

TUBERCULOSIS INFANTIL
Guías basadas en Medicina de la Evidencia 2003

Guía No 4

Autor: Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica

Primera Edición

Prohibida la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio, sin la autorización escrita del autor.

Impreso en Medellín, Colombia

Julio de 2003

5.000 ejemplares

Artes & Rayados Litografía

**Asociación Colombiana
de Neumología Pediátrica (ACNP)**

Junta Directiva del período 2003-2005

Presidente: William Parra Cardeño

Vicepresidente: Ricardo Posada Saldarriaga

Secretaria: Bertha Inés Agudelo Vega

Tesorera: Silvia Isaza Restrepo

Vocales: María Esther Ariza Carvajal

Gustavo Ordóñez Arana

Iván Stand Niño

Comité Nacional para la Guía de tratamiento de Tuberculosis infantil

COORDINADOR: Jurg Niederbacher Velásquez¹.

Miembros:

Marcela Calle Páez²

Jairo Bedoya Giraldo³

Jaime Morales de León⁴,

¹ Neumólogo Pediatra, Bucaramanga.

² Neumóloga Pediatra, Bogotá.

³ Neumólogo Pediatra, Pereira.

⁴ Neumólogo Pediatra, Cartagena.

I. OBJETIVOS

Con el creciente número de casos de tuberculosis tanto en adultos como en niños, el advenimiento del sida con la consecuente aparición de resistencia, ésta última aumentada por los casos de abandono del tratamiento ya sea por falta de medicamentos como de adherencia al mismo, las dificultades diagnósticas por carencia de medios unas veces y otras porque los exámenes diagnósticos no tienen un rendimiento óptimo especialmente en la infancia, han convertido al diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños en un problema médico y social de mucha relevancia en nuestro país. El objetivo de presentar una guía de práctica clínica sobre este tema es brindarle a la comunidad médica una revisión muy completa de la literatura, que permita definir las conductas estándares o lo mínimo que se debe hacer para considerar un cuidado aceptable del paciente pediátrico. Esta guía es pionera en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil en nuestro país.

La presente guía tiene además como objetivo, ser un respaldo y no una camisa de fuerza para los médicos, pues pretendemos con ella proveer evidencia sólida respecto a los riesgos, beneficios o consecuencias que puede generar la toma de una decisión en pacientes con tuberculosis. Como lo propone el Ministerio Nacional de Salud en sus normas técnicas (2), se busca un manejo integral del niño con tuberculosis pulmonar, asegurando la oportunidad, la eficiencia y la calidad de la atención.

Se ha tenido especial cuidado en evitar que esta guía llegue a validar una conducta no ética.

II. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica de la literatura mundial disponible, por medio de MEDLINE y COCHRANE. Además se incluyeron artículos conocidos previamente por los neumólogos pediatras que participaron en la realización de esta guía. En total se analizaron alrededor de 130 artículos, a los cuales se clasificó de acuerdo a los lineamientos estipulados para diseño de guías de práctica clínica basadas en la evidencia médica (1) y que generaron los diferentes grados de recomendación, según se puede ver en las tablas 1 y 2.

Tabla 1. Niveles de evidencia

NIVEL	TIPO DE EVIDENCIA
I	Al menos un experimento aleatorizado o un metaanálisis de alta calidad.
II	Al menos un experimento aleatorizado o un metaanálisis de alta calidad, pero con gran probabilidad de resultados falsos o falsos negativos
III	Estudios experimentales no aleatorizados, pero adecuados en otros aspectos Estudios observacionales (cohortes concurrentes o casos y controles), ojalá múltiples y de diversos centros. Estudios con controles históricos (antes y después), múltiples series de tiempo, serie de casos.
IV	Opinión de autoridades respetadas, basada en experiencia clínica no cuantificada, en informes de grupos de expertos o en ambos.

Tabla 2. Grados de recomendación

GRADO	DESCRIPCIÓN
A	Hay buena evidencia (nivel I) que apoya incluir la intervención o la prueba en el cuidado de los pacientes.
B	Hay evidencia regular (niveles II a III.2 inclusive) que apoya incluir la intervención o la prueba en cuidado de los pacientes.
C	Hay evidencia pobre (niveles III.3 y IV) para emitir una recomendación.
D	Hay evidencia regular (niveles II y III.2 inclusive) que apoya no incluir la intervención o la prueba en el cuidado de los pacientes.
E	Hay evidencia buena (nivel I) que apoya no incluir la intervención o la prueba en el cuidado de los pacientes.

Algunas de las medidas de manejo y recomendaciones no cuentan con un nivel de evidencia soportado en estudios clínicos, lo cual también es expresado dentro de la presente guía.

III. DEFINICIÓN

La tuberculosis es la enfermedad infectocontagiosa crónica y multisistémica más frecuente en el mundo, que principalmente compromete el pulmón, ocasionada por el *Mycobacterium tuberculosis*.

IV. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en niños en los países en vías de desarrollo. Está directamente relacionada con la prevalencia de la enfermedad en adultos y es un buen índice de transmisión reciente del bacilo tuberculoso en una comunidad. La magnitud global de la enfermedad tuberculosa en niños está probablemente subvalorada, debido en gran parte, a la falta de un diagnóstico definitivo y preciso en la mayoría de los casos. Los tratamientos de la tuberculosis en niños han sido extrapolados de los esquemas de adultos, con pocos estudios previos sobre eficacia y toxicidad medicamentosa (3).

La tuberculosis en la actualidad es considerada un problema de salud pública en el país, donde su recrudecimiento se ha relacionado con factores como el incremento de la pobreza, el crecimiento de poblaciones marginales, el aumento de migraciones, la epidemia del VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), el debilitamiento de los programas de control y la pobre educación de los pacientes.

En nuestro país, a pesar del subregistro, esta enfermedad ha mostrado un leve incremento, y también es preocupante el aumento de formas extrapulmonares. Adicionalmente el cambio en las políticas de salud ha generado dificultades en la promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de este mal (se descentralizó de manera desfavorable el control de la enfermedad, no hay tuberculina para la aplicación por el método de Mantoux desde hace varios años en el país, la consecución del tratamiento en términos generales es difícil, el apoyo diagnóstico ha decaído, etc.).

Por las anteriores razones es primordial el desarrollo de una guía racional de estudio y manejo de la tuberculosis infantil, procurando sujetarse a la mejor evidencia existente en el momento, pero que sea práctica y aplicable en nuestro medio.

V. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Estudios acerca de la carga de la enfermedad confirman que la tuberculosis permanece dentro de las diez primeras causas de muerte en el mundo. Durante 1999 se presentaron en el mundo 8.4 millones de casos nuevos de tuberculosis (4). Un estudio de la OMS (Organización Mundial de la Salud) reportó 3.6 millones de muertes por año (5). Entre el 20% y el 45% de la población mundial está infectada con el bacilo de la tuberculosis y cerca del 90% de casos nuevos aparecen en países en vías de desarrollo. (5).

En Colombia se tenía un riesgo de infección de 1-2% para finales de los 90s, éste disminuyó en una proporción de 1-5%, al igual que en otros países en vías de desarrollo, pero muy por debajo de un descenso del 10 - 14% en los países desarrollados (4). Aunque es difícil medir ese riesgo de infección en Colombia, dadas las altas coberturas de vacunación con BCG, se calcula un riesgo anual menor del 0.5%, lo que aparentemente clasifica al país como área de baja transmisión de la infección tuberculosa.

En nuestro país se aprecia un descenso lento de la incidencia a partir de 1970, cuando la tasa era de 58.6 casos por 100.000 habitantes, hasta 1997 cuando la tasa fue de 21.5; en los años 1998, 1999 y 2000 se empezaron a observar aumentos leves con tasas de 22.5, 26.4 y 27.7/100000 habitantes respectivamente. Para el año 2001 (incluyendo reportes del 98% de las notificaciones de los departamentos) la tasa de incidencia de tuberculosis fue de 26.2 por 100.000 habitantes (6). El número absoluto de casos fue de 12.522 en 1970, de 11.593 en el 2000 y 11.292 en el 2001. La aparente tendencia hacia el descenso observada en la mayor parte de los años, se debe, en gran parte, a una pobre búsqueda de sintomáticos respiratorios, con la consecuente disminución de número de casos diagnosticados (2).

La tasa global de mortalidad por tuberculosis en Colombia es de 3.4 / 100000 habitantes para 1999.

La OMS estima que 1,3 millones de niños en el mundo, desarrollan la enfermedad tuberculosa cada año, siendo esta entidad la responsable de la muerte de 450.000 niños en el mismo período. En Estados Unidos la incidencia en menores de 15 años aumentó mucho más que en la población general, con un promedio del 33% entre 1985 y 1994; allí la mayor proporción de casos en niños ocurrió en menores de 2 años, con tasas superiores al doble, al compararlas con las tasas de mayores. En el sur oeste de África la tasa de tuberculosis en menores de cinco años fue 3.5 veces más que en adultos (7). En Colombia, en el año 2000, los menores de 15 años correspondieron al 6.2% de los tuberculosos del país (6).

Quizá el mayor impacto sobre estas cifras desconsoladoras de la tuberculosis infantil, en la mayoría de los países, se podría obtener mediante la implementación de la Estrategia DOTS (Direct Observed Treatment Strategy), en español TAES (Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado) propuesta por la OMS (8).

VI. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA TUBERCULOSIS EN EL NIÑO

La historia clínica, el contacto con un caso fuente, la prueba de tuberculina y la radiología son la base para sospechar tuberculosis en los niños. El diagnóstico se confirma mediante la comprobación bacteriológica de la existencia de *M. tuberculosis*. En aquellos niños, en quienes no se confirma la presencia del bacilo (criterio bacteriológico), el diagnóstico se establece usando una combinación de criterios como son el clínico, el radiológico, el tuberculínico, el epidemiológico y el histopatológico, y en algunos casos el criterio broncoscópico y la respuesta terapéutica. (9). Analizados en una forma sistemática y coherente llevan al correcto diagnóstico. Sin embargo a pesar del amplio uso de estos criterios su sensibilidad y especificidad son desconocidos (10,11).

6.1 CRITERIO CLÍNICO

Se considera sintomático respiratorio al menor de 15 años cuando presenta tos o signología bronquial de más de dos semanas de evolución (9,11). Más de un 50% de los niños que tienen tuberculosis pulmonar de moderada a severa son asintomáticos al momento del diagnóstico. Los lactantes manifiestan sintomatología con más frecuencia que los niños mayores de un año. Los preescolares pueden presentarse con falla para crecer o fiebre prolongada, o intermitente. Tabla 3.

