

RECOMENDACIONES PRÁCTICAS  
SOBRE LA PREVENCIÓN,  
EL DIAGNÓSTICO  
Y EL TRATAMIENTO DE LA  
**TUBERCULOSIS  
INFANTIL**

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE  
NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA  
COMITÉ DE TUBERCULOSIS

EDITORES

Marcela Calle Páez, MD  
Jairo Bedoya Giraldo, MD



A. C. N. P.

Asociación Colombiana  
de Neumología Pediátrica

RECOMENDACIONES PRÁCTICAS  
SOBRE LA PREVENCIÓN,  
EL DIAGNÓSTICO  
Y EL TRATAMIENTO DE LA  
**TUBERCULOSIS  
INFANTIL**

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE  
NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA  
COMITÉ DE TUBERCULOSIS

EDITORES:  
Marcela Calle Páez, MD  
Jairo Bedoya Giraldo, MD

 EDITORIAL  
DISTRIBUNA

---

Colombia · México · Panamá · Estados Unidos

Los editores y colaboradores presentan temas de actualidad en los cuales los procedimientos y la dosificación de los medicamentos están tomados de las recomendaciones actuales que aparecen en la literatura universal. Por lo tanto, ante los posibles errores humanos o cambios en la medicina, ni los editores ni los colaboradores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de esta obra garantiza que la información contenida en ella sea precisa o completa, y tampoco son responsables de los posibles errores u omisiones de resultados con la información obtenida. Sería recomendable recurrir a otras fuentes de información para tener certeza de que la misma en este escrito es precisa.

Esto es de particular importancia en relación a los fármacos nuevos o de uso no frecuente. Sería recomendable también consultar a las empresas farmacéuticas para conseguir información adicional si es necesario.

RECOMENDACIONES PRÁCTICAS  
SOBRE LA PREVENCIÓN, EL  
DIAGNÓSTICO Y EL TRATAMIENTO DE LA  
TUBERCULOSIS INFANTIL  
© 2023 GRUPO DISTRIBUNA

ISBN impreso: 978-628-7673-18-2  
ISBN digital: 978-628-7673-19-9

**EDITORES:**

Marcela Calle Páez, MD  
Jairo Bedoya Giraldo, MD

**CORRECCIÓN DE ESTILO:**

Christian Camilo Rodríguez Rodríguez

**COORDINACIÓN EDITORIAL**

Laura Rubiano Velasco

**DISEÑO Y DIAGRAMACIÓN:**

Arley Bacares Tique

Impreso en Colombia  
*Printed in Colombia*

**GRUPO DISTRIBUNA**

Bogotá, Colombia: Carrera 9 B n.º 117 A 05  
Teléfonos: +571 2132379 - 2158335- 6202294  
E-mail: [suanny@libreriamedica.com](mailto:suanny@libreriamedica.com)  
[servicioalcliente@libreriamedica.com](mailto:servicioalcliente@libreriamedica.com)  
Ciudad de México - CDMX, México:  
PERNAMBUCO 853,  
Colonia, Lindavista Norte  
Teléfono: +52 55 4544 5702  
E-mail: [ventas@libreriamedica.mx](mailto:ventas@libreriamedica.mx)

**HECHO DEPÓSITO LEGAL**

Prohibida la reproducción parcial o total del material editorial o gráfico de esta publicación sin previa autorización escrita del editor. El esfuerzo y entrega de médicos colegas hicieron posible terminar este proyecto. Fotocopiarlo es una forma de irrespetarse e irrespetar el trabajo y dignidad de los autores.  
Gracias por su apoyo al adquirir un original.

LA EDITORIAL

Para nosotros es muy importante su opinión acerca de esta obra. Escríbanos:  
[opinioneditorial@libreriamedica.com](mailto:opinioneditorial@libreriamedica.com)



Consulte el  
catálogo de  
publicaciones  
*on-line*

[www.libreriamedica.com](http://www.libreriamedica.com)  
[www.ebookmedico.com](http://www.ebookmedico.com)



**¿POR QUÉ PUBLICAMOS?**

Nos motiva construir contenidos, información y conocimiento con excelencia y responsabilidad social. Exhortamos a nuestros lectores a aceptar el desafío de hacer de este cúmulo de valiosa información, experiencia, evidencia e investigación, plasmado en nuestros libros o procesos académicos facilitados, un elemento de impacto en el entorno social y asistencial donde cada uno se encuentre, y de esta manera poder brindar a la comunidad mayores y mejores posibilidades de calidad de vida.

# EDITORES

## **Marcela Calle Páez, MD**

Neumóloga pediatra, epidemióloga

Universidad El Bosque

Bogotá D. C., Colombia

*Capítulos 1 y 10*

## **Jairo Bedoya Giraldo, MD**

Neumólogo pediatra

Respiremos S.A.S.

Unidad de Neumología y Endoscopia Respiratoria del Eje Cafetero

Pereira, Colombia

*Capítulos 8 (segunda parte), 9, 14 y 15*



# AUTORES

## **Iván Francisco Álvarez Orozco, MD**

Neumólogo pediatra, somnólogo  
Director, Neumocenter IPS  
Valledupar, Colombia  
*Capítulos 2 y 13*

## **Magnolia Arango Loboguerrero, MD**

Neumóloga pediatra  
Profesora titular, Universidad Nacional de Colombia  
Bogotá D. C., Colombia  
*Capítulos 3 y 4*

## **Claudia Beltrán Arroyave, MD**

Pediatra especialista en enfermedades infecciosas  
Departamento de Pediatría, Universidad de Antioquia  
Clínica el Rosario, Clínica del Prado  
Medellín, Colombia  
*Capítulo 11*

## **Rosalba Díaz Castro, MD**

Neumóloga pediatra  
Profesora titular, Universidad del Cauca  
Popayán, Colombia  
*Capítulo 12*

**Iván Felipe Gutiérrez Tobar, MD**

Pediatra especialista en enfermedades infecciosas  
Clínica Infantil Santa María del Lago, Clínica Infantil Colsubsidio  
Bogotá D. C., Colombia  
*Capítulo 11*

**Claudia Llerena Polo, MSc**

Bacterióloga  
Magíster en Ciencias Biológicas  
Instituto Nacional de Salud, Grupo de Micobacterias  
Bogotá D. C., Colombia  
*Capítulo 5*

**Juan Pablo Londoño Ruiz, MD, MSc**

Infectólogo pediatra  
Máster en VIH  
Clínica Infantil Colsubsidio, Méderi  
Programa de VIH  
Aunarsalud  
Bogotá D. C., Colombia  
*Capítulo 11*

**Marina Rosa Manotas Villegas, MD**

Neumóloga pediatra  
Clínica Pediátrica Colsanitas  
Bogotá D. C., Colombia  
*Capítulo 2*

**Jaime Morales De León, MD**

Neumólogo pediatra  
Clínica Respiratoria y de Alergia S.A.S.  
Cartagena, Colombia  
*Capítulo 8*

**Jürg Niederbacher Velásquez, MD**

Neumólogo pediatra  
Profesor titular, Universidad Industrial de Santander  
Instituto Neumológico del Oriente  
Bucaramanga, Colombia  
*Capítulos 6 y 7*

**Diego Saa Navia, MD**

Neumólogo pediatra  
Fundación Clínica Infantil Club Noel  
Cali, Colombia  
*Capítulo 9*

**Iván Stand Niño, MD**

Neumólogo pediatra  
Universidad del Norte, Universidad Simón Bolívar  
Barranquilla, Colombia  
*Capítulo 6*



# INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB), conocida antiguamente como *tisis* o *plaga blanca*, es una enfermedad que ha afectado a la población humana desde hace muchos siglos. Es causada por *Mycobacterium tuberculosis*, el cual fue descubierto por Robert Koch en 1882. En 2022, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que 10,6 millones de personas habían contraído la enfermedad, y fue la segunda causa de muerte por un agente infeccioso en ese año después de la enfermedad por coronavirus (COVID-19); 1,3 millones de personas fallecieron por esta causa y, de ellos, 167.000 tenían coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La TB afecta en forma importante a niños y adolescentes. Para 2022, se estimó que 1,25 millones de menores de 15 años (correspondientes aproximadamente al 12%) enfermaron por TB, así como más de medio millón de adolescentes entre 15 y 19 años. Hay que tener en cuenta que la pandemia por COVID-19, en 2020, llevó a una disminución en el número de personas diagnosticadas y notificadas por TB y a un aumento en la mortalidad y una disminución en las personas que recibieron tratamientos preventivos, situación que condujo a que en los años siguientes se presentara un aumento en el número de casos y en la mortalidad por esta enfermedad; en 2022 se logró llegar a los niveles de notificación que se tenían previos a la pandemia.

Existe una brecha importante en prevención de la TB en niños. El tratamiento preventivo y la búsqueda de contactos son acciones fundamentales para evitar que los contactos enfermen por TB y poder cortar la cadena de transmisión. Después de la infección, los más pequeños tienen un mayor riesgo de evolucionar a enfermedad por TB, incluidas las formas graves, lo cual puede ocurrir poco tiempo después de la exposición y de la

infección. Para el tratamiento de la TB latente también ha habido un avance ya que se han propuesto desde hace varios años esquemas acortados, los cuales facilitan la adherencia por parte de los pacientes.

Se considera que existen dificultades en el diagnóstico de la TB en los niños. Aún más, hay una gran brecha en el diagnóstico de la TB en niños dependiendo de la edad (a menor edad es mayor el número de niños que no son diagnosticados); esto se debe a varios factores: los síntomas son más inespecíficos en los niños de corta edad, la enfermedad por TB es paucibacilar, es más difícil la obtención de especímenes adecuados en ellos y, por lo tanto, es más difícil la confirmación bacteriológica y hay carencia de pruebas en el punto de atención que tengan buena sensibilidad. Sin embargo, hace varios años se cuenta con técnicas moleculares que tienen mejor sensibilidad y muy buena especificidad, y han sido avaladas por la OMS. Su utilización ha llevado a un aumento de los diagnósticos y la confirmación de esta enfermedad en el mundo. En nuestro país contamos con múltiples pruebas moleculares que están incluidas en los planes de beneficios, pero todavía es insuficiente el número de estas pruebas que se realizan en muestras de niños; se requiere que el personal médico las conozca y las solicite, y sean realizadas en un mayor número en el país. Mediante la Resolución 227 de 2020 figuran en los lineamientos del país y se encuentran priorizadas en el “Algoritmo diagnóstico de la TB pulmonar activa en menores de 15 años”.

Para el tratamiento de la TB sensible se continúan utilizando esquemas estandarizados con buenos resultados en los niños y adolescentes. Se recomienda el uso de medicamentos dispersables en presentaciones adecuadas para los pequeños, las cuales se tienen en el país desde hace muchos años y se encuentran normadas por el Ministerio de Salud. Se han propuesto esquemas cortos, tanto para casos de TB sensible como para TB resistente, de los cuales falta su implementación para niños en nuestro país de acuerdo con las últimas recomendaciones internacionales. Es indispensable un adecuado seguimiento para lograr buenos resultados en el tratamiento y prevenir abandonos y muertes.

Sería muy importante que en Colombia se realizara un mayor número de investigaciones sobre TB en niños y adolescentes, las cuales permitan superar las problemáticas actuales en TB infantil.

Invitamos a todos los lectores, a participar y liderar acciones que permitan mejorar la prevención, el diagnóstico, el tratamiento, la atención y, en general, el control de la TB en nuestros niños y adolescentes.

# PRESENTACIÓN

La Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica (ACNP) y su Comité de Tuberculosis presentan este documento sobre la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis (TB) en pediatría en nuestro país, basado en las mejores recomendaciones de la literatura médica, para ser utilizado y aplicado por los diferentes profesionales de la salud. Las recomendaciones están ajustadas a la norma, a nuestro medio y a nuestros recursos disponibles para lograr una aplicabilidad y que sean costo-efectivas, con el fin de cumplir una de las metas de los objetivos del desarrollo sostenible, el cual contempla como una de las estrategias necesarias el logro de la prevención y el control de la TB infantil.



# PRÓLOGO

Es un gran honor personal y académico participar, con este prólogo, en el libro *Recomendaciones prácticas sobre la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis infantil*, del grupo de trabajo en tuberculosis de la Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica (ACNP), apoyado por un grupo de especiales invitados y expertos destacados por sus importantes aportes en los temas que manejan. Esta labor ha sido liderada por la Dra. Marcela Calle Páez con quien he tenido la fortuna de compartir en varios momentos de nuestro proceso laboral, profesional y académico; sin duda alguna ha sido un referente como médica, pediatra y neumóloga pediatra en el tema de la tuberculosis del niño y el adolescente, al cual le ha dedicado muchos momentos de esfuerzo durante toda su vida profesional.

