuberculosis pulmonar. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69:271-8.
5. Tagarro A, Jiménez S, Sánchez A, Arroyo A, Aracil J, Cañete A. Brote de tuberculosis en un colegio de primaria: descripción y consideraciones sobre el valor del jugo gástrico en el manejo de microepidemias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:90-5.
6. Centro Nacional de Epidemiología. Protocolos de enfermedades de declaración obligatoria. 2.^a ed. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2000.
7. Bernaola Iturbe E, Berricarte Gurrea A, Urtiaga Domínguez M, Hernández Lagunas T, Torroba Álvarez L. Brote epidémico de tuberculosis. *An Esp Pediatr*. 2001;55:25-9.
8. Sánchez Marenco A, Borja Pérez C, Rubio Luengo MA, Peinado Garrido A, Sola Fernández C, Castillo Megías MC. Brote epidémico de tuberculosis en un colegio de Granada. *An Pediatr (Barc)*. 2003;58:432-7.
9. Penín Antón M, Gómez Carrasco JA, López Lois G, Merino Villeneuve I, Leal Beckouche M, García de Frías E. Brote de tuberculosis en una escuela. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:18-21.
10. Sarrao Torres R, Macipe Costa R, Juan Martín F, Lezcano Carreras MA, Buthelien Moreno M, Marín Bravo MC, et al. Brote epidémico de tuberculosis en una guardería de Zaragoza. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65:219-24.
11. Grupo de trabajo de Tuberculosis de la sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Documento de consenso sobre el tratamiento de la exposición a tuberculosis y de la infección tuberculosa latente. *An Pediatr (Barc)*. 2006;264:59-65.
12. Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Altet Gómez N, Baquero-Artigao F, Escribano Montaner A, Gómez-Pastrana Durán D, et al. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP). *An Pediatr (Barc)*. 2010;73:e1-143-4-143.
13. Gómez-Pastrana D, Carceller-Blanchard A. ¿Debe realizarse una tomografía computarizada torácica a los niños con infección tuberculosa sin enfermedad aparente? *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:585-93.
14. Andronikou S, Joseph E, Lucas S, Brachmeyer S, Du Toit G, Zar H. CT scanning for the detection of tuberculous mediastinal and hilar lymphadenopathy in children. *Pediatr Radiol*. 2004;34:232-6.
15. Bosch-Marcet J, Serres Créixams X, Zuasnarab-Cotro A, Codina-Puig X, Catala-Puigbo JL. Comparison of ultrasound with plain radiography and CT for the detection of mediastinal lymphadenopathy in children with tuberculosis. *Pediatr Radiol*. 2004;34:895-900.
16. Lighter J, Rigaud M, Eduardo R, Peng CH, Pollack H. Latent tuberculosis diagnosis in children by using the Quantiferon-TB Gold in-Tube Test. *Pediatrics*. 2009;123:30-7.
17. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la tuberculosis. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N.º 2007/26.
18. Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66:597-602.
19. Delacourt C, Mani TM, Bonnerot V, De Blic J, Sayeg N, Lallemand D, et al. Computed tomography with normal chest radiograph in tuberculous infection. *Arch Dis Childhood*. 1993;69:430-2.
20. Cortina Orts H. Tuberculosis pulmonar en fase inicial. Criterios de imagen. En: De la clínica a la imagen en Pediatría. Madrid: Ediciones Panamericana; 2010, 90-96.
21. Serres X. Ecografía mediastínica en la tuberculosis infantil. *Pediatr Catalana*. 1997;57:373-6.
22. Álvarez Álvarez C, Cabero Pérez MJ, Guerra Díez L. Púrpura de Schönlein-Henoch como primera manifestación de enfermedad tuberculosa. *An Pediatr (Barc)*. 2012;76:370-1.
23. Kitamura H, Shimizu K, Takeda H, Tai H, Ito Y, Fukunaga M. A case of Henoch-Schönlein purpura nephritis in pulmonary tuberculosis. *Am J Med Sci*. 2007;333:117-21.
24. Gómez-Pastrana D. Tuberculosis in children. Is PCR the diagnostic solution? *Clin Microbiol Infect*. 2002;8:541-4.
25. Bosch-Marcet J, Serres-Creixamas X, Borrás-Pérez V, Coll-Sibina MT, Guitet-Julia M, Coll-Rosell E. Value of sonography for follow-up of mediastinal lymphadenopathy in children with tuberculosis. *J Clin Ultrasound*. 2007;35:118-24.

Álvarez-Álvarez C, Cabero Pérez MJ, de la Rubia Fernández L, Guerra Díez L. Neumotórax recidivante como forma de presentación de una tuberculosis pulmonar postprimaria. Acta Pediatr Esp. 2014; 72(2): e56-e63.
Disponible en: <http://www.actapediatrica.com/index.php/secciones/notas-clinicas/940-neumotorax-recidivante-como-forma-de-presentacion-de-tuberculosis-pulmonar-postprimaria#.V4zF909f19A>

Álvarez-Álvarez C, Cabero Pérez MJ, Guerra Díez L. Púrpura de Schönlein-Henoch como primera manifestación de enfermedad tuberculosa. An Pediatr. 2012;76:370-1
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.01.018>