Tabla 3. Tuberculosis Infantil: presentación clínica al tiempo del diagnóstico

Grupo De Pacientes	Signos y Síntomas al tiempo del Diagnóstico %	Signos y Síntomas
Lactantes	80	Tos; fiebre o fiebre de origen desconocido. Hiporexia
Niños 1 año o más	50	Hallazgos focales al auscultar el pulmón. Diarrea, vómito, linfadenopatía, linfadenitis; Convulsiones u otros signos de meningitis

Los síntomas clínicos más frecuentemente encontrados en la tuberculosis pulmonar primaria se enuncian en la tabla 4. (5, 9, 10-13).

Tabla 4. Síntomas clínicos en lactantes con tuberculosis pulmonar

	Smith (5)	Schaaf (9)	Starke (10)	Inselman (13)	Vallejo y cols. (12)
Tos	79 %		+	+	79 %
Fiebre	64 %		+	+	64 %
Hiporexia	43 %			+	43 %
Crépitos – Sibil	38 %	30 – 36 %		+	+
Diarrea-vómito	17 %			+	
RR disminuido	15 %				
Pérdida peso	15 %		+	+	
Convulsiones	11 %				
Linfadenopatía		23 %			
Hepatomegalia		36 %		+	
Esplenomeg		13 %		+	
Roncus		70 %			
Falla crecim			+		
Dolor abdomin				+	
Dolor articular				+	
Letargia				+	

La mayoría de los casos de tuberculosis en los niños asintomáticos son hallados al realizar estudio de contactos.

Schaaf y colaboradores, en un estudio de 258 niños sintomáticos respiratorios, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en las manifestaciones clínicas, entre aquellos que tenían tuberculosis y los que no la tenían (nivel de evidencia III) (9).

En una evaluación reciente de los criterios propuestos por la OMS para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar en niños, el 31% de los casos probados de tuberculosis, no pudieron ser clasificados como tales, partiendo del cuadro

clínico; lo que comprueba que las manifestaciones clínicas son inespecíficas en el diagnóstico de la tuberculosis infantil.

La sensibilidad y la especificidad de las manifestaciones clínicas son, de hecho, extremadamente débiles y conducen a un diagnóstico demasiado frecuente o bien a pasarlo por alto (15).

6.2 CRITERIO TUBERCULINICO

La tuberculina es un preparado extraído de un cultivo de *Mycobacterium tuberculosis*, que para su obtención requiere de varios pasos.

El test de Mantoux es el método estándar para la aplicación de la prueba de la tuberculina: PPD RT 23 con Tween 80, una dosis de 2 U que equivale a 0,1 cc por vía intradérmica formando una pápula de 5 mm de diámetro aplicada con una aguja calibre 26 gauge en la parte externa del tercio medio del antebrazo izquierdo. (16)

En nuestro país se usó hasta 1999.

La lectura debe hacerse a las 48-72 horas por una persona entrenada. Se interpreta la induración en mm y no el eritema (5,10,17-19).

Es considerada la prueba más importante a nivel mundial para diagnosticar la infección tuberculosa en pediatría y ayuda a orientar el diagnóstico de la enfermedad tuberculosa en vacunados y no vacunados con BCG (Bacilo de Calmette - Guerin)

Las pruebas de punción múltiple no son recomendadas para fines diagnósticos por las siguientes razones:

- La dosis exacta de antígeno de tuberculina aplicada no está estandarizada.
- Se puede presentar fenómeno booster (cuando el test de multipunción es considerado positivo debe ser refrendado con un test de Mantoux).
- Tienen una sensibilidad del 68 al 97%, una especificidad del 40 al 90%, y un valor predictivo positivo del 8%, cuando se correlacionan con el test de Mantoux de 10 o más mm.
- Hay mayor posibilidad de falsos positivos y negativos.
- Una induración de 2 mm o más es considerada positiva.

En conclusión no se recomienda la prueba de punción múltiple porque carece de sensibilidad y especificidad adecuada. (Nivel de evidencia IV, recomendación C) (5, 20 – 22).

INDICACIONES DE APLICACIÓN DE TUBERCULINA

- De manera inmediata:
Investigación de contactos.
Niños con hallazgos clínicos o radiográficos que sugieran tuberculosis.
- Test anual de tuberculina:
Niños con HIV (virus de la inmunodeficiencia humana)
Adolescentes en prisión (larga estancia).
- No se recomienda hacer test rutinarios de PPD (derivado proteico purificado) a la población pediátrica general.

La sensibilidad de la tuberculina en pacientes inmunocompetentes para enfermedad tuberculosa se acerca al 100%.

Aunque la mayor parte de los artículos de revisión hablan de una sensibilidad de la tuberculina para diagnosticar la enfermedad cercana al 100%, hay varias series de casos que solamente refieren sensibilidad cercana o inferior al 50%. Nivel de evidencia III (9,12,22). Sin embargo hay que considerar que hay un gran porcentaje de falsos positivos y negativos (16,18).

La utilidad de la tuberculina depende de la prevalencia de la infección con Mycobacterium tuberculosis y de la prevalencia relativa de reacciones cruzadas con micobacterias no tuberculosas, además depende de los criterios usados para definir la positividad del test de tuberculina (5,10,15mm), en comunidades con baja prevalencia de tuberculosis (18).

En conclusión la sensibilidad de la tuberculina es muy variable, pero si es positiva, apoya al diagnóstico en pacientes con sospecha de infección tuberculosa; si el resultado es negativo, no descarta la presencia de infección tuberculosa.

Las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría (AAP), Centro para el Control de Enfermedades y su Prevención, de Atlanta, Georgia (CDC) y la Asociación Americana de Tórax (ATS) para interpretación de la PPD son las siguientes: (Grado de recomendación C) (23)

Grupo 1: Se debe interpretar como positiva una reacción de induración de 5 a 9 mm en los siguientes casos:

- a. Contactos positivos.
- b. Pacientes con sospecha de tener enfermedad tuberculosa clínica y/o radiográfica.
- c. Pacientes con infección por VIH y otras condiciones de inmunosupresión.

Grupo 2: Se debe interpretar como positiva una reacción de induración mayor de 10 mm o más en los siguientes casos:

I. Por el alto riesgo de desarrollar enfermedad diseminada:

- Niños menores de 4 años.
- Con otros factores médicos de riesgo: diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, desnutrición.

II. Niños con alta exposición ambiental al bacilo:

- a. Niños nacidos en países de alta prevalencia.
- b. Residentes en instituciones (albergues, orfanatos).
- c. Personas con estrato socioeconómico bajo o hacinamiento.
- d. Expuesto a adultos VIH positivo.
- e. Marginados socialmente (indigentes y desplazados).
- f. Consumidores de drogas o usuarios por vía parenteral.
- g. Personal con grave exposición laboral al contagio tuberculoso: médicos y personal sanitario, personal de hospitales, prisiones, policía, etc.
- h. Pacientes con otros factores médicos de riesgo (Diabetes, leucosis, linfomas, desnutrición grave, etc.).

Grupo 3: Se debe interpretar como positiva una reacción de induración mayor de 15 mm en los siguientes casos:

Niño mayor de 4 años sin ningún factor de riesgo.

Sin embargo en nuestro medio es probable que sólo las dos primeras categorías sean las de tener en cuenta y no todos los ítems, pues estamos en un país de alta endemicidad de la enfermedad, deficiente detección de casos fuente y mal control de la enfermedad.

Se describe que la especificidad del test tuberculínico es cerca del 99% en una población no sensibilizada por otras micobacterias o por la BCG, y disminuye al 95% en poblaciones en donde la reactividad cruzada con otras micobacterias es usual. El valor predictivo positivo de la PPD está influido por la prevalencia de la infección tuberculosa en una población dada (3,5,23)

NUESTRA RECOMENDACIÓN SOBRE LA INTERPRETACIÓN DE LA PPD, BASADOS EN LO ANTERIOR SERÍA LA SIGUIENTE:

Independientemente de la aplicación de BCG previa o no se interpretaría así:

1. Grupo 1: Se debe interpretar como positiva una reacción de induración igual o mayor de 5 mm en los siguientes casos:
 - a. Contactos positivos.
 - b. Sospecha clínica o radiológica.
 - c. Pacientes con infección por VIH u otra inmunosupresión.
2. **Grupo 2:** Se debe interpretar en nuestro país como positiva una reacción de induración mayor de 10 mm en niños que no cumplan con la categoría 1.

El fenómeno booster se presenta en pacientes que fueron infectados previamente por cualquier micobacteria, que han perdido respuesta inmune con el paso del tiempo, y que al colocarles repetidamente el test de tuberculina positivizan el resultado aún un año después del anterior test. En niños la frecuencia del fenómeno booster es menor (16,18,24).

Los test repetidos a personas no infectadas no lo sensibilizan a la tuberculina.

6.3 CRITERIO EPIDEMIOLOGICO

Se considera criterio epidemiológico positivo cuando un enfermo tuberculoso ha tenido contacto cercano con el niño. La duración de la exposición también influye en la probabilidad de transmisión, contactos casuales cortos no son suficientes para infectar. Sin embargo los contactos con los convivientes son la fuente usual. La mayoría de los expertos creen necesario al menos cuatro a ocho horas de contacto para la transmisión. El tipo de enfermedad tuberculosa (por ejemplo pulmonar o laríngea) también pueden infectar con más probabilidad debido a que son más bacilíferos.

Siempre se debe buscar el caso fuente y especialmente si hay tosedores conviviendo con el niño. Nivel de evidencia IV, recomendación C . (5,25)

6.4 CRITERIO RADIOLÓGICO

Se recomienda practicar radiografía de tórax a todos los niños que tengan una tuberculina positiva o que sean sintomáticos respiratorios. Debe incluir proyección frontal y lateral para identificar infiltrados y adenopatías (26).

Los estudios han mostrado igual riesgo de compromiso de todos los lóbulos. El hallazgo característico de tuberculosis pulmonar primaria consiste en la presencia

de linfadenopatías hiliares o paratraqueales con infiltrados pulmonares. La presencia de adenopatías hiliares sin infiltrados, es común en los niños y puede apreciarse mejor en la proyección lateral. Es el signo más frecuentemente encontrado en los diferentes estudios que alcanzan cifras hasta del 79 y 90%. Leung y cols. (27) estudiaron 191 radiografías de niños con tuberculosis y encontraron adenomegalias en el 92% de los casos. Smuts encontró en un estudio sobre 449 niños con tuberculosis, que la proyección lateral permitía ver adenopatías en un 12 % de niños sintomáticos y en un 9% de niños asintomáticos, que no habían sido notadas en la proyección frontal. (28)

La compresión de un bronquio por una adenomegalia puede resultar en atelectasia (hallazgo más frecuente) o en enfisema segmentario. La segunda lesión más frecuentemente encontrada corresponde a lesiones parenquimatosas que alcanzan frecuencias del 70-72%. La tuberculosis miliar se caracteriza por la presencia de infiltrados difusos micronodulares que miden de uno a dos mm de diámetro, aunque pueden variar de 1 a 6 mm. Un patrón miliar indica diseminación, la cual a menudo incluye meningitis. El derrame pleural puede acompañar al compromiso pulmonar. Las lesiones cavitarias apicales, características de formas post-primarias del adulto pueden ser vistas en adolescentes (más frecuentemente en mujeres). También pueden apreciarse en niños pequeños con enfermedad severa. Otras imágenes que pueden observarse en radiografías de tórax de niños con tuberculosis son infiltrados alveolares y francas imágenes de consolidación; también las calcificaciones.