La tuberculosis en el niño ha sido, es y será una problemática que debemos afrontar de la mejor manera posible por las dificultades que ella implica desde el punto de vista social, clínico, farmacológico y de salud pública.

El grupo de trabajo que ha desarrollado este libro ha realizado un esfuerzo muy especial para ofrecer a los diferentes profesionales de la salud, pero en especial a los médicos, pediatras, neumólogos pediatras e infectólogos pediatras de Colombia y de todos los países en desarrollo, un compendio de extraordinaria utilidad para atender a los niños y sus familias con sospecha o confirmación diagnóstica de tuberculosis.

Quienes desarrollan cada uno de los capítulos han dado su máximo empeño para lograr transmitir la mejor información posible sobre el

tema tratado y su utilidad para quien lo consulte en cualquier momento de su vida profesional. A continuación, resaltaré en particular los siguientes aspectos:

- Los datos de prevalencia y carga de enfermedad, sin lugar a dudas, hablan de la importancia del problema para el mundo y para nuestro país.
- La dificultad para orientar el diagnóstico e identificar la tuberculosis en los menores de 5 años.
- La clínica de la tuberculosis neonatal, su difícil diagnóstico y su alta mortalidad.
- Las formas extrapulmonares y todo lo que su diagnóstico y manejo conllevan.
- El problema de la tuberculosis latente, y la necesidad de explorar cada día mejores alternativas de diagnóstico y manejo.
- La radiografía simple de tórax como una herramienta importante para la orientación diagnóstica, teniendo conciencia de la alta variabilidad intra e interobservador en los niños, las dificultades para tener equipos adecuados y, más aún, evaluadores competentes en muchas zonas del país.
- El papel y el momento de la tomografía, la resonancia de tórax y otras técnicas de imágenes diagnóstica, así como la necesidad de técnicas adecuadas que requieren ser bien interpretadas.
- La dificultad para la toma de muestras adecuadas para identificar la *Mycobacterium tuberculosis* en los niños, en especial los menores de 4 años, y en las poblaciones más distantes sin adecuados equipos de laboratorio, ni personal idóneo para apoyar el diagnóstico.
- Las pruebas moleculares para la detección de *Mycobacterium tuberculosis* y la resistencia a fármacos según laboratorios de baja, moderada, o alta complejidad.
- El tratamiento de la tuberculosis en sus diferentes condiciones según la sensibilidad y la tolerancia a los diferentes medicamentos, con la especial relevancia de la tuberculosis multidrogorresistente en los niños, en todos los aspectos de diagnóstico y manejo que ellos representan.
- La problemática con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y otras formas de inmunodeficiencia.
- La necesidad y las dificultades del adecuado seguimiento y supervisión al tratamiento.

- La necesidad de tener presente que un importante porcentaje de las recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la tuberculosis en niños se han extrapolado de las recomendaciones para adultos.
- La situación social epidemiológica y ética que representa la desnutrición y su gran repercusión para los niños y adolescentes en cuanto al riesgo de tener tuberculosis con dificultades especiales de diagnóstico y manejo.
- La importancia de disponibilidad de la vacuna a pesar de su aparente baja capacidad de protección, y la expectativa en futuras vacunas con mayor protección.
- La necesidad de tener muy presentes los múltiples factores de riesgo para tuberculosis en el niño, y el trabajo que se requiere para tratar de mitigar su impacto.

Amerita resaltar la importancia de la forma en que la ACNP, y en especial este distinguido grupo de profesionales, asumen esta responsabilidad en una entidad que por sus características tiene muchas limitaciones de apoyo económico desde las diferentes instancias tanto públicas como privadas. En este sentido, es un especial indicador de la responsabilidad social que los motiva, y por lo cual deben ser reconocidos y valorados con creces por nuestro grupo, la comunidad científica y la comunidad en general.

**Gustavo Aristizábal Duque, MD**  
**Neumólogo pediatra**  
**Expresidente y fundador, Asociación**  
**Colombiana de Neumología Pediátrica (ACNP)**



# ÍNDICE

<b>Introducción</b>	<b>IX</b>
<b>Presentación</b>	<b>XI</b>
<b>Prólogo</b>	<b>XIII</b>
<b>1</b> Carga de la enfermedad por tuberculosis Marcela Calle Páez	<b>1</b>
<b>2</b> Tuberculosis latente Iván Francisco Álvarez Orozco; Marina Rosa Manotas Villegas	<b>9</b>
<b>3</b> Factores de riesgo para la tuberculosis Magnolia Arango Loboguerrero	<b>29</b>
<b>4</b> Cuadro clínico de la tuberculosis infantil y de los adolescentes Magnolia Arango Loboguerrero	<b>37</b>
<b>5</b> Diagnóstico por laboratorio de tuberculosis en niños y adolescentes Claudia Llerena Polo	<b>51</b>
<b>6</b> Utilidad de las pruebas diagnósticas en la tuberculosis infantil y del adolescente Jürg Niederbacher Velásquez; Iván Stand Niño	<b>81</b>
<b>7</b> Radiografía de tórax y otros estudios imagenológicos en tuberculosis infantil Jürg Niederbacher Velásquez	<b>97</b>

<b>8</b>	Otros exámenes útiles para el diagnóstico de la tuberculosis. Primera parte: anatomía patológica de la tuberculosis Jaime Morales De León	<b>107</b>
<b>8</b>	Otros exámenes útiles para el diagnóstico de la tuberculosis. Segunda parte: prueba de adenosina deaminasa y el enfoque de su aplicación diagnóstica en tuberculosis Jaime Morales De León; Jairo Bedoya Giraldo	<b>113</b>
<b>9</b>	Tratamiento de la tuberculosis sensible en niños y adolescentes Diego Saa Navia; Jairo Bedoya Giraldo	<b>121</b>
<b>10</b>	Tuberculosis farmacorresistente en niños y adolescentes Marcela Calle Páez	<b>137</b>
<b>11</b>	Tratamiento del niño y del adolescente con coinfección de tuberculosis y VIH Iván Felipe Gutiérrez Tobar; Claudia Beltrán Arroyave; Juan Pablo Londoño Ruiz	<b>165</b>
<b>12</b>	Tuberculosis en personas inmunosuprimidas sin VIH Rosalba Díaz Castro	<b>179</b>
<b>13</b>	Impacto de la pandemia por COVID-19 en la tuberculosis Iván Francisco Álvarez Orozco	<b>189</b>
<b>14</b>	Vacuna BCG Jairo Bedoya Giraldo	<b>199</b>
<b>15</b>	Bioseguridad y prevención de infección en la tuberculosis Jairo Bedoya Giraldo	<b>211</b>
<b>Anexo</b>		<b>223</b>
<b>Abreviaturas y acrónimos</b>		<b>227</b>

# CARGA DE LA ENFERMEDAD POR TUBERCULOSIS

# 1

Marcela Calle Páez, MD

## SITUACIÓN DE LA TUBERCULOSIS EN EL MUNDO

La tuberculosis (TB) es una causa importante de morbilidad y mortalidad en el mundo que afecta a todos los grupos poblacionales, incluyendo a los niños. En 2022 fue la segunda causa de muerte por un solo agente infeccioso después de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) y causó casi el doble de muertes que el VIH/sida (1).

Se estima que cerca de la cuarta parte de la población mundial está infectada con *Mycobacterium tuberculosis* (1, 2). Posterior a la infección, el riesgo de desarrollar la enfermedad de TB es mayor en los primeros dos años. Del número total de personas que desarrollan la enfermedad de TB cada año, la mayoría son adultos, con más casos entre hombres que entre mujeres (1).

El *Informe mundial de la OMS* estimó que para el 2022 existían alrededor de 10,6 millones de enfermos de TB. La tasa de incidencia de TB presentó caídas de aproximadamente 2% anual entre los años 2010 y 2020 con posterior aumento de 3,9% entre 2020 y 2022, de 128 a 133 por 100.000 habitantes (1). La brecha mundial entre el número estimado de personas que desarrollan TB y el número notificado se redujo a 3,1 millones en 2022, en comparación con 4 millones en 2020 y 2021 (1). En 2019 se diagnosticaron 7,1 millones de casos de TB, 5,8 millones en 2020 y 6,4 millones en 2021 (1, 3, 4). En 2022, el número de personas recién diagnosticadas con TB fue de 7,5 millones. Se considera que la caída global en el número de personas recién diagnosticadas y notificadas por TB en 2020 se debió al impacto causado por la pandemia de COVID-19.

La TB puede afectar a cualquier persona, independientemente de su edad o sexo. La carga más alta se encuentra en los hombres adultos con un estimado de 5,8 millones, que representaron el 55% de todos los casos en 2022; en comparación, 3,5 millones de casos de mujeres adultas representaron el 33% del total y se estimaron 1,25 millones de casos de niños de 0 a 14 años, lo que equivale al 12% del total. En este mismo año, la mayoría de los casos de TB se produjeron en las regiones de la OMS de Asia Sudoriental (46%), África (23%) y el Pacífico Occidental (18%), con porcentajes más pequeños en el Mediterráneo Oriental (8,1%), las Américas (3,1%) y Europa (2,2%) (1). Treinta países con una alta carga de TB representaron el 87% de los casos de TB en el mundo en 2022 y dos tercios del total mundial estaba en ocho países: India (27%), Indonesia (10%), China (7,1%), Filipinas (7,0%), Pakistán (5,7%), Nigeria (4,5%), Bangladesh (3,6%) y la República Democrática del Congo (3,0%) (1).

Entre todos los casos incidentes de TB, las personas con VIH correspondieron al 6,3% en 2022; esta proporción de casos fue más alta en los países de África (1).

La TB resistente a los medicamentos sigue siendo una amenaza para la salud pública. Se presume que, en el mundo, se presentaron 410.000 casos de TB multirresistente o resistente a la rifampicina (TB MDR/RR) en 2022. El número de personas diagnosticadas y que iniciaron el tratamiento fue mucho menor: 175.650 personas en ese año. La proporción estimada de personas con TB que padecían TB MDR/RR fue de 3,3% entre los casos nuevos y de 17% entre los tratados previamente (1).

Las muertes por TB aumentaron en 2020, con un estimado de más de 1,5 millones de personas fallecidas y disminuyeron en 2022, cuando se estimaron 1,3 millones. De ellos, 1,13 millones eran VIH negativos y 167.000 personas eran VIH positivos (1).

Las tasas de éxito del tratamiento fueron de 88% para las personas tratadas por TB sensible a los medicamentos y de 63% para las personas con TB MDR/RR (1).

## **TUBERCULOSIS EN LOS NIÑOS Y LOS ADOLESCENTES EN EL MUNDO**

Estimar la carga global de enfermedad por TB en niños es un desafío debido, en gran parte, a la dificultad para establecer un diagnóstico definitivo. La gran brecha en la detección de casos incluye las dificultades

en la obtención de especímenes y la baja confirmación bacteriológica en niños pequeños debido a la naturaleza paucibacilar de la enfermedad en este grupo de edad y a la falta de pruebas de alta sensibilidad en el punto de atención (5).

Dodd publicó en 2014 que 7,5 millones de niños contraían anualmente la infección por TB (6). La cantidad de niños entre 0 y 14 años con enfermedad por TB, de acuerdo con estimados de la OMS, venía incrementándose en 2017 a 2019, con 1 millón en 2017, 1,1 millones en 2018, y 1,2 millones en 2019 (7). En 2020 hubo un descenso a cerca de 1,1 millones de niños menores de 15 años enfermos por TB, los cuales correspondieron al 11% (1, 4). Debe tenerse en cuenta que en ese año a los Programas Nacionales de TB se notificaron menos de la mitad de esos niños (5) como consecuencia de la pandemia. En 2021 y 2022 hubo un aumento en el número de niños estimados con TB: 1,2 millones de niños (correspondientes al 12%) en 2021 y 1,25 millones de niños (correspondientes al 12%) en 2022; en este año, los menores de 5 años correspondieron al 47% (1).

De las 239.000 defunciones por TB en niños entre 0 y 14 años que se presentaron durante 2015, Dodd estimó que el 80% fueron en menores de 5 años. De todas las muertes en niños de 0 a 14 años, el 96% ocurrió en niños que no tenían acceso al tratamiento para TB (8). En 2022 fallecieron 214.000 menores de 15 años y de ellos 31.000 (14%) de las muertes por TB correspondieron a niños que vivían con VIH (1).

Existe poca información sobre la carga de la enfermedad por TB en adolescentes. Snow y colegas publicaron en un estudio que 727.000 adolescentes (de 10-19 años) enfermaron de TB en el 2012 (9). Durante muchos años, la mayor parte de la información de TB en niños incluyó a los menores de 15 años. Solo recientemente se ha buscado conocer la situación de los adolescentes mayores entre 15 y 19 años, entre quienes se estima que más de medio millón desarrollan TB cada año (5).

La brecha en la notificación de la TB es mayor en los niños más pequeños, del 58% para niños de 0-4 años y del 45% para niños de 5-14 años, comparado con el 30% en todas las demás edades combinadas (10). La pandemia por el COVID-19 tuvo un impacto negativo adicional en la notificación de los niños infectados con TB durante el 2020. En ese año solo un tercio de los contactos menores de 5 años elegibles para tratamiento preventivo lo recibieron (5).

Varios datos han mostrado que entre 25.000 y 32.000 niños desarrollan TB MDR/RR cada año y que menos de 10% de estos fueron diagnóstica-

dos y tuvieron acceso al tratamiento (11, 12). En 2019 se informó que un poco más de 5500 niños habían empezado tratamientos de segunda línea para TB resistente.

## **TUBERCULOSIS EN COLOMBIA**

Hasta 2019 se venía observando un aumento de casos de TB en el país cuando se notificaron 14.886 casos (13). En 2020 se observó una reducción en su número a 12.582 casos (14), probablemente debido a la pandemia; posteriormente se observó una recuperación: en 2021 se notificaron 14.091 casos (15) y en 2022 17.460 casos (16). La tasa de incidencia se redujo de 27,3 por 100.000 habitantes en 2019 a 22 casos por 100.000 habitantes en 2020 (14). Posteriormente, las tasas de incidencia aumentaron: en 2021 la tasa de incidencia fue de 25,8 por 100.000 habitantes (15) y en 2022 fue de 31 por 100.000 habitantes (16). La distribución por sexo mostró que se ven más afectados los hombres con el 65,1%. En ese año, los casos de TB en privados de libertad correspondieron a 7,1%, los migrantes a 5,4%, los indígenas a 4,4%, los afrodescendientes a 3,6%, los habitantes de calle a 3,2% y el personal de salud a 1,7% (16).

La proporción de casos con coinfección TB-VIH fue de 12% en 2021 y 2022, lo que convirtió a esta patología en la más frecuente en las personas con sida (15-17).

La TB MDR/RR mostró aumentos hasta 2017; posteriormente se observó una reducción progresiva, la cual fue más marcada en 2020 y un nuevo aumento durante 2021 y 2022. En 2022 fueron notificados 246 casos de TB MDR/RR en el país. El segundo tipo de farmacoresistencia encontrado en ese año fue la mono y la polirresistencia a la isoniacida con 208 casos (16).

Se observó un incremento en la mortalidad por TB en Colombia posterior a 2020 y 2021 en los cuales disminuyó la detección de casos por la pandemia. En 2022 se notificaron 1262 muertes por TB y de ellas 23 correspondieron a menores de 15 años. La tasa de mortalidad para ese año fue de 2,4 por 100.000 habitantes (16).

En 2019 se informó un 75% de éxito en el tratamiento de las personas afectadas por la TB (nuevos y recaídas) y en 2020 fue de 71%; el resultado del tratamiento para los casos de TB previamente tratados fue de 53,7%. No obstante, la meta debería ser mayor de 90% (16, 17).

## TUBERCULOSIS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES EN COLOMBIA

Durante varios años se venía observando en el país una disminución en el número y en la proporción de niños menores de 15 años con TB hasta 2020, donde se presentó el descenso más marcado; en 2021 y 2022 se registraron aumentos tanto del número como de la proporción de casos. Las notificaciones de niños de 0 a 14 años en los últimos cuatro años han sido las siguientes: en 2019 se notificaron al Programa Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis de Colombia 404 niños menores de 15 años, los cuales correspondieron al 2,7% del total de notificaciones (14); en 2020 se notificaron 328 menores de 15 años que correspondieron al 2,5% (15, 18); en 2021 380 menores de 15 años que correspondieron al 2,7% (15). En 2022, se notificaron 577 niños de 0-14 años que correspondieron al 3,3% del total, de los cuales el 53,9% eran niños y el 46,1% niñas; también se notificaron 755 adolescentes entre 15 y 19 años (16).

Las entidades territoriales que más reportaron casos de TB en menores de 15 años en 2022 fueron, en orden descendente, Antioquia, Bogotá, Guajira, Meta, Cali, Norte de Santander, Risaralda y Barranquilla (16). Múltiples datos indican que en niños y adolescentes predomina la TB pulmonar (TBP).

En 2022 entre los menores de 15 años en quienes hubo confirmación microbiológica, la baciloscopia positiva correspondió a 19,08%, el cultivo positivo a 16,9% y la prueba molecular positiva a 31% (16). Sin embargo, no se tiene la información del número de niños a los que se les tomaron las pruebas, por tanto, no se pueden sacar otras conclusiones. En general, aunque las pruebas moleculares positivas aumentaron en relación con años anteriores, la confirmación microbiológica sigue siendo baja en menores de 15 años.

La principal comorbilidad que presentaron los niños en 2019 fue la desnutrición, la cual se observó en 14,9% de los menores de 15 años y en 15,5% de los adolescentes entre 15 y 19 años. Entre las edades de 0 a 14 años se informó una coinfección con VIH de 0,5% y en el grupo entre 15 y 19 años de 4,3%. En cuanto a la asociación de TB y diabetes, se informó el 0,1% en menores de 15 años y el 0,2% en el grupo de entre 15 y 19 años (13).

En el análisis de la TB en menores de 15 años por etnias se encontró que, en 2020, el 20% pertenecían a comunidades indígenas, 5,6% eran afrodescendientes y 0,4% eran raizales (18). El análisis por grupos poblacionales en ese mismo año mostró que el 8,4% de los menores de 15 años eran migrantes, 1,6% desplazados y 0,8% habitantes de calle (18).

En 2019, el éxito de tratamiento de la TB sensible en menores de 15 años fue de 78,3%, con 9,3% de fallecidos y 8% de pérdida en el seguimiento (14). Si bien el éxito en el tratamiento en menores de 15 años es el más alto por grupo etario, no alcanza las metas ideales.

La TB farmacorresistente en niños se diagnostica poco en el país. Entre los casos en menores de 15 años, se encontró que desde 2009 hasta 2017, 38,2% correspondieron a TB MDR/RR, 49,1% correspondieron a casos de mono o polirresistencia a la isoniacida y 9,1% a otras polirresistencias; 3,6% de los diagnósticos fueron clínicos (18). En el grupo de jóvenes de 15 a 19 años, la proporción de casos de TB MDR/RR fue de 63%; la proporción de casos con mono o polirresistencia a la isoniacida fue de 32%, 0,9% de casos de tuberculosis extensamente resistente (XDR) y 3% de diagnóstico clínico.

La administración de terapia preventiva en menores de 5 años disminuyó de forma importante en nuestro país en 2020 en comparación con el 2019, probablemente como efecto de la pandemia del SARS-CoV-2, con recuperaciones parciales de 250 terapias preventivas en 2021 y 328 en 2022 (16), cifras que continúan siendo muy bajas.

## CONCLUSIONES

La TB sigue siendo una enfermedad que afecta a gran cantidad de la población humana y tiene un alto impacto en términos de salud pública y en cifras de morbilidad y mortalidad en el mundo.

Las estadísticas mundiales muestran que la pandemia de la COVID-19 llevó a una disminución en la cantidad de personas recién diagnosticadas con TB, un aumento en la mortalidad, una disminución en el número de personas que recibieron tratamiento para TB farmacorresistente y una disminución de las personas que recibieron tratamiento preventivo, parámetros que mostraron recuperación en 2022.

La TB sigue siendo poco detectada en niños tanto en el mundo como en Colombia. La brecha de detección es mayor mientras menor es la edad del niño. En Colombia existe un subdiagnóstico y subnotificación de casos infantiles de TB sensible y resistente. Aunque en los últimos años ha habido un incremento importante de las técnicas diagnósticas, en especial el empleo de pruebas moleculares, se continúa teniendo cifras bajas de confirmación diagnóstica en los niños en nuestro país. La proporción de niños que recibieron tratamientos preventivos es baja.

Se requiere mejorar la detección de niños con la enfermedad y la confirmación diagnóstica mediante el empleo de técnicas de recolección de

especímenes adecuadas, además de la realización de pruebas diagnósticas con una mayor sensibilidad. También es necesario mejorar el estudio de contactos y la administración de terapia preventiva para infección tuberculosa latente (TBL).

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Houben RM, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med.* 2016;13(10):e1002152.
3. World Health Organization: Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/363752>. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
5. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization. 2022 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046832>
6. Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, et al. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Health.* 2014;2(8):e453-9.
7. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
8. Dodd PJ, Yuen CM, Sismanidis C, et al. The global burden of tuberculosis mortality in children: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Health.* 2017;5(9):e898-e906.
9. Snow KJ, Sismanidis C, Denholm J, et al. The incidence of tuberculosis among adolescents and young adults: a global estimate. *Eur Respir J.* 2018;51(2):1702352.
10. World Health Organization. Roadmap towards ending TB in children and adolescents, third edition. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
11. Dodd PJ, Sismanidis C, Seddon JA. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(10):1193-201.
12. Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, et al. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. *Lancet.* 2014;383(9928):1572-9.

13. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis. Comportamiento de la Tuberculosis y avances en la implementación del Plan Estratégico hacia el fin de la tuberculosis en Colombia 2016-2025. Bogotá, 31 de julio de 2020. [Documento oficial sin edición].
14. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis. Subdirección de Enfermedades Transmisibles. Comportamiento epidemiológico y programático de la TB en Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Bogotá, septiembre de 2021. [Documento oficial sin edición].
15. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis. Comportamiento programático de la TB en Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Bogotá, 24 de marzo de 2022. [Documento oficial sin edición].
16. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis. Situación de la TB en Colombia y avances y desafíos Bogotá, 13 de abril de 2023. [Documento oficial sin edición].
17. Ministerio de Salud y Protección social Colombia. Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis. Lineamientos para la Conmemoración del Día Mundial de Lucha contra la Tuberculosis en Colombia. Bogotá, marzo de 2022. [Documento oficial sin edición].
18. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis. Subdirección de Enfermedades Transmisibles. Comportamiento epidemiológico y programático de la TB infantil en Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Bogotá, septiembre de 2021. [Documento oficial sin edición].

# TUBERCULOSIS LATENTE

# 2

Iván Francisco Álvarez Orozco, MD  
Marina Rosa Manotas Villegas, MD

## INTRODUCCIÓN

Una de las barreras para la erradicación global de la tuberculosis (TB) ha sido la alta prevalencia de la infección tuberculosa latente (TBL) y la probabilidad que tiene esta de progresar a una TB activa en grupos de riesgo específicos; de ahí la importancia de considerar de manera sistemática su identificación y su abordaje teniendo en cuenta unas directrices que se ajusten al entorno nacional y mantengan la relevancia de la investigación y la medicina basada en evidencia. En este capítulo se presenta de forma sintetizada la definición, la epidemiología, el diagnóstico y el tratamiento de la TBL en los niños.

La TBL es un estado de respuesta inmune persistente a la estimulación por antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* sin evidencia de manifestaciones clínicas de TB activa (1,2). La identificación y el tratamiento de los niños con TBL es uno de los componentes estratégicos en la lucha para el control de la TB. Los programas de cribado incluyen este componente con el propósito de prevenir el desarrollo de la TB (3).

La mayoría de los niños a los que se detecta una TBL han sido infectados de manera reciente, en contraste con los adultos, quienes pueden haber sido infectados décadas antes. Los niños presentan el mayor riesgo de progresión de la infección a la TB y a enfermedad potencialmente diseminada con respecto a los adultos (4, 5). Específicamente, los menores de 5 años tienen el mayor riesgo de una progresión con el desarrollo de una TB diseminada, incluso en el sistema nervioso central (SNC) (6). La mayor parte de los casos de progresión de la TB ocurre entre los 2 y los 12 meses de la

infección inicial (7). Este contexto ha llevado al reconocimiento de la importancia del abordaje diagnóstico de la TBL con un tratamiento preventivo.

## **DEFINICIONES**

En este capítulo se adoptan las definiciones propuestas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en la guía consolidada sobre TB (1, 2).

### **Bajo peso**

Peso para la edad menor de  $-2$  en *z-score* en los niños menores de 10 años.

### **Caso índice (paciente índice) de tuberculosis**

Persona de cualquier edad identificada inicialmente con una TB nueva o recurrente en un hogar específico u otro escenario comparable en el cual otros pueden haber estado expuestos. Un caso índice es la persona en la que se centra la investigación de contactos, pero no es necesariamente el caso fuente.