Todas las lesiones anteriormente descritas se pueden agrupar en diez patrones radiológicos: intersticial, consolidación alveolar, confluyente, colapso, cavitación, enfisema, bronquiectasias, efusión pleural, calcificación, linfadenopatía (29).

La tomografía axial computarizada (TAC) ha sido utilizada para encontrar o confirmar linfadenopatía o lesiones parenquimatosas, cuando las radiografías de tórax no son concluyentes, para evaluar lesiones inusuales como imágenes sugestivas de masas o enfermedad diseminada, para detectar o evaluar complicaciones bronquiales y pleurales o para evaluar el empeoramiento o la resolución incompleta de la enfermedad a pesar de tratamiento.

Los hallazgos característicos en la tomografía computarizada son nódulos agrandados con atenuación central y bordes realzados.

La atenuación central representa necrosis de caseificación y los bordes realzados representan zonas hipervasculares e inflamadas. Kim WS y cols. (30) encontraron linfadenopatía hilar y mediastinal en el 83% de 41 pacientes y el 85% de ellos presentaba las características antes descritas. La presencia de calcificaciones también es sugestiva de tuberculosis. La consolidación del espacio aéreo homogénea y bien definida es típica de tuberculosis; sin embargo, áreas de baja atenuación representan necrosis de caseificación.

Se han descrito ventajas de la tomografía sobre la radiografía, en definir la extensión de la enfermedad y sus complicaciones (bronquiales, pericárdicas, pleurales y de la pared del tórax, indicando la necesidad de cirugía). En la evaluación de niños con sospecha de tuberculosis la tomografía axial computarizada del tórax, no es recomendada rutinariamente, debido a su alto costo, la necesidad de sedación y el riesgo de la administración de un medio de contraste. Kim la recomienda cuando los hallazgos radiológicos son normales o no conclusivos y la tuberculosis es sospechada clínicamente y para detectar complicaciones. (Nivel de evidencia III3, recomendación C).

La tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear son técnicas más sensibles. Sin embargo, Starke (15) concluye que no hay lugar para dichos estudios en la evaluación de un niño infectado, cuyas radiografías estándar son negativas, (nivel de evidencia IV, recomendación C). No obstante, pueden poner de manifiesto, una tuberculosis intrabronquial, una invasión pericárdica, una caverna en su comienzo y una dilatación de los bronquios, cuando la radiografía es anormal pero imprecisa.

En resumen el TAC (tomografía axial computarizada) de tórax ha mejorado la sensibilidad en el diagnóstico de la tuberculosis, pero la relación costo beneficio no justifica la solicitud del TAC en nuestro medio, tal como se hace en países desarrollados en donde recomiendan pedir TAC de tórax en caso de sospecha de tuberculosis con radiografía de tórax normal. Se debe solicitar cuando se sospecha una complicación tuberculosa y ante imágenes dudosas de tuberculosis miliar. Nivel de evidencia III.3, recomendación C (31).

En caso de que se considere pertinente solicitar dicho examen se debe hacer previa evaluación por el neumólogo pediatra.

6.5 CRITERIO HISTOPATOLOGICO

Muchas veces es la clave para aclarar el diagnóstico de una tuberculosis pulmonar, ganglionar, hepática, articular o de cualquier otra localización. Al encontrar inflamación granulomatosa crónica con células gigantes multinucleadas (Langhans), linfocitos y necrosis de caseificación, se confirmará un diagnóstico que no se tenía claro por otros medios. Puede demostrarse el bacilo mediante la coloración con ZN (Ziel Nielsen). La necrosis es central y no se presenta en etapas tempranas.

En el niño hay más frecuentemente granulomas (32).

6.6. CRITERIO BACTERIOLÓGICO.

Es el criterio más importante ya que confirma el diagnóstico (grado de recomendación A, nivel de evidencia II). La recomendación incluye el realizar cultivos a todas las muestras tomadas a pacientes pediátricos. Se sabe que es

más difícil aislar el bacilo en el niño que en el adulto, bien sea porque el niño usualmente tiene lesiones poco bacilíferas, o bien por la dificultad en obtener buenas muestras por expectoración. Sin embargo, creemos que son los defectos en la técnica de recolección de las muestras, la mala conservación y el mal procedimiento de las mismas, las causas de los bajos índices reportados muchas veces. El bacilo debe buscarse en todos los materiales y secreciones orgánicas posibles. Así en forma rutinaria debemos buscarlo mediante estudios seriados de esputo, jugo gástrico e hisopado laríngeo, pudiendo también investigarse en muestras de lavado bronquial y broncoalveolar, punciones pulmonares, y en muestra de cualquier material donde se sospeche la presencia de tuberculosis como por ejemplo en orina, líquido céfalo raquídeo y materiales quirúrgicos. El estudio debe realizarse en forma seriada, en tres días consecutivos y deben investigarse dos tipos de muestras: usualmente esputo y aspirado gástrico. Si el paciente no expectora espontáneamente debe obtenerse esputo mediante terapia respiratoria o solución salina hipertónica. Para muestras mediante aspirado gástrico, debe pasarse una sonda nasogástrica por la noche y al día siguiente antes de cualquier estímulo, en lo posible sin despertar al niño, aspirar todo el contenido gástrico y luego realizar un lavado con 50cc de una solución estéril (solución salina o agua destilada). Otras condiciones para mejorar la demostración del bacilo se enuncian en la tabla 5 (5,19,38,39).

Tabla 5. Condiciones que mejoran la demostración del bacilo tuberculoso en niños

- Tomar muestras previas al tratamiento.
- Muestras seriadas (tres).
- Muestras de múltiples sitios.
- Recolección en frasco de plástico.
- Fosfato trisódico al 10% o soda 4%.
- Mucolíticos (N-acetil-cisteína).
- Centrifugación a 3-4000 gravedades
- Cultivar todas las muestras.
- Medio de Ogawa Kudoh.
- Refrigeración a 4°C .
- Transporte adecuado.
- Procesamiento rápido.

Durante los años de 1984 y 1985 se efectuó en el país un estudio conjunto de cuatro hospitales, realizando el procesamiento de las muestras de los pacientes de Bogotá en la Sección de Micobacterias del Instituto Nacional de Salud (INS). Sobre un total de 200 pacientes investigados y 104 diagnosticados por los clínicos como tuberculosos se encontró un índice de aislamiento global para las cuatro instituciones de un 60%, siendo para el Hospital Santa Clara aproximadamente

75%. La muestra que dio mayor positividad fue el aspirado gástrico que mostró una sensibilidad del 55%, especificidad del 93%, valor predictivo positivo del 89% y valor predictivo negativo del 66% (33), seguida del esputo y en tercer lugar el hisopado laríngeo.(nivel de evidencia III.2) . En un estudio posterior realizado en el Hospital Santa Clara se encontró que el cultivo mejoraba la confirmación bacteriológica en un 17%, comprobando la importancia de realizar este procedimiento en niños (34).

En algunas series se aisló mejor el bacilo en lavado gástrico que en lavado broncoalveolar (35,36). También se puede obtener la muestra mediante inducción de esputo con solución salina hipertónica estéril 3-5%, que puede practicarse efectivamente en niños de menos de dos años y el aislamiento es tan o más frecuente que con el lavado gástrico (37).

La muestra se debe recolectar en frasco de plástico, con tapa hermética, marcar en la base y refrigerar de 4 a 6° C hasta que sea procesada, idealmente en las 24 horas siguientes de la recolección.

6.7 OTROS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

6.7.1 Broncoscopia

La fibrobroncoscopia es una técnica que se ha venido empleando para el diagnóstico de la tuberculosis en adultos y en niños (41-44). Permite la visualización directa de la vía aérea y también la recolección de muestras para estudio bacteriológico y puede ayudar a confirmar el diagnóstico. En algunos estudios en mayores de 15 años con sospecha de tuberculosis y con baciloscopia de esputo negativa ha mostrado positividad entre el 24 y 63% (45,46). Otros estudios han mostrado positividad en cerca del 90 % (De Gracia) (47).

En niños los hallazgos más comunes han sido: endobronquitis, compresión extrínseca y presencia de granulomas. Estudios realizados comparando la positividad de muestras de aspirado gástrico y lavado bronquial en niños, han mostrado mayor positividad del primero (37,41-43); por esa razón, además del costo del procedimiento se considera que su empleo rutinario sólo para recolección de muestras no está indicado en niños (nivel de evidencia III.3, recomendación C). De Blic (43) anota que la fibrobroncoscopia estaría indicada cuando se sospecha resistencia a los medicamentos o cuando el caso fuente no es conocido (nivel de evidencia IV, recomendación C). Sin embargo ni su trabajo ni otros sustentan esa recomendación. También sugiere su utilidad, en casos de obstrucción de la vía aérea, donde pudiera indicar un tratamiento coadyuvante como una resección quirúrgica o el empleo de esteroides. Es más, sugiere las siguientes indicaciones para la repetición de este procedimientos en pacientes con tuberculosis: Cuando en la primera broncoscopia se ha encontrado 1) compresión de la luz bronquial mayor al 30 %, 2) de tejido de granulación y 3) presencia de caseum obstructivo y 4) cuando hay empeoramiento clínico o radiológico de la enfermedad (Nivel de evidencia IV, recomendación C).

Anderson y cols (48) compararon la confirmación microbiológica mediante inducción de esputo con solución salina hipertónica y muestras obtenidas por broncoscopia. Las sensibilidades de estos procedimientos y los valores predictivos negativos fueron semejantes. Relacionando estos datos con los costos directos de la broncoscopia recomiendan la toma de muestras mediante la inducción de esputo (nivel III3, recomendación C). En niños no se encontró evidencia de su utilidad.

Otro aspecto es la utilidad de la investigación de esputos post-broncoscopia, pues se aumenta la positividad del bacilo (43,47).

Otros procedimientos que han mostrado utilidad en la confirmación de la tuberculosis han sido el cepillado bronquial y la biopsia transbronquial. En pacientes con tuberculosis miliar Willcox encontró una positividad con el empleo del cepillado del 57% y de la biopsia transbronquial en el 73% (49).