### **Contacto**

Una persona que estuvo expuesta a una persona con TB.

### **Contacto del hogar**

Una persona que compartió el mismo espacio de vida cerrado con el caso índice por una o más noches o por períodos diarios extendidos o frecuentes durante los 3 meses antes de comenzar el tratamiento actual.

### **Escenario de alta transmisión de la tuberculosis**

Un escenario con una alta frecuencia de individuos con TB activa no diagnosticada o no detectada o donde están presentes pacientes con TB infecciosa y existe un riesgo alto de transmisión de la TB. Los pacientes con TB son más infecciosos cuando son tratados inadecuadamente o no son tratados en absoluto. La diseminación se incrementa mediante los procedimientos que generan aerosoles y por la presencia de individuos altamente susceptibles.

## Grupos de edad

- **Infante:** niño menor de un año (12 meses).
- **Niño pequeño:** una persona menor de 5 años.
- **Niño:** una persona menor de 10 años.
- **Adolescente:** una persona de 10 a 19 años (inclusive).
- **Adolescente joven:** una persona de 10 a 14 años.
- **Adolescente mayor:** una persona de 15 a 19 años.

## Infección tuberculosa latente

Es un estado de respuesta inmune persistente a la estimulación por antígenos de *M. tuberculosis* sin evidencia de manifestaciones clínicas de TB activa. También se denomina *infección tuberculosa*. No existe una prueba estándar para la identificación directa de la infección por *M. tuberculosis* en humanos. La mayoría de las personas infectadas no tienen signos o síntomas de TB, pero tienen riesgo de desarrollar una TB activa.

## Investigación de contacto

Identificación sistemática de las personas que han tenido contacto con enfermos, incluyendo niños y adolescentes con TB no diagnosticada previamente e infección tuberculosa entre los contactos en el hogar y en escenarios comparables en los cuales la transmisión ocurre. La investigación consiste en la identificación, la evaluación clínica —o la evaluación y la provisión del tratamiento apropiado de la TB (para personas con tuberculosis confirmada)— o el tratamiento preventivo de la tuberculosis —para personas sin TB—. Se han utilizado los términos *investigación de contacto reverso* o *investigación de caso fuente* para la investigación de contacto y *cribado* para identificar la fuente probable de infección.

## Manejo programático del tratamiento preventivo de la tuberculosis

Todas las actividades coordinadas por parte de los cuidadores de la salud públicos y privados y la comunidad con el objetivo de ampliar el tratamiento preventivo de la tuberculosis a las personas que lo necesitan.

## Personas que usan drogas

Personas que participan en el uso nocivo o peligroso de sustancias psicoactivas, lo que impacta negativamente en su salud, su vida social, sus recursos y su situación legal.

## Tuberculosis

Es el estado de enfermedad debido a *M. tuberculosis*. Se refiere a la tuberculosis *activa* o la *enfermedad tuberculosa*, con el fin de distinguirla de la infección tuberculosa.

## Tuberculosis confirmada bacteriológicamente

Tuberculosis diagnosticada en espécimen biológico mediante baciloscopia, cultivo o una prueba molecular aprobada como Xpert MTB/RIF.

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA TUBERCULOSIS LATENTE

La OMS destaca que 7,5 millones de niños y adolescentes jóvenes menores de 15 años se infectan nuevamente con *M. tuberculosis* cada año y, de manera acumulativa, aproximadamente 67 millones de niños y adolescentes jóvenes menores de 15 años se han infectado con este germen, incluyendo 2 millones con cepas de tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) y 100.000 con cepas de TB extensamente resistente (TB XDR) (1).

Se estima que 25% de las personas en el mundo tienen una infección latente por *M. tuberculosis* y que la tuberculosis activa se puede desarrollar en 10% de los infectados (8). El riesgo de progresión en niños menores de 12 meses con TBL no tratada varía de 40% a 50%, en niños de 1 a 2 años se encuentra alrededor de 25% y cae a entre 5% y 10% en niños escolares. En el caso de los adolescentes, se encuentra entre 10% y 15% (9).

La prevalencia de la TBL es mayor entre los niños y los adolescentes mayores de 15 años que en los niños menores de 15 años (0,22; IC de 95%; 0,60 en 3 estudios). Sin embargo, todos los contactos del hogar, con independencia de su edad o del estado de la TBL, tienen un riesgo sustancialmente mayor de progresión a la tuberculosis activa que la población general (2).

## INVESTIGACIÓN DE CONTACTOS Y CRIBADO DE LA TUBERCULOSIS

El panorama epidemiológico de la TB vuelve cada vez más relevante la investigación y el manejo de contactos teniendo en cuenta la identificación de aquellos que son estrechos, la evaluación clínica, la realización de pruebas (de ser posible) y la provisión del tratamiento apropiado según corresponda a la TBL o a la TB, con el fin de mejorar la salud de los individuos y de la comunidad en general (1).

La investigación de contactos ayuda a identificar las personas con TB no diagnosticada, lo que reduce los retrasos en el tratamiento y la transmisión posterior, al igual que contribuye a prevenir la TB, de modo que mejora el acceso al manejo adecuado para los contactos de niños, adolescentes y adultos (1).

Cuando el caso índice es un niño, se recomienda que la investigación de contactos y el cribado incluya la identificación de la fuente probable de infección. Algunos otros términos también se refieren a ello como la *investigación de contacto reverso* o la *investigación de caso fuente*. La intervención del paciente índice debe efectuarse tan pronto como sea posible después del diagnóstico, preferiblemente dentro de la primera semana, con el fin de establecer los detalles relacionados con los contactos del hogar y otros contactos estrechos (1).

### PRIORIZACIÓN DE CONTACTOS DEL HOGAR

En la investigación de contacto es fundamental la priorización de contactos del hogar de personas con TB, ya que constituyen un grupo de riesgo bien reconocido para la TBL o activa, incluyendo la TB prevalente que se detecta en el momento de la investigación inicial de contacto y la TB incidente que ocurre dentro de los 2 a 5 años subsecuentes. Con la evidencia disponible, la OMS destaca que los niños expuestos que presentaron infección tuberculosa y no recibieron el tratamiento preventivo tuvieron un riesgo de 18% de desarrollar TB dentro de los 2 años siguientes a la evaluación como contactos. Adicionalmente, 61% de los niños y adolescentes y 83% de todos los niños menores de 5 años con infección tuberculosa que desarrollaron la TB lo hicieron dentro de las semanas posteriores a la investigación del contacto inicial (1).

Los niños, especialmente los menores de 2 años, tienen un riesgo muy alto de progresión a la TB después de la infección. A pesar de ello, la in-

vestigación de contactos llega a muchos de ellos demasiado tarde para prevenir la enfermedad. A esto se suma que 80% de las muertes pediátricas ocurren en niños menores de 5 años; de ahí que la detección y el diagnóstico temprano de la infección tuberculosa en los adultos y el tratamiento oportuno de la TB en los niños que sean contactos representan medidas claves para reducir la morbilidad y la mortalidad por TB en la población infantil (1).

La OMS también destaca que los resultados de un estudio enfocado en determinar el papel de la investigación de contacto en países con alta carga de TB mostraron la detección de TB nueva en 12% de los contactos e incluso una prevalencia de infección tuberculosa de 72%. Por tanto, el cribado de contactos del hogar debe considerarse una estrategia prioritaria con alto rendimiento y rentabilidad. La investigación de contactos se asocia con intervenciones efectivas, como el tratamiento preventivo, el tratamiento de la TB, el apoyo a la prevención de la transmisión y la mejoría en los desenlaces terapéuticos para los contactos, lo que la posiciona como un método esencial para la prevención y el control de la infección tuberculosa y un componente importante de los programas de tuberculosis (1).

En general, la efectividad del tratamiento para prevenir el desarrollo de la TB se estima en 91% en niños y adolescentes con infección tuberculosa. Además, ofrecer el tratamiento preventivo de la TB al mismo tiempo y durante el período en que el paciente índice aún está recibiendo el tratamiento y el cuidado puede ayudar a maximizar el entendimiento y el impacto del tratamiento preventivo y la costo-efectividad de intervenciones, como las visitas domiciliarias (1).

La OMS enfatiza en los siguientes pasos para el desarrollo operativo de la investigación de contactos (1):

- Revisión de la información disponible acerca del paciente índice.
- Evaluación de la duración y el grado de infección del paciente índice para identificar contactos.
- Consejería al paciente índice y enumeración de los contactos estrechos y del hogar.
- Desarrollo de un plan para la investigación de contactos en consulta con el paciente índice o sus padres o cuidadores.
- Consideración de otros contactos para investigación.
- Organización de visitas domiciliarias o invitación de los contactos al centro de salud para cribado de la infección o la TB.

- Conducir la evaluación clínica de contactos y la remisión para pruebas de detección de la infección o la TB y para la evaluación de VIH según corresponda.
- Provisión del tratamiento para la TB o del tratamiento preventivo en los casos de infección tuberculosa, y la provisión del soporte hasta completar el tratamiento.
- Revisión de la integridad de la investigación de contactos, intentar hacer un seguimiento de los desaparecidos y completar la información faltante.
- Garantizar el registro y la notificación sistemáticas de todo el proceso de investigación de contactos.

## DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS LATENTE

El diagnóstico de TBL se establece mediante la demostración de la infección tuberculosa previa y la exclusión de la TB activa. A continuación, se señalan los diferentes aspectos relacionados con el diagnóstico, y se incluyen las recomendaciones de la OMS (2).

### ¿A quiénes evaluar?: identificación de las poblaciones para pruebas de detección de la infección tuberculosa

La evaluación de la TBL en niños debe dirigirse a los grupos específicos en riesgo para infección tuberculosa o progresión a la TB (10, 11). Los grupos que la OMS considera son los siguientes.

#### *Personas con el virus de inmunodeficiencia humana*

- Los adolescentes que viven con el VIH y en quienes se descarta que tengan TB activa, deben recibir el tratamiento preventivo de la TB. El tratamiento también debe ser indicado para aquellos con terapia anti-retroviral (TAR), mujeres embarazadas y aquellos que han sido tratados previamente para la TB, con independencia del grado de inmunosupresión e incluso si la prueba para la detección de la TBL no está disponible.
- Los lactantes menores de 12 meses que viven con el VIH y están en contacto con una persona con TB y quienes es poco probable que tengan una TB activa mediante una evaluación clínica adecuada o de acuerdo con las guías nacionales deben recibir el tratamiento preventivo de la TB.

- Como parte de la prevención y del cuidado exhaustivo del VIH, deben incluirse las personas que viven en un escenario con alta prevalencia de la TB, con independencia del contacto con la enfermedad.
- Todos los niños que viven con el VIH y han completado el tratamiento para la TB pueden recibir el tratamiento preventivo de la TB.

### **Contactos del hogar (con independencia del estado del VIH)**

- Los niños menores de 5 años que son contactos del hogar de personas con TB pulmonar (TBP) confirmada bacteriológicamente y no tienen TB activa en la evaluación clínica apropiada deben recibir el tratamiento preventivo de la TB, incluso si la prueba para la detección de la TBL no está disponible.
- Los niños y adolescentes mayores o iguales a cinco años que son contactos del hogar de personas con TBP confirmada bacteriológicamente y no tienen TB activa en la evaluación clínica o según las guías nacionales deben recibir tratamiento preventivo para la TB si el resultado de la prueba para TBL es positivo.
- En los contactos del hogar seleccionados de alto riesgo de pacientes con TB MDR, el tratamiento preventivo debe considerarse basado en la evaluación individualizada de riesgo y una justificación clínica sólida.

### **Otras personas en riesgo**

- Las personas que inician el tratamiento anti factor de necrosis tumoral (anti-FNT), o que reciben diálisis, o se preparan para un trasplante hematológico o de órgano, o tienen silicosis, deben evaluarse de forma sistemática y tratarse para TBL.
- La evaluación sistemática y el tratamiento de la TBL deben considerarse para los trabajadores de la salud, los prisioneros y los inmigrantes en los países con una carga alta de TB, las personas sin hogar y las que usan drogas psicoactivas.
- La evaluación sistemática y el tratamiento de la TBL no se recomienda para las personas con diabetes, las personas que participan en el uso nocivo de alcohol, los fumadores de tabaco y las personas de bajo peso, a menos que también pertenezcan a otros grupos de riesgo incluidos en las recomendaciones anteriores.

En la evaluación de la TBL es importante tener en cuenta que solamente los niños que puedan beneficiarse del tratamiento deben ser valorados,

de modo que la decisión de evaluar supone también la decisión de tratar si el resultado de la prueba diagnóstica es positivo. Esta evaluación busca identificar los niños que están en riesgo de una nueva infección y aquellos con un riesgo alto de reactivación debido a comorbilidades o condiciones asociadas (12, 13).

En la población infantil, el principal factor de riesgo para la infección tuberculosa es el contacto con adultos con la TB, ya sea por la exposición en el hogar o por residir en una región donde la TB es endémica. En menores de 5 años, el riesgo de desarrollo de TB es de 19% después de una exposición cercana y en ausencia de la terapia preventiva (14). Adicionalmente, es posible la transmisión de la TB a partir de otros niños cuando el niño índice tiene la enfermedad con baciloscopia positiva; de lo contrario, la probabilidad es muy baja (15).

La identificación del niño con una prueba de tuberculina positiva de derivado proteico purificado (PPD) o con un ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA) positivo obliga a la evaluación rápida de los otros niños en el hogar y la investigación del caso índice (3).

No existe algún límite de edad para el cribado de la TBL. La evaluación del riesgo debe hacerse en el primer contacto con un niño (16). La prueba para la detección de la infección tuberculosa debe efectuarse si se sospecha la TB en cualquier momento. Sin embargo, un resultado negativo en la PPD o en el IGRA puede no ser confiable en los niños menores de 3 meses, dado que la respuesta celular inmune no está completamente desarrollada (3). Es relevante aclarar que la evaluación de la TBL no está indicada en ausencia de factores de riesgo y las pruebas utilizadas para su detección no se practican de forma rutinaria para el ingreso a jardines infantiles o colegios (3).

A continuación, se presentan las consideraciones especiales de los grupos de riesgo para TBL.

### **Contactos de caso de un paciente con enfermedad tuberculosa**

Requieren evaluación mediante la elaboración de la historia clínica, el examen físico, la radiografía de tórax, la PPD o el IGRA. Esta valoración debe efectuarse tan pronto se identifica el contacto. Si el resultado de la prueba de PPD o IGRA es negativo, se recomienda repetir el examen a las 8 a 12 semanas después de la última exposición conocida a la TB (3). Si la PPD es positiva (induración  $\geq 5$  mm) o el IGRA es positivo y no existe evidencia de TB, se inicia el tratamiento preventivo.

### **Niños contactos menores de 5 años**

En los niños de este grupo de edad el tratamiento preventivo debe iniciarse, independientemente del resultado de la prueba de PPD o del IGRA.

En los niños con un resultado negativo en estas pruebas se indica el tratamiento preventivo debido a la falta de un desarrollo completo de la respuesta inmune y por el riesgo relativamente alto de progresión a TB cuando la exposición a TB es reciente. Este riesgo corresponde al 40% en menores de 1 año y a un 25% en los niños de 1 a 2 años (17, 18).

De igual forma, en los casos de niños con una prueba de PPD o el IGRA negativos, debe repetirse el examen a las 8 a 12 semanas. Si el resultado sigue siendo negativo, el tratamiento puede ser discontinuado según el criterio del médico —si no hay sospecha de un resultado falso negativo (por ejemplo, en los casos de inmunodeficiencia, malnutrición o edad temprana)—. Cuando se sospeche un falso negativo en la segunda prueba, se continúa el tratamiento preventivo hasta completarlo (3).

En los escenarios con limitación de recursos, por ejemplo, cuando no se cuente con pruebas para la detección de la infección tuberculosa y la radiografía de tórax, la evaluación de los niños contactos se fundamenta en el componente clínico. Si no hay evidencia de la TB, se indica el tratamiento preventivo (19, 20).

### **Niños contactos mayores de 5 años**

En los niños inmunocompetentes de este grupo de edad con un resultado inicial de la prueba de PPD o el IGRA negativo y una evaluación clínica negativa, la decisión de comenzar el tratamiento preventivo puede ser diferida hasta obtener el resultado de una segunda prueba, que usualmente se practica a las 8 a 12 semanas del último contacto con el paciente fuente. Este enfoque se sustenta en la posibilidad de tener un resultado negativo de las pruebas cuando se efectúan al poco tiempo de la exposición, teniendo en cuenta que la reactividad inmune a los antígenos de la TB después de la exposición inicial puede tardar en desarrollarse hasta 10 semanas. Si la prueba que se repite muestra un resultado negativo, no se indica el tratamiento de prevención; cuando el resultado es positivo, se recomienda efectuarlo de manera completa (3).

### **Niños nacidos en regiones endémicas para tuberculosis**

En este grupo de niños se incluyen aquellos adoptados e inmigrantes (21). Para la determinación de los niños que serán sometidos a la evaluación

de la TBL, se puede tener en cuenta el umbral de incidencia de la TB en el país de origen (según la OMS se considera >100 por 100.000 como alta incidencia) así como las visitas frecuentes o prolongadas a las regiones de alta incidencia para la TB (incluso las visitas frecuentes de los contactos estrechos a estas regiones) (2). El momento óptimo para la evaluación es incierto cuando se parte de un resultado negativo en la prueba de PPD o el IGRÁ, en el escenario de una exposición reciente a la TB. Por tanto, se recomienda efectuar el cribado para la infección tuberculosa entre 8 y 12 semanas después de la inmigración (3).

En el caso de los niños con un riesgo significativo de progresión a TB, incluyendo aquellos con malnutrición o inmunosupresión o en los niños que tuvieron una exposición durante meses o años antes de la inmigración, se puede practicar la prueba de PPD o el IGRÁ inmediatamente después de la inmigración. En cualquiera de estas situaciones, se repite la prueba entre los siguientes 3 y 6 meses si el resultado inicial es negativo. La segunda prueba de tuberculina se define como positiva con una inducción  $\geq 10$  mm (22).

Es imposible diferenciar entre una prueba de PPD positiva debido a una infección por *M. tuberculosis* y otra positiva por la vacunación previa contra el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) (20). Por esta causa, el IGRÁ es útil para hacer la distinción, pues muestra un resultado positivo en el caso de la infección por *M. tuberculosis* y uno negativo en el paciente que tiene únicamente la vacuna BCG (23). Sin embargo, los datos para la interpretación del IGRÁ son limitados en menores de 5 años (3). Si no hay IGRÁ, se interpreta igual, sin tener en cuenta la BCG previa (16).

### Niños inmunosuprimidos

Los niños con tumores sólidos o neoplasias hematológicas tienen indicación de la evaluación para la detección de TBL dado el riesgo relativo alto de TB en esta población (razón de tasa de incidencia de 16,8, con un IC de 95%; 8,8-32,1) (24). Además, se justifica porque estos pacientes reciben terapia inmunosupresora de modo significativo, en especial agentes moduladores inmunobiológicos. En este último contexto es fundamental hacer la evaluación antes de empezar la terapia, ya que la inmunosupresión puede llevar a la reactivación de TBL y provocar una TB (18).

En los niños con el VIH, se recomienda una prueba anual de detección de TB a partir de los 3 a 12 meses en aquellos infectados perinatalmente o en el momento en el que se diagnostica la infección por el VIH en niños mayores y adolescentes (16).

En los niños infectados con el VIH y un recuento celular CD4 menor de 200 células/ $\mu\text{L}$  mayores o iguales a 12 meses, en escenarios de baja incidencia y con un resultado inicial negativo en la prueba de PPD o el IGRA, se recomienda repetir la prueba una vez el conteo celular CD4 sea mayor o igual a 200 células/ $\mu\text{L}$ , porque la prueba inicial puede reflejar un resultado falso negativo debido a la inmunosupresión (25).

En los escenarios de alta incidencia de TB, el tratamiento preventivo debe indicarse independientemente de los resultados de estas pruebas, en especial en los niños cuyos recuentos celulares CD4 son menores de 200 células/ $\mu\text{L}$ , porque estos confieren un riesgo mayor para el desarrollo de la TB. En este grupo de pacientes es imperativo descartar la TB antes del inicio del tratamiento preventivo (3). Si no están disponibles las pruebas para la detección de la TBL en estos escenarios, se recomienda administrar el tratamiento preventivo con independencia del conteo celular de CD4. Cabe señalar que la administración del tratamiento preventivo en ausencia de pruebas de detección de la TBL se asocia con una reducción de 40% a 50% de la TB activa en los individuos que viven en áreas con muy alta incidencia de TB (26).

### **Contactos de pacientes con tuberculosis multirresistente**

Aunque la mayoría de las TB en el mundo se producen por cepas sensibles a la rifampicina, se reconoce el incremento en los casos de TB MDR y su potencial aumento en el futuro. Por ello, se plantea la necesidad de la evaluación cuidadosa del riesgo, incluyendo la intensidad de la exposición, la certeza de la fuente de la enfermedad, la información sobre el patrón de resistencia al fármaco de la fuente y los posibles efectos adversos del medicamento. La administración del tratamiento preventivo de la TB cubre aquellos contactos del hogar de alto riesgo (niños, personas en tratamiento inmunosupresor y niños con VIH) en quienes la provisión del tratamiento preventivo de la TB MDR sería más aceptable. La recomendación también puede aplicarse a niños sin VIH. La confirmación de la infección mediante la prueba de detección usualmente se requiere antes de iniciar el tratamiento (2).

### **¿Cómo evaluar?**

Para la evaluación de los niños se contempla la clínica con el fin de descartar la TB o la TB activa, además de la realización de las pruebas dis-

ponibles para demostrar la TBL: la prueba de tuberculina y los IGRÁ (2). Estas pruebas miden la sensibilización inmune (la hipersensibilidad de tipo IV o retardada) a los antígenos proteicos de la micobacteria, la cual puede ocurrir después tanto de exponerse como de la infección en sí (3).

Las recomendaciones de la OMS frente a los algoritmos para descartar la TB activa y la detección mediante pruebas de la TBL (2) son las que se relacionan a continuación.

### ***Algoritmos para evaluación de la tuberculosis latente y el tratamiento preventivo de individuos de riesgo***

- Los adolescentes que viven con el VIH deben cribarse para TB de acuerdo con el enfoque clínico (tos, fiebre, pérdida de peso y sudoración de cualquier tiempo de duración). En aquellos que no exhiban alguno de los síntomas del enfoque clínico es poco probable que tengan TB activa y deben recibir el tratamiento preventivo si se excluye la TB.
- Los adolescentes que viven con el VIH que se criben para TB de acuerdo con el enfoque clínico y que informen alguno de los síntomas relevantes (tos, fiebre, pérdida de peso o sudoración nocturna) con cualquier tiempo de duración pueden tener TB activa y deben evaluarse para TB y otras enfermedades, así como recibir tratamiento preventivo si se excluye la TB activa.
- Se puede indicar la radiografía de tórax a las personas que viven con el VIH y reciben TAR y darles tratamiento preventivo a aquellos que no tienen hallazgos radiológicos anormales.
- Los lactantes y los niños que viven con el VIH y que tienen una ganancia pobre de peso, fiebre o tos actual, o una historia de contacto con una persona con TB deben evaluarse para TB y otras enfermedades que causan tales síntomas. Si se excluye la TB después de una evaluación clínica apropiada o según las guías nacionales, se debe indicar el tratamiento preventivo de la TB, con independencia de la edad.
- La ausencia de cualquiera de los síntomas de TB y la ausencia de hallazgos radiológicos anormales puede utilizarse para descartar la TB entre los contactos del hogar negativos para el VIH iguales o mayores de los 5 años, así como otros grupos de riesgo antes del tratamiento preventivo.

### ***Pruebas para la detección de infección tuberculosa latente***

No existe una prueba de referencia que sirva como estándar para el diagnóstico de TBL. Los dos métodos imperfectos pero disponibles son

dependientes de la inmunidad mediada por células y proporcionan evidencia de la sensibilización del huésped a antígenos de *M. tuberculosis*. Ninguno de los métodos distingue entre TBL y TB y ninguno tiene ventajas en el huésped inmunocomprometido, que es quien tiene mayor riesgo de progresión de la enfermedad (9).