En conclusión, no está indicada la broncoscopia solamente para obtener muestras de secreción bronquial, porque se ha demostrado que no se aumenta el rendimiento diagnóstico. En cambio se debe hacer, cuando se sospechan complicaciones obstructivas de la vía aérea y cuando hay empeoramiento clínico o radiológico de la enfermedad. Cuando sea posible se debe además del lavado broncoalveolar practicar cepillado y biopsia de lesiones endobronquiales. Siempre después del lavado se debe realizar muestra de esputo y/o aspirado gástrico porque aumenta la positividad diagnóstica (19,35, 43,44,48).

6.7.2 Determinación de Adenosindeaminasa (ADA)

Es una enzima presente en los linfocitos. Ha mostrado utilidad en especial en tuberculosis de las serosas en especial en estudios realizados en adultos. Niveles superiores al punto de corte (32 UI para el caso del líquido pleural y 5 UI para el líquido céfalo raquídeo para nuestro medio) son sugestivos de tuberculosis (2,42). El procedimiento es fácil y económico. Sin embargo, las cifras pueden estar elevadas en infecciones bacterianas, las cuales son mucho más frecuentes en niños y en nuestro medio no se realiza determinación de sus isoenzimas con las cuales podrían diferenciarse. Lo ideal sería hacer ADA con isoenzimas en niños.

La ADA sérica también ha mostrado utilidad en el diagnóstico de tuberculosis en los niños. Kuyucu y colaboradores encontraron que valores séricos mayores o iguales a 53.76 U/L tenían una sensibilidad del 100%, una especificidad del 90.7%, un VPP (valor predictivo positivo) del 58.8% y un VPN (valor predictivo negativo) del 100% (50).

6.7.3. Otros Métodos de Laboratorio

Durante los últimos 15 años se han venido desarrollando nuevas técnicas para mejorar la identificación del bacilo tuberculoso y lograr una mayor oportunidad en los resultados.

La disminución del tiempo para los métodos de cultivo se ha logrado mediante el sistema BACTEC. Esta técnica consiste en el cultivo en un medio líquido que contiene ácido palmítico marcado con carbono radiactivo. Puesto que el *M. tuberculosis* metaboliza este ácido, el CO₂ radiactivo es liberado y puede ser medido. Los resultados se obtienen a los 6-10 días para muestras con un número importante de bacilos y a los 14 -16 días para muestras con escaso número de bacilos. Un aspecto importante de la utilización de este método, es la reducción del tiempo cuando además es necesario realizar pruebas de sensibilidad.

Similares al anterior se encuentran: El medio bifásico (MB chek) la positividad es en promedio 4 días más que el Bactec 460, pero su costo es menor. El medio fluorescente MGIT permite la positividad del cultivo en un tiempo similar al Bactec 460.

Los métodos inmunológicos se han empleado para detección de antígenos y anticuerpos. Algunos más frecuentemente empleados son ELISA, radioinmunoensayo y aglutinación. La detección de anticuerpos es un método simple, rápido, automatizable y costoso. Se utilizan diferentes antígenos: tanto proteicos como lipídicos. Cuando se emplean antígenos puros muestran sensibilidades y especificidades más altas que cuando se utilizan antígenos crudos. También han mostrado sensibilidades más altas en países de alta prevalencia. Cantor en 1991 encontró especificidades más altas en niños que en adultos (98 vs 93%). Los inconvenientes principales de la detección de anticuerpos son la falta de diferenciación entre infección y enfermedad y sensibilidad y especificidad no muy altas. Estudios realizados en niños han mostrado resultados muy variables (51,52).

Entre los métodos de amplificación genética, la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) ha mostrado los resultados más prometedores. En varios estudios realizados en adultos se encontró sensibilidad y especificidad superiores al 90%. Sin embargo, los pocos estudios realizados en niños no mostraron resultados tan favorables (53). Se considera que dados los resultados de los estudios y los altos costos su uso rutinario y masivo no está justificado.

En muchas condiciones es deseable identificar la micobacteria específica aislada, por ejemplo, en los casos de coinfección con VIH, por la posibilidad de micobacterias no tuberculosas (54).

Las pruebas de sensibilidad a las drogas están indicadas cuando se sospecha resistencia a los medicamentos. En especial cuando el paciente proviene de

ciertos grupos de riesgo como indigentes, drogadictos, inmunosuprimidos; cuando el paciente ha estado en contacto con un tuberculoso resistente conocido; cuando su evolución clínica no es adecuada o tiene persistencia de positividad a pesar de la terapia; cuando se trata de una recaída especialmente si esta es temprana. En niños, ante los bajos niveles de demostración del bacilo, se sugiere guiar la terapia de acuerdo a los patrones de sensibilidad del caso fuente (54).

En conclusión con respecto a los métodos no convencionales utilizados para el diagnóstico de tuberculosis no podemos todavía recomendar su uso rutinario en nuestro medio, debido a los costos y a la poca disponibilidad de los mismos y puesto que en niños su sensibilidad y especificidad siguen siendo bajas y por lo tanto no han podido sustituir a los estudios o métodos usuales. (Nivel de evidencia III.2 recomendación grado B).

Resumiendo sobre los aspectos diagnósticos de la tuberculosis en niños podemos concluir que el diagnóstico de certeza de la tuberculosis se hace mediante un cultivo positivo, aunque usualmente también se acepta la baciloscopia directa positiva. Debido a que la confirmación bacteriológica en niños sólo llega al 60-70% en las mejores condiciones, en presencia de bacteriología negativa se acepta el diagnóstico de tuberculosis en los niños cuando existe positividad en tres de los siguientes criterios: clínico, epidemiológico, radiológico y tuberculínico.

Un estudio en nuestro país analizó este aspecto y encontró que la presencia de tres o más criterios tenía una sensibilidad de 72.7%, una especificidad del 67.5%, un valor predictivo positivo, del 66.6% y un valor predictivo negativo del 73.5%, valores superiores a la demostración bacteriológica de la mayoría de los estudios. (Nivel de evidencia III.2) (55).

La presencia de granulomas con necrosis de caseificación y ZN (Ziel Nielsen) positivo es diagnóstica de tuberculosis. Cuando el ZN es negativo o no se realiza cultivo del material biopsia o éste resulta negativo, la presencia de granulomas con necrosis de caseificación debe considerarse "sugestivo de enfermedad". Deberá descartarse la existencia de otras enfermedades que produzcan similar cuadro histológico como las micosis.

Otra condición que se ha propuesto para hacer diagnóstico de tuberculosis en los niños: "criterio epidemiológico positivo, acompañado de radiografía de tórax compatible con proceso neumónico que no mejore treinta días después de manejo adecuado", no tiene una evidencia suficiente que soporte aceptar esta recomendación (55, 56).

Varios estudios han propuesto diferentes puntajes a los criterios, en un intento de mejorar el diagnóstico cuando no es posible aislar el bacilo. Sin embargo, este punto requiere mayor investigación y análisis.

VII. TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS INFANTIL

7.1 GENERALIDADES

Para hacer un adecuado abordaje del manejo de un paciente en quien se sospeche tuberculosis pulmonar se debe conocer la clasificación de la Sociedad Americana del Tórax que propone estadificar la tuberculosis en cinco estadios: (40)

- I. Contacto
- II. Infección
- III. Enfermedad.
- IV. Antecedente de tuberculosis previa.
- V. Sospecha diagnóstica.

Esta clasificación tiene la ventaja de resumir las múltiples categorías propuestas por otros autores y facilitar el manejo.

7.2 RECOMENDACIONES ESPECIFICAS PARA EL TRATAMIENTO DE ACUERDO A LA CLASIFICACION BASADAS EN LA EVIDENCIA (57-63)

7.2.1 Contactos

Niños aparentemente sanos, idealmente no vacunados con BCG, PPD negativa. Estos niños deben recibir isoniazida a la dosis de 5 mg/kg/día (dosis máxima 300 mg) hasta 3 meses después de que se negativice el caso fuente; en ese momento debe repetirse la tuberculina. Si es negativa debe suspenderse la isoniazida y debe considerarse la vacunación BCG. Si la PPD es positiva pasa a la siguiente categoría (36).

En términos prácticos el tratamiento de los contactos (PPD negativos, clínica y radiología negativa) se hace con isoniazida por tres meses y en este momento se solicita nueva PPD, si es positiva y no hay datos de enfermedad se prolonga profilaxis hasta los nueve meses, si es negativa se suspende el manejo, si hay sospecha de enfermedad se da tratamiento acertado supervisado

7.2.2 Infección

En los niños con sospecha de Tuberculosis latente (" infección tuberculosa") , se debe administrar terapia preventiva o profiláctica, para evitar el progreso de la enfermedad, (40 por ciento de posibilidad de adquirir la enfermedad en los menores de cinco años), este riesgo decrece gradualmente a través de la niñez y se recomienda isoniazida 5mg/kg/día por nueve meses, (nivel de evidencia I , recomendación grado A). Con el anterior medicamento el riesgo de adquirir la enfermedad tuberculosa se reduce en 70 a 90 por ciento, el monitoreo de la

función hepática no se recomienda rutinariamente en estos casos, ya que los niños tienen muchas menos posibilidades de desarrollar hepatotoxicidad que los adultos. Sin embargo, los niños con hepatopatías previas, deben tener monitoreo de su función hepática. La administración de rutina de piridoxina no es recomendable para los niños que toman isoniazida, pero debería ser administrada en los alimentados por leche materna, en los niños y adolescentes con dietas deficientes en piridoxina, y en los niños quienes experimentan parestesias cuando toman isoniazida.

En algunos casos la rifampicina se usa para el tratamiento preventivo de la infección tuberculosa en niños, especialmente cuando no toleran la isoniazida, o cuando hay contacto con un caso de un paciente enfermo por una cepa resistente a la isoniazida y sensible a la rifampicina. No obstante no se han realizado ensayos clínicos controlados. Otros autores sugieren la profilaxis con rifampicina asociada a isoniazida durante tres meses. No han sido publicados reportes con respecto a la eficacia de la rifampicina junto con la pirazinamida en la profilaxis de tuberculosis en pediatría.

Tampoco existen estudios que soporten cualquier régimen de profilaxis en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), aunque la Academia Americana de Pediatría recomienda un tratamiento profiláctico con isoniazida durante nueve meses, y algunos expertos recomiendan el monitoreo rutinario de las enzimas hepáticas, y la administración de piridoxina en estos niños.

No existen datos óptimos del tratamiento profiláctico con rifampicina en los niños con HIV, de todos modos la Academia Americana de Pediatría recomienda un régimen de seis meses.

7.2.3. Enfermedad Tuberculosa.

Los principios básicos del tratamiento en niños son prácticamente los mismos que rigen el tratamiento en adultos.