### **Prueba de tuberculina positiva**

Esta prueba debe practicarse entre 8 y 12 semanas después de la última exposición conocida al contacto con un paciente con TB (3). La PPD brinda información importante en torno al diagnóstico de infección tuberculosa. Una PPD positiva indica que una persona está o fue infectada por *M. tuberculosis*; no necesariamente indica enfermedad por TB. En caso de una prueba positiva se debe solicitar radiografía de tórax. Si no se presentan lesiones sugestivas de la TB, se debe iniciar tratamiento para TBL (27). La prueba mide la respuesta inmune; no la presencia o ausencia de bacterias. La técnica de Mantoux sigue siendo la recomendada para estandarización. La induración es causada por la migración de células principalmente mononucleares al área de la aplicación, con un consecuente proceso inflamatorio. Esta reacción puede ser secundaria a una infección con *M. tuberculosis*, una exposición a micobacterias no tuberculosas (MNT), a aplicación reciente de la vacuna BCG. La historia clínica y el tamaño de la induración ayudan a determinar cuáles de estas tres posibles causas están asociadas a la reacción. La prueba es positiva cuando el niño tiene inmunosupresión (incluye estado de VIH positivo, desnutrición grave, inmunosupresión por enfermedad o farmacológica) con un valor igual o mayor de 5 mm y para el resto de la población es positiva (con o sin inmunización con BCG) si tiene un valor igual mayor de 10 mm. Pueden existir falsos positivos o negativos; una prueba de tuberculina negativa no excluye la posibilidad de infección por *M. tuberculosis*, tampoco la posibilidad de un diagnóstico de TB en un niño (27).

Se sugiere ante la sospecha de PPD falso negativo repetir la PPD a la tercera semana para evaluar el efecto *booster*. Si este resultado es positivo, se debe diferenciar entre TB activa y TBL; si es negativo, se considera que la persona no tiene infección por TB (27). De un 10% a 40% de niños inmunocompetentes con cultivo documentado para TB no reaccionan inicialmente a la PPD. Factores del huésped como la edad, la desnutrición, la inmunosupresión, las infecciones virales (como sarampión, varicela, influenza reciente) o una enfermedad por TB diseminada pueden

disminuir la reactividad de la PPD (16). Es importante tener en cuenta que, en los pacientes que viven con el VIH y en los niños con desnutrición, inmunosupresión o TB miliar, la PPD puede ser negativa, aunque tengan la enfermedad, por lo cual se recomienda descartarla, continuar un tratamiento profiláctico y repetir la prueba a la tercera semana para evaluar el efecto de refuerzo (27). En Colombia es la prueba recomendada en todos los grupos etarios y, bajo circunstancias especiales, puede ser ordenado el IGRA (27).

### **Ensayo de liberación de interferón gamma**

Son pruebas de sangre total *in vitro* que consisten en la cuantificación del interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) producido por los leucocitos en la sangre estimulados con los antígenos específicos de *M. tuberculosis* (3). Estos antígenos no se encuentran en la BCG. Los IGRA tienen una sensibilidad similar a la prueba de tuberculina, pero una mayor especificidad para el diagnóstico de la infección tuberculosa. En los escenarios de baja incidencia de TB los IGRA muestran una mayor sensibilidad para este diagnóstico comparado con los escenarios de alta incidencia (28). En los niños menores de 2 años el uso de IGRA ha sido controvertido por problemas de sensibilidad. El resultado positivo del IGRA se considera indicativo de infección por *M. tuberculosis* (TBL o TB). Un resultado negativo no puede excluir de manera concluyente un diagnóstico de TBL o de TB y debe interpretarse en el contexto de otros datos clínicos. En los niños inmunocomprometidos (recuento reducido de linfocitos o actividad reducida de linfocitos), los IGRA deben interpretarse con precaución.

Para niños menores de 2 años se prefiere la PPD para detección de infección por *M. tuberculosis*. En niños mayores de 2 años PPD o IGRA pueden ser usadas. En personas previamente vacunadas con BCG es preferible el IGRA para evitar los falsos positivos por la PPD, pero va a depender de la disponibilidad de la prueba. Un IGRA negativo no puede interpretarse universalmente como la ausencia de infección.

## **TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS LATENTE**

El tratamiento de la TBL reduce el riesgo de desarrollar la enfermedad en los niños que se adhieren a la terapia en un 90% en el momento de la infección y en el futuro. Este se basa en las siguientes recomendaciones de la OMS (2,9).

## Opciones de tratamiento preventivo de la tuberculosis

- Las opciones para el tratamiento de la TBL con independencia del estado del VIH son: isoniacida diaria durante 6 o 9 meses, rifapentina más isoniacida semanal durante 3 meses, o isoniacida más rifampicina diaria por 3 meses. También se pueden ofrecer como alternativas: rifapentina más isoniacida diaria durante 1 mes (aprobado para niños mayores de 13 años) o rifampicina diaria por 4 meses.
- En los escenarios con alta transmisión de la TB, los adolescentes que viven con el VIH que tienen un resultado positivo o desconocido de la prueba de detección de TBL deben recibir al menos 36 meses de la terapia preventiva con isoniacida diaria (27). Esta terapia debe administrarse diariamente si la persona está o no en una TAR y con independencia del grado de inmunosupresión, de la historia de tratamiento previo de la TB y del embarazo en los escenarios considerados para tener una transmisión alta de la TB según lo determinen las autoridades nacionales.

### ¿A quién tratar?

En los niños infectados con el VIH, el tratamiento preventivo de la TBL se debe administrar en las siguientes circunstancias:

- Niños con contacto reciente con una persona con TB.
- Asintomáticos con sospecha clínica de TB previa (por ejemplo, enfermedad fibrótica en la radiografía de tórax consistente con TB curada) y sin historia documentada de tratamiento adecuado de la TB.
- Niños con el resultado de la prueba de tuberculina o el IGRA positivo en ausencia de TB activa.
- Niños que viven en escenarios de alta incidencia, con independencia de los resultados de las pruebas, especialmente si el recuento celular de CD4 es menor de 200 células/ $\mu\text{L}$ , lo cual confiere un mayor riesgo para el desarrollo de TB, una vez se ha excluido la TB activa.

### ¿Qué hacer antes de iniciar el tratamiento preventivo?

#### **Excluir la enfermedad tuberculosa**

Debe evaluarse la TB en todo niño con resultado positivo en la prueba de tuberculina o el IGRA. Esta evaluación comprende:

- La historia detallada en relación con el contacto reciente con un adulto con TB (si ya es conocido), viajar a una región endémica para TB o residir en ella, o la ingestión de productos lácteos no pasteurizados (para valorar la TB causada por *Mycobacterium bovis*).
- La historia de síntomas relacionados con la TB.
- El examen físico.
- La radiografía de tórax en sus dos proyecciones posteroanterior y lateral.

Se incluyen aquí también estudios adicionales ante los hallazgos sugestivos de TB, como imágenes radiológicas o la obtención de especímenes para microbiología. La radiografía de tórax usualmente es normal; sin embargo, es posible encontrar nódulos densos con calcificaciones y nódulos linfáticos regionales calcificados. Es de aclarar que la presencia de adenopatías hiliares es evidencia de TB y no de TBL (16).

### **Solicitar exámenes de laboratorio**

La medición de la función hepática es necesaria en los niños con malnutrición, enfermedad hepática preexistente, obesidad, infección por el VIH y en aquellos que reciben fármacos potencialmente tóxicos (10, 25). En los niños sanos no se requiere la solicitud de los exámenes de función hepática.

### **¿Cómo tratar?**

La selección del régimen de tratamiento preventivo se basa ampliamente en la probabilidad de adherencia, el potencial de efectos adversos y la preferencia del paciente, del profesional o del programa nacional de TB (3). Aunque existen múltiples regímenes de este tratamiento, la disponibilidad varía en cada país, lo cual influencia también su uso. Los regímenes de tratamiento preventivo para TBL son:

- Isoniacida diaria por 6 meses como primera opción o 9 meses como alternativa en países de baja incidencia de TB (25).
- Isoniacida más rifampicina diaria por 3 meses.
- Rifampicina diaria por 4 meses.
- Isoniacida más rifapentina semanal por 3 meses (preferiblemente bajo observación directa). Esta opción no se recomienda para menores de 2 años (29).
- Isoniacida más rifapentina diaria por 1 mes. Esta es una recomendación condicionada (2), por ahora aprobada para niños mayores de 13 años.

Ninguno de los esquemas ha mostrado ser superior al otro. Sin embargo, en consideración con la tolerabilidad y la adherencia en algunas partes del mundo, se prefieren esquemas cortos como la rifampicina por 4 meses o la isoniacida más rifampicina por 3 meses en niños de todas las edades, y la isoniacida más la rifapentina semanal durante 3 meses a partir de los 2 años de edad (5). La detección de impurezas de las nitrosaminas en muestras de rifampicina y rifapentina, según un informe de la FDA, ha generado restricción en su uso (3).

Los lineamientos del Ministerio de Salud recomiendan que, ante pacientes con TBL, el profesional de salud de enfermería de la institución prestadora de servicios de salud (IPS) o quien esté directamente encargado de la atención ingrese los datos del paciente al sistema de información nominal acorde con lo establecido en el Plan de Monitoreo y Evaluación del Programa Nacional de Tuberculosis y diligencie la ficha de control para el tratamiento de la TBL (27). De igual forma, se debe hacer seguimiento mensual de la administración del tratamiento preventivo por parte del profesional de enfermería y mediante valoración médica. El tratamiento será autoadministrado y se darán las señales de alerta como anorexia, dolor abdominal, fatiga e ictericia. En caso de tratamientos acortados con isoniacida y rifapentina, la dosis semanal debe ser estrictamente supervisada. Al finalizar el tratamiento se debe evaluar la condición del egreso y actualizar la información en el sistema de manera oportuna (2).

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046832>
2. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046832>
3. Adams LV, Starke JR. Latent tuberculosis infection in children. Uptodate. Wolters Kluwer; 2022. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/latent-tuberculosis-infection-in-children>
4. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. MMWR Recomm Rep. 2000;49(RR-6):1-51.

5. Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep.* 2020;69(No. RR-1):1-11.
6. Cruz AT, Starke JR. Pediatric tuberculosis. *Pediatr Rev.* 2010;31(1):13-25.
7. Cruz AT, Starke JR. Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev.* 2007;8(2):107-17.
8. Diallo T, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Safety and Side Effects of Rifampin versus Isoniazid in Children. *N Engl J Med.* 2018;379(5):454-63.
9. Nolt D, Starke JR. Tuberculosis Infection in Children and Adolescents: Testing and Treatment. *Pediatrics.* 2021;148(6):e2021054663.
10. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114(Supl. 4):1175-201.
11. Cruz AT, Starke JR, Lobato MN. Old and new approaches to diagnosing and treating latent tuberculosis in children in low-incidence countries. *Curr Opin Pediatr.* 2014;26(1):106-13.
12. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, et al. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis.* 2004;38(9):1261-5.
13. Bahçeciler NN, Nuhoglu Y, Nursoy MA, et al. Inhaled corticosteroid therapy is safe in tuberculin-positive asthmatic children. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(3):215-8.
14. Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, et al. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Lancet.* 2020;395(10228):973-84.
15. Piccini P, Venturini E, Bianchi L, et al. The Risk of Mycobacterium tuberculosis Transmission from Pediatric Index Cases to School Pupils. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(5):525-28.
16. Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, et al, editores. Red book: 2021-2024 report of the committee on infectious diseases. 32.<sup>a</sup> edición. Itasca, Illinois: American Academy of Pediatrics; 2021.
17. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, 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.
18. Starke JR; Committee on Infectious Diseases. Interferon- $\gamma$  release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. *Pediatrics.* 2014;134(6):e1763-73.
19. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update [Internet]. Geneva: WHO; 2017 [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255052/9789241550000-eng.pdf>

20. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children [Internet]. 2.<sup>a</sup> edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2014 [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112360>
21. Saiman L, Aronson J, Zhou J, et al. Prevalence of infectious diseases among internationally adopted children. *Pediatrics*. 2001;108(3):608-12.
22. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(1):15-21.
23. Jacobs S, Warman A, Richardson R, et al. The tuberculin skin test is unreliable in school children BCG-vaccinated in infancy and at low risk of tuberculosis infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(9):754-8.
24. Dobler CC, Cheung K, Nguyen J, et al. Risk of tuberculosis in patients with solid cancers and haematological malignancies: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2017;50(2):1700157.
25. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management [Internet]. Geneva: WHO; 2018 [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260233>
26. Grant AD, Charalambous S, Fielding KL, et al. Effect of routine isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence among HIV-infected men in South Africa: a novel randomized incremental recruitment study. *JAMA*. 2005;293(22):2719-25.
27. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 227 de 2020: Por medio de la cual se adoptan los lineamientos técnicos del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis y se dictan otras disposiciones. *Diario Oficial* 51.233. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-227-de-2020.pdf>
28. Machingaidze S, Wiysonge CS, Gonzalez-Angulo Y, et al. The utility of an interferon gamma release assay for diagnosis of latent tuberculosis infection and disease in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(8):694-700.
29. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades; National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD and TB prevention. Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know [Internet]. 7.<sup>a</sup> edición. Atlanta, Georgia: Centers for Disease Control and Prevention; 2021 [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/CoreCurriculumTB-508.pdf>

# FACTORES DE RIESGO PARA LA TUBERCULOSIS

# 3

Magnolia Arango Loboguerrero, MD

## INTRODUCCIÓN

Por ser el *Mycobacterium tuberculosis* uno de los diez patógenos respiratorios en la edad pediátrica más frecuentes y el mayor causante de muertes por un solo agente en el mundo, es necesario conocer los determinantes y los factores de riesgo que aumentan las posibilidades de infección o de enfermedad tuberculosa (TB) (1).