La Academia Americana de Pediatría (AAP), Asociación Americana del Tórax (ATS), el Centro para el Control de Enfermedades (CDC) y muchos otros autores recomiendan para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar infantil un esquema triconjugado con isoniazida, rifampicina, y pirazinamida, diariamente por 8 semanas, seguido de tratamiento diario o dos veces por semana con isoniazida y rifampicina durante diez y ocho semanas. (Nivel de evidencia I, recomendación grado A) (5, 64).

En resumen, AAP, el CDC y la ATS recomiendan tratamientos para tuberculosis susceptible en niños con esquemas acortados, incluyendo una fase inicial de 8 semanas donde se administre diariamente isoniazida a 5 mg/kg/día, rifampicina a 10-15 mg/kg/día y pirazinamida a dosis de 20-30 mg/kg/día, seguida de una segunda fase de 18 semanas donde se administre isoniazida a 15 mg/kg/día y

rifampicina a 15 mg/kg/día, en forma bisemanal (nivel de recomendación grado B). (64,65). Este esquema es útil tanto para formas pulmonares como extra-pulmonares. La estreptomomicina o el etambutol pueden adicionarse en el tratamiento de formas graves como en la enfermedad diseminada. Sin embargo la tendencia es agregar etambutol o estreptomomicina al esquema triconjugado ante la sospecha de resistencia a la isoniazida, y hasta obtener resultados del análisis de sensibilidad, o en los casos de enfermedades severas que amenacen la vida del paciente. Se recomienda tratamiento tretaconjugado en meningitis tuberculosa, miliar, ósea, articular, congénita, y ante sospecha de resistencia (5, 54, 60, 66).

Algunos autores recomiendan extender la duración de la segunda fase del tratamiento acortado supervisado hasta nueve a doce meses en los casos de meningitis tuberculosa u ósea y en los pacientes con VIH + (5).

Estudios controlados y randomizados no han encontrado diferencias en las ratas de recaída entre el esquema acortado de seis meses y esquemas de ocho o nueve meses en enfermos de tuberculosis pulmonar. El uso de la pirazinamida en los primeros dos meses parece acelerar el aclaramiento bacilar, pero no establece diferencias en las ratas de recaídas; de la misma manera prolongar el uso de la pirazinamida por más de dos meses no confiere beneficios adicionales. Tampoco se han encontrado diferencias en los esquemas que añaden etambutol o estreptomomicina como cuarta droga en la fase inicial para el manejo de la tuberculosis pulmonar. Reducir la duración del tratamiento de seis a cuatro meses es posible que aumente el número de recaídas.

Sería deseable conocer el grado de resistencia de los medicamentos que se emplean en el esquema acortado supervisado especialmente de la isoniazida y rifampicina, porque cuando en una región geográfica determinada hay más del cuatro por ciento de resistencia a dichos medicamentos se deben utilizar medicamentos como el etambutol o estreptomomicina (nivel de evidencia III, grado de recomendación A) (64).

Los esteroides están indicados en caso de adenopatía mediastinal con trastornos de ventilación-perfusión, tuberculosis miliar, tuberculosis de serosas (en especial tuberculosis meníngea y pericárdica), eritema nodoso y queratoconjuntivitis flictenular. Se emplean a la dosis de 1 mg/kg/día por 6-8 semanas, con disminución progresiva del 25% de la dosis cada semana hasta suspenderlo. También aparecen recomendaciones en tuberculosis de uréteres, pleural, enfermedad pulmonar extensa, y para suprimir las reacciones de hipersensibilidad a los medicamentos antituberculosos.

No existen diferencias significativas al dar uno u otro esteroide. El esteroide de uso más común es la prednisona de 1-2 mg/kg de peso 4 a 8 semanas (5,64,65).

En general el tratamiento puede hacerse ambulatoriamente, hospitalizando sólo los casos graves que requieran medidas adicionales.

Debido a la poca frecuencia de efectos colaterales, no es necesario realizar controles bioquímicos rutinariamente.

Normalmente los niños toleran mayores dosis de medicamentos por kilo de peso, y es menos probable que desarrollen efectos colaterales comparativamente con los adultos. No obstante los niños con tuberculosis diseminada, meningitis, o desnutridos pueden desarrollar hepatotoxicidad especialmente cuando la dosis de isoniazida excede los 10 miligramos por kilo. En los adultos es recomendable monitorizar la función hepática al inicio de la terapia, a las 6-8 semanas de haber iniciado la misma y al finalizar el tratamiento (nivel IV, recomendación grado D de evidencia) (64).

En los niños se indica sólo en caso de pacientes con riesgo de hepatotoxicidad, o cuando presentan signos y síntomas de toxicidad. La isoniazida se debe suspender solo si los valores de las pruebas de función hepática sobrepasan tres a cinco veces el valor de lo normal. Los test de rutina de monitoreo de la función hepática no son recomendados en niños. A pesar de que la isoniazida, rifampicina y la pirazinamida son potencialmente hepatotóxicas no hay guías claras para el manejo de la posible hepatotoxicidad en los niños (60).

La terapia supervisada de manera directa ha mejorado discretamente la adherencia al tratamiento, y por lo tanto se considera un nivel de evidencia III.2 con un grado de recomendación B. Sin embargo la tendencia es a recomendar la supervisión directa de la terapia para disminuir las recaídas, la multiresistencia y el abandono (64).

El control clínico debe hacerse mensualmente y el radiológico al final del tratamiento, en aquellos pacientes con buena respuesta clínica. Revalorar en aquellos pacientes que permanezcan con positividad bacteriológica luego del tercer mes de tratamiento como posible casos de resistencia o de falta de adherencia al tratamiento. (Nivel de evidencia III, recomendación tipo A). Se recomienda agregar al menos dos nuevos agentes antituberculosos cuando se sospecha falla en el tratamiento. (Nivel de evidencia II, recomendación grado A) (36, 60,64,65).

7.3 TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES

7.3.1 Tratamiento del Recién Nacido hijo de madre con tuberculosis

La tuberculosis congénita es excesivamente rara, existen reportados en la literatura sólo alrededor de 300 casos. Durante el embarazo la extensión de la enfermedad al feto se da en casos de enfermedades maternas diseminadas como meningitis o tuberculosis miliar más que en casos de tuberculosis pulmonar. En estos casos existen granulomas en la placenta que se encuentran después del nacimiento (2).

Los recién nacidos de madres con tuberculosis no son considerados contagiosos y no necesitan aislamiento.

Estudios clínicos han demostrado que la reacción a la tuberculina para detección de tuberculosis latente no se afecta en la madres embarazadas, no existen reportes de efectos teratogénicos entre las mujeres que se sometieron a pruebas cutáneas de la tuberculina mientras estaban embarazadas (54,67,68).

El tratamiento de un niño nacido de una madre con tuberculosis varía según la gravedad del caso índice, su grado de contagiosidad y su respuesta al tratamiento. De ser posible debe practicarse al recién nacido una radiografía de tórax, una baciloscopia y una prueba de tuberculina (PPD). Si hay evidencia de tuberculosis deberá instaurarse tratamiento. Si no la hay, y la PPD es negativa deberá administrarse isoniazida hasta tres meses después de la negativización del caso fuente y deberá repetirse la tuberculina. Si persiste negativa puede suspenderse la isoniazida y debe efectuarse vacunación con BCG. Si la PPD es positiva, es decir igual o mayor que 5 mm y se ha descartado enfermedad tuberculosa debe continuarse la isoniazida por 9 meses. Se deberá administrar piridoxina a aquellos bebés que reciben alimentación materna.

Se hace un comentario especial sobre los recién nacidos de madres enfermas que tienen menos de dos semanas de tratamiento antituberculoso, o que son bacilíferas positivas; se recomienda que los niños reciban isoniazida 5 mg/kg de peso por día y hacer un test de tuberculina a las seis semanas. Si esta es negativa, se debe colocar BCG y suspender la profilaxis, si es positiva se debe continuar la profilaxis hasta nueve meses una vez se ha asegurado que no padece una tuberculosis congénita, peri o postnatal. Si el niño recibe quimioprofilaxis y la madre está en tratamiento, algunos autores no recomiendan separarlos; sin embargo si hay tuberculosis materna multiresistente, o hay mala adherencia al tratamiento o el niño va a permanecer todo el tiempo en el mismo cuarto con la madre, se recomienda mantenerlos alejados. Tampoco se debe suspender la lactancia materna a pesar que las medicaciones antituberculosas atraviesan hacia la leche (5).

Si la madre tiene infección tuberculosa latente (sin enfermedad), no existe riesgo de enfermar al recién nacido y no requiere tratamiento o profilaxis para tuberculosis.

Si la madre u otro contacto familiar padecen de tuberculosis, si es posible, debe evitarse al máximo la separación de la madre (o del contacto) y el lactante (5,54,67).

En Conclusión recomendamos de manera abreviada lo siguiente:

1. Recién nacido de madre con tuberculosis con baciloscopia positiva, o con tuberculosis diseminada y/o con menos de dos semanas de tratamiento. Si se sospecha tuberculosis congénita debe realizarse radiografía de tórax,

ecografía hepática, tuberculina, punción lumbar y baciloscopia y cultivos apropiados (jugo gástrico y esputo). Además hacer análisis histopatológico y bacteriológico de la placenta. Si es el caso se debe tratar y/o aislar.

2. Si no hay evidencia de enfermedad en el recién nacido, se le hace baciloscopia con cultivo y radiografía de tórax. Se le da isoniazida 5 mg/kg/día por tres meses y se evalúa a los tres meses clínicamente, con tuberculina y radiografía de tórax. Si solamente la prueba de tuberculina (PPD) es positiva, se continúa la isoniazida hasta completar nueve meses. Si todos los datos anteriores son negativos se suspende la profilaxis y se coloca la BCG y se continúa evaluación mensual en todos los casos.
3. Si se confirma enfermedad tuberculosa en el neonato, se indicará tratamiento convencional de tuberculosis para niños.
4. Se recomienda aislamiento cuando la madre aun es bacilífera, multiresistente, cuando no hay adherencia al tratamiento, o individualizar según la condición clínica de la madre. Se debe continuar la lactancia materna (64,65,67).
5. La tuberculosis en la embarazada debe ser manejada de manera individualizada debido a la dificultad en tomar las decisiones. Las radiografías practicadas a la madre deben hacerse con adecuada protección para el feto. Se recomienda isoniazida y rifampicina diariamente por nueve meses y el etambutol se adiciona si se sospecha resistencia a la isoniazida. La pirazinamida no es recomendada porque su teratogenicidad no es conocida, la estreptomycinina y otros aminoglucósidos están contraindicados, se debe adicionar piridoxina a la mujer embarazada (3,14,67).

7.3.2 Tratamiento de Niños tuberculosos VIH (+)

El tratamiento óptimo de la tuberculosis en niños VIH (+) no ha sido completamente establecido. La mayoría de los expertos piensan que el tratamiento debe ser el mismo que para niños VIH (-) pero que la duración total debe ser de 9 a 12 meses. El tratamiento siempre debe incluir al menos tres drogas al principio y debe administrarse isoniazida, rifampicina, pirazinamida con etambutol o estreptomycinina o sin ellos, por lo menos durante los dos primeros meses. Puede utilizarse el esquema de 4 drogas en la fase inicial, prefiriendo adicionar etambutol, siempre que éste pueda ser administrado, dependiendo de la severidad, la localización de la enfermedad, la sospecha de resistencia a los fármacos y de la edad del niño (14).

En presencia de SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) y tuberculosis se pueden asumir cuatro conductas: retrasar el tratamiento antiretroviral hasta que el paciente sea tratado de su tuberculosis si las condiciones clínicas del paciente lo permiten, usar un tratamiento que no contenga inhibidores de la proteasa ni inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos(excepto efavirenz, ritonavir y ritonavir + saquinavir) concomitantemente con el esquema acortado supervisado,

usar un régimen basado en la estreptomina y que no contenga derivados de la rifamicina, emplear un tratamiento con base en la rifabutina ajustando las dosis (esta última recomendación aún no se aprueba en pediatría) (69).

Es aconsejable practicar tamizaje para SIDA (Síndrome de inmunodeficiencia Adquirida) en todos los pacientes dentro de los dos meses siguientes del diagnóstico de la tuberculosis. (Nivel de evidencia III, recomendación grado A) (5).

En síntesis deben recibir un régimen inicial con tres o cuatro medicamentos, a menos que se sospeche multiresistencia, y la duración debe prolongarse entre nueve y doce meses. Debido a la disminución de concentraciones de los antiretrovirales y al aumento de la toxicidad de la rifampicina, cuando se usan estos fármacos combinados, esta última debe ser reemplazada por la rifabutina o emplear regímenes no basados en rifampicina (5,40,70).

7.3.3. Tratamiento de Niños con Tuberculosis Resistente

Como la tuberculosis en los niños es usualmente una complicación inmediata de la infección primaria, generalmente desarrollan lesiones caseosas cerradas con poca población micobacteriana. Debido a que la posibilidad de adquirir resistencia farmacológica es proporcional al tamaño de la población bacilar, los niños tienden a presentar un bajo riesgo de adquirir resistencia a la droga durante el tratamiento (66).

La tuberculosis multiresistente se define como la resistencia a la isoniazida y rifampicina, pero puede también existir resistencia a las otras drogas, es decir, ser resistente a 3 ó más drogas (5, 64, 71)

Los pacientes se clasifican como teniendo resistencia primaria si inicialmente son infectados con bacilos ya resistentes o resistencia secundaria o adquirida si la resistencia se desarrolla después de iniciar el tratamiento.

Un número de factores puede contribuir a la aparición de resistencia a la droga y entre estos están: (72)

Error Médico: por formulación de una terapia con pocos medicamentos.

Error del Paciente: por falta de adherencia al tratamiento

Infección inicial con organismos con resistencia primaria.

Personas nacidas en o con residencia reciente en Asia, Centro y Suramérica y en países africanos, particularmente personas jóvenes (Resistencia primaria en Asia 14.8%, Hispanoamérica 11.8%). Rango global del 0 % al 22.1 % (71).

Residencia en países desarrollados en áreas con incrementada incidencia de tuberculosis resistente, comparada con el promedio nacional.

Los principios generales del control de la infección para tuberculosis multiresistente son: (64)

Todos los pacientes con sospecha o con confirmada infección pulmonar deben ser hospitalizados en un salón con presión negativa hasta que se considere no infeccioso.

Las mismas pautas que se siguen para el control de la infección con el paciente VIH se deben seguir con el paciente tuberculoso.

El equipo médico y paramédico y los visitantes deben vestir máscaras mientras estén en contacto con el paciente que aún se considere potencialmente infeccioso. Previo a la salida del hospital, se debe haber hecho todos los arreglos con el paciente y sus cuidadores, tendientes a garantizar el tratamiento supervisado. (Recomendación B) (64).

El tratamiento específico debe ser individualizado para cada paciente de acuerdo al patrón de susceptibilidad y a la tolerancia a los medicamentos. Para tuberculosis pulmonar causada por bacilos resistentes a la isoniazida pero susceptibles a la rifampicina, un régimen de rifampicina, pirazinamida y estreptomycinina o etambutol es altamente efectivo. Los tres medicamentos pueden administrarse diariamente o tres veces en la semana. Los tratamientos para tuberculosis multiresistente deben contener 3 a 6 medicamentos a los cuales el bacilo es susceptible y deben darse por un período de 12 a 24 meses, dependiendo de la severidad y de la localización anatómica de la enfermedad. No hay evidencia de que diferentes regímenes para tratamiento de tuberculosis multiresistente sean superiores comparados entre sí.

El tratamiento de estos pacientes debe ser planeado en forma individual y necesita incluir drogas de segunda línea (ethionamida, cicloserina, amikacina, kanamicina, capreomicina, ofloxacina, ciprofloxacina, tioacetazona, PAS) (64, 66, 73, 74). Tabla 6.

Las siguientes son las situaciones que se pueden presentar en el caso de tuberculosis multiresistente:

❖ Tratamiento de la Exposición

Si el caso fuente es resistente a isoniazida y rifampicina (multiresistencia) se debe hacer la profilaxis con al menos 2 drogas a las cuales el bacilo sea susceptible hasta que la infección sea descartada, generalmente 3 meses después de la última exposición (5,10,73).

Tabla 6. Regímenes Potenciales para Pacientes con Tuberculosis con varios patrones de Resistencia. (66)

RESISTENCIA	REGIMEN SUGERIDO	DURACIÓN DE LA TERAPIA	COMENTARIOS
Isoniazida, estreptomycin y pirazinamida	Rifampicina Pirazinamida Etambutol Amikacina*	6 a 9 meses	100 de respuesta y menos del 5% de recaída
Isoniazida y etambutol (± estreptomycin)	Rifampicina Pirazinamida Ofloxacin o Ciprofloxacina Amikacina *	6 a 12 meses	La eficacia debe ser comparable al régimen de arriba.
Isoniazida y rifampicina (± estreptomycin)	Pirazinamida Etambutol Ofloxacin o Ciprofloxacina Amikacina *	18 a 24 meses	Considere Cirugía.
Isoniazida, rifampicina y etambutol (± estreptomycin)	Pirazinamida Ofloxacin o Ciprofloxacina Amikacina * Más 2 €	24 meses después de la conversión	Considere Cirugía
Isoniazida, rifampicina y pirazinamida (± estreptomycin)	Etambutol Ofloxacin o Ciprofloxacina Amikacina * Más 2 €	24 meses después de la conversión	Considere Cirugía
Isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol (± estreptomycin)	Ofloxacin o Ciprofloxacina Amikacina * Más 3 €	24 meses después de la conversión	Cirugía si es posible

Si hay resistencia a la amikacina; la kanamicina, estreptomina y capreomicina son una buena alternativa. Los agentes inyectables son continuados por 4 a 6 meses si la toxicidad no se presenta. Todas las drogas inyectables son usadas diariamente (o dos a tres veces a la semana) y pueden ser administradas IM o IV.

€: Agentes potenciales de los cuales se puede escoger: etionamida, cicloserina, o ácido aminosalicílico. Otros que son potencialmente útiles pero cuya utilidad no está probada incluye clofazimina y amoxicilina – clavulanato. Claritromicina, azitromicina, y rifabutín parecen que no son activos.

❖ **Tratamiento de la Infección Latente**

Todos los niños infectados con una cepa multiresistente deben ser tratados. La elección del tratamiento para infección tuberculosa multiresistente es altamente controvertida y ningún régimen ha probado ser eficaz (73).

No hay ensayos controlados para el tratamiento de la infección latente con organismos multiresistentes en niños, pero la mayoría de los expertos recomiendan etambutol y pirazinamida diarios por 9 meses (10) y otros consideran que 12 meses es un tiempo razonable. Si el organismo es resistente a etambutol y pirazinamida, se puede combinar cicloserina y ethionamida (73) Estos pacientes deben vigilarse estrechamente para efectos secundarios y para buscar signos y síntomas de enfermedad tuberculosa durante y después del tratamiento.

❖ **Tratamiento de la Enfermedad Multiresistente**

Como se requieren múltiples medicamentos, se encuentran las tasas más altas de efectos adversos. Cada régimen debe ser basado en patrones de sensibilidad del bacilo.

La terapia es exitosa si al menos dos drogas bactericidas son usadas, de acuerdo al cuadro de sensibilidad reportado por el laboratorio.

El tratamiento debería comenzar con 5 o más drogas a las cuales el organismo es o pudiera ser sensible y continuarse hasta que los cultivos de esputo se vuelvan negativos [Recomendación grado B] (5,64,74). Aunque no hay protocolos estándares en cuanto a la duración del tratamiento en niños, éste debe ser continuado con al menos 3 drogas de acuerdo a la sensibilidad in vitro por un mínimo de 9 meses más, para completar 12 meses, pero pueden ser 18 - 24 ó más meses dependiendo del perfil de resistencia in vitro, las drogas disponibles y el estado HIV del paciente (5, 64, 73, 74).

En resumen, en pediatría medicamentos de segunda línea que incluyen etionamida, capreomicina, kanamicina y amikacina son bien tolerados; el uso de quinolonas cada vez se acepta más en pediatría, pero no hay evidencia suficiente para recomendar su uso rutinario en tuberculosis multiresistente.

Todos los tratamientos para tuberculosis resistente deben darse bajo observación directa.

En tuberculosis multiresistente, no hay protocolos estandarizados para el tratamiento, pero la recomendación de la duración de la terapia es de 18 a 24 meses, y usualmente 5 o más medicamentos son necesarios. La profilaxis para tuberculosis latente en pacientes con sospecha de multiresistencia tampoco ha sido estandarizada en pediatría, pero algunos expertos recomiendan etambutol y pirazinamida por nueve meses (5,10).

7.3.4 Tuberculosis Extrapulmonar

El riesgo de desarrollar tuberculosis extrapulmonar, especialmente enfermedad diseminada y meningitis, es mayor en niños que en adultos (75).

En los niños con meningitis tuberculosa se menciona la duración del tratamiento en total por doce meses, con una primera fase de dos meses con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y obtativamente como cuarto medicamento estreptomycinina o etambutol, (recomendación grado C). (5, 64). Sin embargo hay publicaciones que apoyan el tratamiento durante seis meses.