La presentación de las formas de infección latente (TBL), pulmonar (TBP) y extrapulmonar (TBEP) depende de la población afectada: si tiene o no compromiso inmunitario o si es de un grupo vulnerable (como los niños, las niñas y los adolescentes, en especial los menores de 5 años y, más aún, los menores de 2 años en quienes, mientras menor sea la edad, mayor es la probabilidad de infección, de enfermedad, de gravedad y de muerte). Cuando el niño se infecta (primoinfección TB), las respuestas inmunes innata y adquirida normales son habitualmente capaces de controlarla por completo; sin embargo, pueden quedar bacilos en estado de latencia (es decir, TBL) que, bajo circunstancias de riesgo, la inmunidad no es suficiente para contener, de modo que se multiplican o diseminan y evolucionan a enfermedad. Este paso es un continuo dinámico y suele ser rápido e inadvertido.

La infección reciente es de gran riesgo para la progresión a una TB: más de 90% de casos que suceden en el primer año posterior a la exposición, generalmente en los primeros 90 días. Su rapidez es mayor en niños pequeños o inmunocomprometidos (2, 3). En menores de 5 años existe una proporción muy alta de niños con infección que desarrollan la enfer-

medad en este mismo tiempo tras la exposición, lo que significa que, en ese lapso, no estamos identificando lo suficiente a los niños infectados para darles terapia preventiva y que no enfermen.

La expresión múltiple de la infección y la enfermedad se debe a la compleja interacción entre el bacilo, el huésped y los factores socioeconómicos, culturales y ambientales que las determinan y que se relacionan con el inóculo, la virulencia y los factores de riesgo, que son:

- *Edad*: de ella depende el porcentaje de riesgo de infección y de progresión a enfermedad, en especial en forma diseminada y grave (**Tabla 1**) (4, 5).
- *Estado de inmunocompetencia o inmunodeficiencia*: coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), especialmente en casos graves o sin terapia antirretroviral (TAR), sarampión reciente, inmunodepresión o medicamentos inmunosupresores.
- Desnutrición o deficiencia de vitamina D.
- Si está inmunizado o no con bacilo de Calmette-Guérin (BCG).
- Si existe resistencia.
- Presencia de enfermedades de base.

**Tabla 1.** Riesgo de infección y enfermedad TB según la edad

Edad de infección	Progresión de infección a TBP	Progresión a miliar o meníngea
Menores de 1 año	30%-40%	10%-20%
1-2 años	10%-20%	2%-5%
2-5 años	5%	0,5%
5-10 años	2%	<0,5%
>10 años	10%-20%	0,5%

Adaptada de: Marais BJ. *Indian J Pediatr.* 2011;78(3):321-7 (4); Marais BJ, et al. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(4):392-402 (5).

Los determinantes socioeconómicos, culturales y ambientales, su deterioro y el de las condiciones de vida material aumentan la vulnerabilidad y la exposición: la pobreza, la alimentación y la vivienda inadecuadas; el hacinamiento (familiar o en inquilinatos o campos de refugiados) y la mala ventilación; las dificultades al acceso a la atención en salud; el con-

ficto, la migración (el lugar de procedencia puede tratarse de una región endémica de TB), los refugiados (alto riesgo hasta 5 años tras su llegada), la violencia, el desplazamiento forzado, la separación de niños de su familias —que provoca un mayor índice de pobreza y llevan a estrés tóxico frente a situaciones desesperadas (6)—; la contaminación del aire, el uso de combustibles de biomasa y la exposición al humo de cigarrillo, entre otros. Con respecto de lo anterior y con el fin de proveer un panorama sobre el futuro, se estima que para el año 2050 habrá 3.000.000.000 de personas en el mundo por debajo de la línea de la pobreza.

En la actualidad se considera al grupo de los adolescentes (15-19 años) como de alto riesgo para TB. En esta edad, esta es una causa importante, no siempre reconocida, de enfermedad y muerte, con un incremento del riesgo de TBP tipo adulto infectante, con formas bacilíferas que aumentan el riesgo de transmisión, además, con frecuencia, los adolescentes están sometidos a la presión de grupo y tienen temor a la discriminación o presentan comorbilidades (VIH o comportamientos de riesgo: uso de tabaco, alcohol o drogas). Los menores con adicciones, privados de la libertad o habitantes de calle son especialmente vulnerables.

Los factores de riesgo para tuberculosis en pediatría, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), son (7):

- Contacto estrecho, intradomiciliario o frecuente con un adulto o un adolescente con TB confirmada o sospechada.
- Edad inferior a 5 años.
- Infección por VIH.
- Desnutrición grave, marasmo o Kwashiorkor.
- Vivir en áreas de incidencia media a alta.
- Ser parte de una comunidad marginada, como indígenas, migrantes, afrodescendientes, entre otras.

## **FACTORES DE RIESGO PARA TUBERCULOSIS LATENTE**

La capacidad de evasión del *M. tuberculosis* a la inmunidad innata y adaptativa lo puede hacer invisible y latente, así como dejarlo en riesgo de activarse. El mayor riesgo de enfermar se presenta con la infección reciente, el cual es alto en los niños pequeños, como se ha mencionado. El 40% de niños expuestos se infectan y entre 5% y 20% de personas con infección la-

tente se enferman a lo largo de la vida, sobre todo en los primeros 5 años, si bien el mayor riesgo ocurre hacia los 90 días siguientes a la exposición.

Además del hogar (hasta 30% de las exposiciones) (8), la guardería y la escuela, existen lugares que propician la transmisión, como las áreas de consulta y hospitalización de niños menores de 5 años o con desnutrición o VIH, en especial si son compartidas con adultos o adolescentes con TB, como ocurre con las salas de espera, las guarderías, los orfanatos y los refugios infantiles, en especial si la ventilación es inadecuada. Los entornos de mayor transmisión de TB son aquellos en donde hay más alto número de personas con infección de TB o TB activa no detectada o no diagnosticada. Los pacientes con tuberculosis son más infecciosos cuando no se tratan o se tratan de forma inadecuada. La propagación aumenta en sitios o en procedimientos que generan aerosoles en presencia de individuos altamente susceptibles, de acuerdo con la OPS y la OMS.

Se encuentran en mayor riesgo de infectarse y enfermar los niños, las niñas y los adolescentes con: VIH (en quienes la prevalencia tiene un riesgo relativo de 2,8 y la incidencia tiene un riesgo relativo de 5,31) (9); inmunodeficiencias, tratamientos biológicos, insuficiencia renal crónica o diálisis, en preparación para trasplantes de órganos o hemáticos (10); diabetes *mellitus*, exposición a minerales como la sílice, síndromes de malabsorción, neoplasias, leucemias o enfermedades autoinmunes. Existen asociaciones clínicamente observadas con la TB como el VIH/SIDA, la hepatitis viral, las neumonías bacterianas, virales y micóticas y las infestaciones por helmintos. Los tratamientos farmacológicos que pueden reactivar la TBL son los inmunosupresores, los antimetabolitos, los inhibidores de linfocitos T y los agentes alquilantes (11). Igualmente, aumentan el riesgo la posible susceptibilidad genética a enfermedades micobacterianas, la inmunosupresión inducida por el embarazo, el uso de antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ), los esteroides y la terapia antineoplásica (12).

Los pacientes con TBL que no reciben quimioprofilaxis tienen mayor riesgo de enfermar. La eficacia de la terapia preventiva es de 63% en todos los niños expuestos, pero podría llegar al 91% en niños con infección TBL demostrada por tuberculina o ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA) positivas, en especial en los menores de 5 años que reciben el esquema de terapia preventiva completo. Se ha considerado que la protección debe depender del tiempo durante el que se recibe el tratamiento preventivo: 80% por 9 meses y 70% por 6 meses (13). No obstante, el

consenso actual se inclina por una terapia durante 6 meses, pues no se han demostrado ventajas reales al prolongar el tiempo. La protección que confiere la terapia preventiva va más allá de 20 años, en especial en los niños menores de 5 años. Todas las anteriores son razones importantes para insistir en la administración de esta terapia en forma completa y de acuerdo con los lineamientos vigentes en el país.

La infección reciente es un riesgo substancial para enfermar, por lo que se debe priorizar la búsqueda de niños expuestos para saber si están infectados o enfermos y tomar las medidas del caso. El riesgo de enfermar acumulado durante 2 años de niños con TBL es de 20% (9). El paso de infección a enfermedad es un continuo que suele pasar inadvertido, como ya se mencionó. Con frecuencia, los niños menores de 5 años desarrollan la enfermedad semanas antes del inicio del estudio de contactos.

Se conoce la asociación entre diabetes y TB, pero no entre diabetes y TBL. Por otra parte, posiblemente en áreas endémicas de TB existan casos de reinfección, pero como no existen pruebas prácticas para medir tal situación, no es posible demostrarlo en la actualidad.

## **RIESGO DE INFECCIÓN Y ENFERMEDAD TUBERCULOSA EN MADRES EMBARAZADAS Y NEONATOS**

Las embarazadas y los neonatos son una población muy vulnerable a la TB, que hasta ahora se encuentra muy desatendida. No se conoce su carga real, sin embargo, se estima que las madres en gestación con TB representan 216.000 casos por año en el mundo y el riesgo de TB congénita es 2 a 3 veces mayor en los hijos de estas madres. Si la gestante no recibe tratamiento existe alto riesgo de transmisión al feto y al recién nacido con graves implicaciones para la salud de ella y el hijo, lo que hace de la TB materna y neonatal una entidad de alta morbilidad, severidad y letalidad (14). Por último, las madres en gestación con el VIH tienen un riesgo diez veces más alto de desarrollar TB activa que aquellas VIH negativo (15).

### **Maternas**

Las embarazadas expuestas a personas enfermas o residentes en sitios endémicos o con inmunosupresión o VIH tienen mayor riesgo de infectarse y enfermar. Las primigestantes serían más susceptibles. La TB afecta a la madre dependiendo del tiempo del embarazo (el riesgo de enfermar es

dos a tres veces mayor en el tercer trimestre del embarazo y el posparto, y dependiendo de la inmunocompetencia, la localización y la gravedad de la enfermedad y si se recibe o no tratamiento). El diagnóstico tardío se relaciona con una alta mortalidad obstétrica y del recién nacido, que puede ser tres a cuatro veces mayor que en las gestantes que no tienen TB. Aparte del incremento de la morbilidad materna, otros riesgos son: aborto (*odds ratio* [OR]: 9), sangrado vaginal, preeclampsia y parto prematuro (OR: 1,7); de igual manera, se duplica el riesgo de transmisión materno infantil del VIH en gestantes con coinfección de TB y VIH. La madre gestante debe ser considerada de alto riesgo obstétrico y ser valorada de inmediato y controlada por un equipo multidisciplinario (16).

## Neonato

La incidencia de la TB congénita es desconocida (17). El hijo de una madre con TB previa o durante el embarazo que no ha recibido o no recibe tratamiento, expuesta a un caso de TB activa, que vive en sitios endémicos o con inmunosupresión tiene un mayor riesgo de infectarse y enfermar (18). Además, es más frecuente en las formas miliares y del tracto genital. Se presenta además riesgo mayor de bajo peso al nacer (OR: 1,7), bajo puntaje de Apgar, mortinatos y de alta morbimortalidad del recién nacido. La tasa de transmisión fetal oscila entre 0% y 16%. Es excepcional cuando la madre tiene TB exclusivamente pulmonar y ha recibido un tratamiento correcto antes del parto.

## REFERENCIAS

1. Duke T. What the PERCH study means for future pneumonia strategies. *The Lancet*. 2019;394(10200):714-6.
2. Marais BJ. Natural history of childhood tuberculosis. En: Starke JR, Donald PR, editores. *Handbook of Child and Adolescent Tuberculosis*. Oxford: Oxford University Press; 2015. p. 47-66.
3. Reuter A, Seddon JA, Marais BJ, et al. Preventing tuberculosis in children: A global health emergency. *Paediatr Respir Rev*. 2020;36:44-51.
4. Marais BJ. Childhood tuberculosis: epidemiology and natural history of disease. *Indian J Pediatr*. 2011;78(3):321-7.
5. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, 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.