No existen estudios controlados que examinen el tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar en niños. Las recomendaciones presentes son basadas en estudios de adultos. Sin embargo el tratamiento de adenitis tuberculosa, tuberculosis intestinal, pericarditis y de otros órganos se ha estandarizado durante seis meses, (recomendación grado C). Para tuberculosis diseminada o congénita el tratamiento debe ser administrado por seis meses a menos que se observe compromiso meníngeo (5).

7.3.5 Indicaciones de Cirugía en Tuberculosis

La cirugía debe considerarse siempre como complemento del tratamiento médico, el cual debe estarse realizando previo a la cirugía para evitar complicaciones como la fístula broncopleural. Casos de difícil manejo tales como la tuberculosis fibrocavitaria localizada con baciloscopia persistentemente positiva o complicada con hemoptisis son indicaciones clara de cirugía y ésta puede tener algún valor terapéutico.

También se indica cirugía en tuberculosis multiresistente con mala respuesta al tratamiento y lesiones pulmonares localizadas, derivación ventrículo peritoneal en meningitis tuberculosa y drenaje de tuberculosis de columna o ganglionar. Además linfadenotomía descompresiva cuando hay estenosis bronquial persistente (73, 75).

7.3.6 Consideraciones Adicionales para el Tratamiento:

❖ Tratamiento Preventivo de la Tuberculosis en Niños (Promoción y Prevención)

En la tuberculosis como en cualquier otra enfermedad, lo fundamental es la prevención. Las medidas preventivas las podríamos resumir en tres: Vacunación, tratamiento de casos, y mejores condiciones sociales.

En países donde la tuberculosis permanece aún en estado endémico y el riesgo de contaminación es alto como en Colombia, la vacunación con BCG ofrece un medio simple de conferir protección a las personas que aún no han sido contaminadas por el bacilo de la tuberculosis.

La WHO (Organización Mundial de la Salud, siglas en inglés) la recomienda que sea aplicada a neonatos en lugares de alta prevalencia de tuberculosis y que sea aplicada en forma masiva. En el porcentaje de protección conferido por la vacuna se han encontrado cifras que oscilan de 0 a un 96%, según diferentes informes (3,76). La vacunación con BCG no previene la infección pero si previene la progresión de formas hematógenas y meníngeas. Los niños con VIH seropositivos debe ser vacunados con BCG salvo que presenten síntomas o que estén ya afectados por el SIDA (77).

El tratamiento de casos de tuberculosis recomendados por WHO bajo el programa de la estrategia de tratamiento observado directamente (DOTS) consta de cinco componentes: El primero se constituye en una política de control general, el segundo detecta los casos positivos por medio del esputo, el tercero estandariza el tratamiento acortado supervisado con el uso de la quimioterapia, el cuarto, mantiene y garantiza el tratamiento, el quinto, monitorea y evalúa.

Después de instituido este programa el riesgo anual de infección ha declinado en varios países (77).

El mejoramiento de las condiciones de vivienda como es la ventilación de la vivienda con sólo dos cambios de aire ambiental por hora elimina cerca del 87% de las partículas del bacilo tuberculoso transportadas en el aire, y después de 5 cambios de aire ambiental sólo queda el 1% de los núcleos de las gotitas.

El riesgo de transmisión de la tuberculosis requiere la presencia sostenida de un paciente infeccioso en aquellos lugares donde existe hacinamiento (78).

El adecuado manejo de la nutrición, la reducción del desempleo y el control de las migraciones por desplazamiento serían fundamentales para lograr mejorar las condiciones de vida de la población.

❖ **Vacunación con BCG**

Con respecto a la BCG y la prevención de la tuberculosis, su efectividad y los criterios para su uso no están enteramente claros. Se ha demostrado que previene la tuberculosis meníngea y miliar, pero la protección contra la tuberculosis pulmonar varía ampliamente en diferentes países, y algunos estudios han mostrado un efecto negativo, (nivel de evidencia I) (79). Algunos trabajos extensos han demostrado una prolongada y sustancial protección contra todas las formas de tuberculosis, nivel de evidencia II (80), así que la vacunación es recomendada por algunos grupos de expertos (40).

Tal como fue reportado por Guzmán M. y colaboradores, la tendencia en Bucaramanga, que puede ser el reflejo de la tendencia nacional, es no recomendar la vacunación con BCG, especialmente en estratos altos, adicionalmente preocupa que es una recomendación hecha por los pediatras y algunos otros miembros del equipo de salud (81).

Nosotros planteamos, basados en las evidencias antes enunciadas, en las condiciones sociales y en el incremento de la tuberculosis en Colombia, que se promueva su uso obligatorio en todos los recién nacidos de nuestro país (40).

❖ **Aislamiento**

La mayoría de los niños con tuberculosis no son contagiosos y sólo requieren las recomendaciones universales. Se recomienda aislar a los niños con tuberculosis pulmonar cavitaria, muestra directa o cultivo del bacilo positivos obtenidos de esputo o jugo gástrico, compromiso laríngeo, infección pulmonar extensa, enfermedad miliar con tos, hasta que se considere no infectante, (nivel de evidencia II, recomendación grado A). No se recomienda aislamiento en meningitis tuberculosa, lesiones cerradas de piel, nódulos linfáticos y hueso, enfermedad miliar sin tos, tuberculosis renal y pleural (5).

❖ **Seguimiento**

El seguimiento del tratamiento debe ser mensual, analizando los aspectos clínicos, reforzando la necesidad de adherencia al tratamiento, evaluando la aparición de efectos adversos de los medicamentos, reforzando el adecuado soporte nutricional e insistiendo en todos los aspectos necesarios sobre rehabilitación integral del paciente. En pediatría no está claro en que momento hacer control bacteriológico, por las dificultades del aislamiento del bacilo. El seguimiento radiológico debe ser individualizado, pero se recomienda un control al finalizar el tratamiento o cuando se sospechen complicaciones o mala evolución (64).

Hacemos un llamado especial para que la ficha del tratamiento sea diligenciada de manera adecuada y se haga el seguimiento de cohorte de los pacientes, según lo estipulan las normas técnicas expedidas por el Ministerio de Salud de Colombia (2).

❖ Recomendaciones Nutricionales

Además de un soporte nutricional adecuado, se recomienda adicionar piridoxina al esquema de tratamiento antituberculoso (1-2 mg/kg/día o 25-50 mg/día) en hijos de madre que reciben isoniazida y están alimentados sólo con seno, o aquellos con inadecuada ingesta de vitamina B6 o desnutridos primarios o por VIH a los cuales se les administra isoniazida (60).

VIII. RECOMENDACIONES PARA LOS PADRES

Se propone un folleto explicativo, con las recomendaciones para padres e incluso para otras instancias como la comunidad en general, profesores, etc.; que contenga explicaciones sencillas, de fácil comprensión sobre los anteriores ítems. El contenido de este folleto ya está elaborado y será presentado en otra publicación.

IX. LINEAS DE INVESTIGACION

Una vez se realizaron las revisiones para elaborar la presente guía, surgieron una serie de interrogantes y posibles áreas de trabajo futuro, que anotamos a manera de sugerencias, para que sean ejecutadas y permitan ampliar nuestros conocimientos al respecto y mejorar cada vez más las recomendaciones en las guías futuras:

1. Epidemiología de la tuberculosis infantil en Colombia (estadísticas por regiones mejorando los subregistros).
2. Test de Mantoux vs test de multipuntura.
3. ¿Cómo está la resistencia de la tuberculosis infantil en Colombia?.
4. Profilaxis con un medicamento vs dos medicamentos por menos tiempo. ¿Es igual de efectiva?.
5. ¿Utilidad del esputo inducido con solución salina hipertónica en menores de dos años vs aspirado gástrico?.
6. Tuberculosis y SIDA pediátrico, situación real en el país (multicéntrico).
7. Ensayar nuevas técnicas para el diagnóstico (inmunodiagnóstico, PCR).
8. Identificar factores de riesgo para que haya progresión de infección a enfermedad.
9. Uso de inmunomoduladores en el tratamiento de la tuberculosis infantil.
10. ¿Cómo optimizar la adherencia al tratamiento?
11. ¿Situación de las micobacterias atípicas. Dificultad para interpretar la PPD en estas circunstancias?
12. ¿Efectividad del tratamiento de 3 - 4 meses de duración?.
13. Aislamiento el bacilo del esputo inducido vs aspirado gástrico.
14. ¿Tuberculina y efecto booster, cuál sería el punto de corte para interpretar una prueba como positiva en estas circunstancias?.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pardo R, Gamarra G. Fuentes, Búsqueda, Análisis de información y calidad de la evidencia. Revista de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. 1999; 47 (3): 170-175.
2. Ministerio de Salud – Dirección General de Salud Pública. Guía de Atención de la Datta M. Swaminathan S. Global aspects of tuberculosis in children. Paediatric Respiratory Reviews. 2001; 2: 91-96.
3. World Health Organization. Global Tuberculosis Control. WHO Report 2001. Ginebra. Suiza, WHO/CDS/TB/2001.287.
4. Smith KC. Tuberculosis in Children. Current Problems in Pediatrics 2001; 31 (1) : 3 – 30.
5. Chaparro P. Programa tuberculosis. Instituto Nacional de Salud. Comunicación directa.
6. Lobato MN. Cumming K. Will D. Royces S. tuberculosis in children and adolescents. Ped. Infect. Dis J 1998; 17: 407-411
7. Bleed DM. Worldwide Epidemiology of Tuberculosis. Pediatr Pulmonol. 2001; suppl 23: 60.
8. Schaaf HS, Beyer N, Gie RP, Nel ED, et al. Respiratory tuberculosis in childhood: the diagnostic value of clinical features and special investigations. Pediatr Infect Dis J. 1995; 14: 189 – 194.
9. Starke JR. Childhood Tuberculosis During the 1990s. Pediatrics in Review 1992; 13 (9): 343 – 353.
10. Donald, PR, Childhood tuberculosis. Current Opinion In Pulmonary Medicine. 2000; 6(3): 187-92.
11. Vallejo JG, Ong LT, Starke JT. Clinical features, diagnosis and treatment of tuberculosis in infants. Pediatrics 1994(94): 1-7.
12. Inselman L S. Tuberculosis in Children: An Update. Pediatric Pulmonol. 1996; 21 : 101 – 120.
13. Osborne CM. The challenge of diagnosing childhood tuberculosis in a developing country. Arch Dis Child 1995; 72:369-374.

14. Starke JR Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis en el Niño. *Anales Nestlé* 1997; 55:11-25.
15. Allcaide J, Altet MN, Albinana C. Realización e interpretación de la prueba de la tuberculina. *Formación medica continuada en atención primaria* 1996; 3(9): 578-587.
16. Sepúlveda RL, Heiba IM, King A, y cols. Evaluation of tuberculin reactivity in BCG-immunized siblings. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 620-624.
17. Huebner RE, Schein MF, Bass Jr JB. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis* 1993; 17:968-975.
18. Charnace G, Delacourt C. Diagnostic techniques in paediatric tuberculosis. *Paediatric Resp Dis Reviews* 2001; 2: 120-125.
19. Pickering LK, Meter G, Baker C, Gerber M, MacDonald N, Orenstein WA. Red book. *Enfermedades infecciosas en Pediatría*. Editorial Panamericana. 25 edición. 2001 559- 77.
20. AAP. Committee on infectious diseases. Screening for tuberculosis in infants and children. *Pediatrics*. 1994; 93(1): 131-134.
21. ATS. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 (161): s221-s247.
22. AAP. Committee on infectious diseases. Update on tuberculosis skin testing of children. *Pediatrics* 1996; 97(2): 282-284.
23. Martin G, Lazarus A. Epidemiology and diagnosis of tuberculosis. *Postgraduate Medicine*. 2000; 108(2): 42-54
24. Tuberculosis en Guías de Práctica Clínica basadas en la Evidencia de Gutiérrez J, Torres C, Latorre P, Dennis R. Proyecto ISS-ASCOFAME 1998: 13-91.
25. Martin G, Lazarus A. Epidemiology and diagnosis of tuberculosis. *Postgraduate Medicine* 2000; 108(2): 42-54
26. Leung a et al Primary tuberculosis in Childhood: Radiographic manifestations. *Radiology* 1992; 182: 87-91
27. Smuts NA et al. Value of lateral chest radiograph in tuberculosis in children. *Pediatr Radiol* 1994; 24: 478-480
28. Lamont AC, Cremin BJ, Pelteret RM. Radiological patterns of pulmonary tuberculosis in the paediatric age group. *Pediatr Radiol* 1986; 16: 2-7.

29. Kim WS, et al. Pulmonary Tuberculosis in Children: evaluación con CT. Am J. Radiol 1997; 168: 1005-1009.
30. Jamieson DH and Cremin BJ. High resolution CT of the lungs in acute disseminated tuberculosis and a pediatric radiology perspective of the term "military". Pediatr Radiol 1993; 23:380-83.
31. Katzenstein AL. Granulomatous infections. Pathology of non-neoplastic lung disease. WB Saunders. Philadelphia. Third edition. 1997: 286-310.
32. Guerrero MI y Orozco LC. Diagnóstico Bacteriológico de la tuberculosis Infantil. Memorias XII Congreso Colombiano de Laboratorio Clínico y II Congreso Colombiano de Colbasan 1985: 92.
33. Calle de G.M. y cols. Confirmación diagnóstica en tuberculosis infantil. Memorias del XVI Congreso Colombiano de Pediatría. 1988:78.
34. Abadco DL and Steiner P: Gastric lavage is better than bronchoalveolar for isolation of Mycobacterium tuberculosis in childhood pulmonary tuberculosis. Ped Infect Dis J 1992; 11: 735.
35. Calle PM, Tuberculosis en el Niño . en Neumología Pediátrica Eds. Reyes/ Aristizábal/ Leal. Infección, Alergia, y Enfermedad respiratoria en los Niños. 3ª edición, Editorial Médica Panamericana 331-342, 1991.
36. Zar HJ, Tannenbaun E, Apolles P et al. Sputum induction for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in infants and young children in a urban setting in South Africa. Arch Dis Child 2000; 82 : 305-308.
37. Shinnick TM, Good RC. Diagnostic mycobacteriology laboratory practices. Clinical Infectious Dis 1995;21: 291-299.
38. Bahammam A, Choudhri S, Long R. The validity of acid-fast smears of gastric aspirates as an indicator of pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 1999; 3(1):62-67.
39. ATS. Diagnosis Standard and classification of tuberculosis in adults and children. Am J Respir. Crit Care Med 2000; 161: 1376-1395.
40. Laven GT. Diagnosis of Tuberculosis in Children Using Fluorescence Microscopic Examination of Gastric Washings. Am Rev Respir Dis 1977; 115: 743-749.
41. Ungerer J, Ooshuizen H, Retief J, Bissbort S. Significance of adenosine deaminase activity and its isoenzymes in tuberculous effusions. Chest 1994; 106(1): 33-37.
42. De Blic J. The value of flexible bronchoscopy in childhood pulmonary tuberculosis. Pediatr Pulmonol. 1995; 11: 24-25.

43. Chan S, Abadco D, Steiner P. Role of flexible fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of childhood endobronchial tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*, 1994; 13:506-9
44. Baena J. Diagnóstico Broncoscópico. En *Enfermedades del Tórax*. Camacho F, Páez JA, Awad C. 1992 Ed. M. Zambon: 349-355.
45. Daner, SJ y Bower JS. Diagnosis of Pulmonar Tuberculosis by flexible fiberoptic bronchoscopy. *ARRD* 1979; 119:677.
46. De Gracia J, Curull V, Vidal R, Riba A., Orriols R, Martin N, Morell F. Diagnostic value of bronchoalveolar lavage in suspected pulmonary tuberculosis. *Chest*. 1988; 93(2):329-332.
47. Anderson C, Inhaber N, Menzies D. Comparison of sputum induction with fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152: 1570-74.
48. Willcox PA, Potgieter PD, Bateman ED, Benatar SR. Rapid diagnosis of sputum negative miliary tuberculosis using flexible fiberoptic bronchoscope. *Thorax*. 1986; 41: 681-684.
49. Kuyucu N et al. Adenosine deaminase in childhood pulmonary tuberculosis: diagnostic value in serum *J. Trop. Ped*. 1999; 45(4): 245-7.
50. Simonney N, Bourrillon A and Lagrange PH. Analysis of circulating immune complexes (CICs) in childhood tuberculosis: levels of specific antibodies to glycolipid antigens and relationship with serum antibodies. *International Journal of Tuberculosis & Lung Disease*. 2000; 4 (2): 152-60.
51. Lagrange PH, Simonney N, Wagnier A, Herrmann JL. Usefulness of serological test in childhood TB. *Pediatric Pulmonology*. 2001; 23: 61-64
52. Gomez-Pastrana D, Diagnosis of tuberculosis in children using a polymerase chain reaction. *Pediatric Pulmonology* 1999; 28 (5): 344-51.
53. Peter, G, Halsey NA, Marcuse EK, Pickering LK. Tuberculosis. En *Red Book Enfermedades Infecciosas*, 23ª Edición. Ed Panamericana. 1996; 490- 511.
54. Orozco LC. Tuberculosis Infantil. *Boletín Informativo de Colabat* 1988; Año 4, Número 2: 2-5.
55. Nava M, Sweet-Cordero A, Richardson V, Santos JI. Tuberculosis en pediatría: nuevos retos ante un viejo problema. En *Temas de pediatría*. Asociación mexicana de pediatría. Interamericana Mc Graw Hill Ed. 1996: 27-53.

56. Migliori G, Raviglione M, Schaberg T, et al Tuberculosis Management in Europe. *Eur Respir J* 1999; 14: 978-992.
57. Garner P, Holmes A, Tuberculosis Clinical Evidence. *WJM*. 1999; 171: 37-40.
58. Horsburgh R, Feldman S, Ridzon R, Practice Guidelines for the Treatment of Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*. 2000; 31: 633-639.
59. Stowe C, Jacobs R. Treatment of tuberculous infection and disease in children: the North American perspective. *Paediatr Drugs*. 1999; 1(4):299-312.
60. Henry N, Hoecker J, Hable K. Antimicrobial therapy for infants and children: guidelines for the inpatient and outpatient practice of pediatric infectious diseases. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:92-93.
61. Small P, Fujiwara P. Management of tuberculosis in the United States. *NEJM*.2001; 345(3): 189-200.
62. Muula A. Management of tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001; 5: 688-9.
63. Ormerod P, Pozniak A, Novelli V, et al Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the united kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 1998; 53: 536-548.
64. Starke JR. Childhood tuberculosis: treatment strategies and recent advances. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2001; 2:103-112.
65. Iseman MD. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 1993; 329(11): 784-791
66. Ormerod P. Tuberculosis in pregnancy and the puerperium. *Thorax* 2001; 56:494-499.
67. Maybelle SF, Huebner RE.. Pruebas cutáneas de la tuberculina. En *Tuberculosis*, Rossman M, Macgregor RR, Ed Mc Graw Hill Interamericana, Philadelphia, Pennsylvania. 1996: 79-94.
68. Bartlett JG, Gallant JE. Management of opportunistic infections and other complications of HIV infection. En 2001-2002 medical management of HIV infection. tenth edition. Baltimore: H& N printing & graphics. 2001: 112-113
69. Burman W, Jones B. Treatment of HIV-related tuberculosis in the era of effective antiretroviral therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164:7-12.
70. Pablos-Mendez A., Raviglione, MC., Laszlo, A., Binkin, N., et als. Global Surveillance for Antituberculosis – Drug Resistance, 1994 – 1997. *New Engl J Med* 1998 ; 338 (23) : 1641 – 1649.

71. Tiruvilumala, P., Reichman, LB. Mycobacterial Infections: Immunology, Diagnosis Strategies and Techniques, Treatments, and Problems. *Imm Allerg Clin North Am* 1993; 13 (1) : 59 – 75.
72. Swanson, D.S., Starke, J R. drug-resistant tuberculosis in Pediatrics. *Pediatr Clin North Am.* June 1995; 42 (3) : 553 – 581.
73. American Thoracic Society. Treatment of Tuberculosis and Tuberculosis Infection in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 149: 1359 – 1374.
74. Stamos JK, Rowley AH. Pediatric tuberculosis: an update. *Current problems in pediatrics* 1995; 25: 131-136.
75. Rodrigues LC, Smith PG. Tuberculosis in developing countries and methods for its control. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990; 84: 739-744
76. Nair N. Childhood tuberculosis: public health and contact tracing . Symposium: Tuberculosis. *Paediatric Respiratory Reviews.* 2001; 2: 97-102 .
77. Nardell EA, Riley RL. Precauciones para prevenir la transmisión de la TB. En *Tuberculosis.* Rossman MD, MacGregor RR.. Ed Mc Graw –Hill Interamericana. Philadelphia, Pennsylvania. 1996; 59-77.
78. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *International Journal of Epidemiology.* 1993; 22: 1154-1158.
79. Medical Research Council. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. *Bulletin of the World Health Organisation.* 1972; 46: 371-385.
80. Guzmán M., Niederbacher J, Orozco LC, Rodríguez MJ. Cobertura de la BCG en dos poblaciones de Bucaramanga socio-económicamente diferentes (BCG y clases sociales). *Rev Colomb de Neumol.* 2001; 13(2): 95-99.