6. Shah S, Lange C, Lönnroth K. Reflections on the State of the Art series on TB and migration, and the way forward. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018;22(8):829.
7. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children [Internet]. 2.ª edición. Geneva: WHO; 2014 [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112360>
8. Reuter A, Seddon JA, Marais BJ, et al. Preventing tuberculosis in children: A global health emergency. *Paediatr Respir Rev.* 2020;36:44-51.
9. Martinez L, Cords O, Horsburgh CR, et al. The risk of tuberculosis in children after close exposure: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Lancet.* 2020;395(10228):973-84.
10. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management [Internet]. Geneva: WHO; 2018 [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260233>
11. Marais BJ, Lönnroth K, Lawn SD, et al. Tuberculosis comorbidity with communicable and non-communicable diseases: integrating health services and control efforts. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(5):436-48.
12. Roya-Pabon CL, Perez-Velez CM. Tuberculosis exposure, infection and disease in children: a systematic diagnostic approach. *Pneumonia (Nathan).* 2016;8:23.
13. Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la exposición a tuberculosis y de la infección tuberculosa latente en niños. *Anales de Pediatría.* 2006;64(1):59-65.
14. Sosa LM, Cala LL, Mantilla JC. Tuberculosis congénita asociada con tuberculosis materna miliar diseminada. *biomedica.* 2007;27(4):475-82.
15. Getahun H, Sculier D, Sismanidis C, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of tuberculosis in children and mothers: evidence for action for maternal, neonatal, and child health services. *Journal of Infectious Diseases.* 2012;205(Supl. 2):S216-27.
16. Snow KJ, Bekker A, Huang GK, et al. Tuberculosis in pregnant women and neonates: A meta-review of current evidence. *Paediatr Respir Rev.* 2020;36:27-32.
17. Unitat de Patologia Infeciosa i Immunodeficiències de Pediatria. Tuberculosis perinatal [Internet]. Unitat de Patologia Infeciosa i Immunodeficiències de Pediatria; 2020. Disponible en: [https://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/TBC%20cong%C3%A9nita%202020%20v3\\_2.pdf](https://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/TBC%20cong%C3%A9nita%202020%20v3_2.pdf)
18. Public Health England. Tuberculosis and pregnant women [Internet]. GOV.UK. GOV.UK; 2019 [citado el 4 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/tuberculosis-and-pregnant-wome>



# CUADRO CLÍNICO DE LA TUBERCULOSIS INFANTIL Y DE LOS ADOLESCENTES

# 4

Magnolia Arango Loboguerrero, MD

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) pediátrica tiene peculiaridades epidemiológicas, patogénicas y clínicas que la contrastan claramente con la del adulto. No solo los niños, las niñas y los adolescentes son muy vulnerables, sino que en la gran mayoría de casos la TB en ellos se presenta como primoinfección paucibacilar, con bajas poblaciones de bacilos, tradicionalmente consideradas de poca contagiosidad y de difícil diagnóstico bacteriológico debido a que, en la infancia, la expectoración es dependiente de la edad (de 4 a 5 años) y la toma de muestras es dispendiosa y puede ser de bajo rendimiento, todo lo cual dificulta el diagnóstico de la enfermedad. Dependiendo de los factores de riesgo que estén presentes, puede evolucionar hacia una tuberculosis de infección latente (TBL) o presentarse la enfermedad activa pulmonar (TBP) o extrapulmonar (TBEP).

El cuadro clínico de la TB en la infancia es inespecífico y muy diverso y, en ocasiones, sutil o poco evidente; su presentación es aguda o crónica. Además, por su similitud con diversas entidades pulmonares o sistémicas, su diagnóstico es muy desafiante (1). Algunos niños que estén evolucionando hacia una enfermedad TB, especialmente los menores de 5 años, pueden presentar compromiso variable de los órganos y la enfermedad puede diseminarse rápidamente hacia formas miliares y extrapulmonares. Existe una brecha entre los casos notificados de niños con TB y los casos estimados de la enfermedad, probablemente como reflejo en parte de las dificultades en el diagnóstico pediátrico.

Los datos clínicos tienen poca sensibilidad y especificidad, sobre todo en los niños de mayor riesgo de enfermedad grave, como son los menores de 5 años, los desnutridos o los infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Las manifestaciones dependen de varios factores: edad, tiempo de evolución, estado inmunitario, carga bacilar o tamaño del inóculo, sitio de la infección e intensidad de la lesión. Tanto en casos de TBP como TBEP, el cuadro clínico comparte manifestaciones con múltiples etiologías y el diagnóstico debe ser complementado con otros estudios, como tuberculina, rayos X, bacteriología y moleculares, dependiendo del compromiso (2).

## ESPECTRO DE LA TUBERCULOSIS

- TBL.
- TB subclínica.
- Enfermedad tuberculosa o TB.

### Tuberculosis de infección latente por *Mycobacterium tuberculosis*

Por definición, no existen manifestaciones clínicas en este estadio, en el que el sistema inmune puede controlar la infección. A pesar de ello, este puede pasar por alto la permanencia de bacilos durmientes en el pulmón u otros órganos durante meses y, si se presentan factores de riesgo, pueden reactivarse produciendo enfermedad (3). Algunos niños al inicio de la infección pueden presentar faringitis, artralgias, fiebre, conjuntivitis flictenular o eritema nodoso, datos que son comunes a otros orígenes.

En niños debe procurarse siempre la búsqueda activa de contactos y probables casos de TB que, de otra manera, no serían diagnosticados, en especial en aquellos niños que estén expuestos a enfermos con TB o que tengan riesgo de infectarse y enfermar. Es de alta prioridad descartar una TB activa, en especial cuando haya síntomas o signos sugestivos y se trate de niños menores de 5 años, con VIH positivo, que tengan inmunodeficiencias, o sean niños y adolescentes que se encuentren desnutridos (4).

### Tuberculosis subclínica

Es un estado en el que puede haber presencia de algunos cambios indicativos de posible TB, pero sin manifestaciones clínicas, como lo son una

adenopatía hiliar, o presencia de nódulos o efusión pleural sin sintomatología ni repercusión (5).

## FORMAS DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA

### Tuberculosis pulmonar

Es la forma más frecuente (80%). En esta se pueden presentar diversos compromisos, que van del complejo primario, pasando por la neumonía y la enfermedad parenquimatosa progresiva, hasta una TB miliar o una TB posprimaria, consecuencia de la reactivación de un foco infeccioso inicial de una fase previa de la vida. Esto ocurre con mayor frecuencia en adolescentes, con manifestaciones similares a las del adulto. Los lactantes y los adolescentes suelen ser más sintomáticos; en cambio, los escolares son más silenciosos clínicamente. El cuadro clínico depende del grado de compromiso y puede presentarse con síntomas respiratorios, generales o constitucionales, comunes a otras entidades patológicas, por lo cual se requiere una sospecha elevada y plantear siempre diagnósticos diferenciales.

En la gran mayoría de los casos la sospecha de diagnóstico de la TBP en la infancia sigue siendo clínica y, aunque no hay ni síntomas ni signos característicos de TBP, existen datos sugestivos en el ámbito respiratorio que suelen ser los más frecuentes, como la tos persistente por más de 14 días, con o sin expectoración y que, sumados a datos generales —como la fiebre de más de 8 días de evolución, la pérdida o la ausencia de ganancia de peso en los 3 meses precedentes, la *detención* del crecimiento, la disminución del nivel de actividad o juego o la historia de contacto con personas con TB— deben hacer plantear el diagnóstico de esta enfermedad. Sin ser patognomónicos de la TB en la infancia, estos datos clínicos, por su frecuencia y consistencia, se han convertido en cardinales para el diagnóstico.

Otros síntomas o signos que pueden hallarse son: anorexia, astenia, adinamia, cefalea, vómito, dolor abdominal, diarrea, palidez, linfadenopatías periféricas, diversos grados de dificultad respiratoria, cianosis o hepatoesplenomegalia. La diaforesis y la hemoptisis son raras en niños pequeños; ocasionalmente se encuentran cuadro de sepsis, eritema nodoso, dolor articular o pleural, queratitis, conjuntivitis flictenular o indicios de cronicidad. Asimismo, entre los hallazgos respiratorios se pueden encontrar tos, diferentes grados de disnea; a la auscultación pulmonar, roncus, sibilancias, crépitos, sople tubárico o disminución del murmullo

vesicular, que son comunes denominadores de cuadros similares como neumonías por bacterias comunes o atípicas, o asma.

Con frecuencia creciente se han informado cuadros de evolución aguda menores de 15 días (como neumonía aguda) dados por fiebre, hipoxemia, vómito, dolor abdominal, cefalea, malestar general y compromiso respiratorio. En una serie de casos en Colombia se encontraron estas manifestaciones agudas en un número importante, algunas asociadas con una patología de base de tipo neoplásico, inmunitario, renal o relacionado con el VIH. En el mismo estudio se encontró positividad del criterio epidemiológico en la mitad de los niños, más frecuentemente dado por contactos familiares y extradomiciliarios; el criterio clínico tuvo un rendimiento de 95% (6).

Las formas pulmonares posprimarias de tipo adulto son raras en los lactantes y los escolares, suelen suceder transcurridos 6 o 7 años después de la infección, especialmente en niños mayores y adolescentes con cuadros subagudos o crónicos de pérdida de peso, fiebre, tos, adelgazamiento, anorexia, diaforesis nocturna, expectoración y, fortuitamente, hemoptisis, dolor torácico, compromiso pleural y cavernas. En ocasiones, las adenomegalias mediastinales erosionan la pared bronquial y drenan cáseum hacia la luz bronquial o causan compresión y obstrucción de los bronquios el esófago o los nervios (lo que, a su vez, desencadena, por ejemplo, parálisis de cuerdas vocales); dependiendo de la localización y el tamaño ganglionar también puede presentarse enfisema o atelectasias.

La urgencia en hacer oportuna y claramente el diagnóstico de TB en los niños, las niñas y los adolescentes radica en que en ello se basa la indicación del tratamiento, cuyo éxito depende de lo acertado y oportuno que sea y, por ende, el buen pronóstico. En un estudio en Cali con 25 niños menores de 14 años de entre 623 pacientes (4%), el promedio de días entre el inicio de síntomas y el diagnóstico fue de 45 días; entre los síntomas y el tratamiento transcurrieron 99 días (7).

Por ser la clínica de la TBP inespecífica y variable, es indispensable analizar concienzudamente todos y cada uno de los criterios comentados para, en forma juiciosa, detectar los datos y los hallazgos con mayor rendimiento y así plantear el diagnóstico con un enfoque sistemático y de la manera más objetiva. Todo esto debería evitar los sub y los sobrediagnósticos.

## Cómo abordar el diagnóstico clínico de una tuberculosis pulmonar

Se debe iniciar el estudio diagnóstico de la TBP ante la presencia de los datos clínicos considerados más relevantes y consistentes con la enfermedad. Estos son:

- Tos persistente con o sin expectoración de 14 días o más de duración.
- Fiebre de más de 8 días de evolución.
- Pérdida o no ganancia de peso en los 3 meses precedentes o detención del crecimiento.
- Disminución del nivel de actividad o juego.
- Historia de contacto con adultos o adolescentes con TB bacilífera.

Es necesario recordar que los afectados de TB que no son bacilíferos, pueden también ser contagiosos, aunque en mucho menor grado que los que sí lo son.

Estos datos clínicos se toman como esenciales o claves de entrada al estudio de la TBP en la infancia y la adolescencia por ser los de mayor frecuencia, consistencia y rendimiento para orientar el diagnóstico de la enfermedad. De acuerdo con las recomendaciones para el diagnóstico en niños y niñas menores de 15 años de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), los lineamientos del Ministerio de Salud Pública de Colombia y los trabajos de varios autores, es primordial indagar la presencia de la TBP y continuar el estudio con la toma de muestras para practicar pruebas moleculares y de cultivo, rayos X torácicos y prueba de tuberculina o el ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA) (si está disponible) (1, 5, 8). La combinación de estos datos clínicos es eficiente para formular el diagnóstico de TBP. Esto se ha demostrado en otros estudios con un gran número de pacientes pediátricos en países similares al nuestro, como es el caso del Perú (9). Si se aborda el diagnóstico de las TB desde el compromiso intratorácico, además de los datos sugestivos de enfermedad TBP ya mencionados, deben tenerse en cuenta también los datos de dolor pleurítico, derrame, sibilancia o estridor (debido a compresión por adenopatía paratraqueal, hiliar, o mediastinal) u otros constitucionales (10).

La historia clínica que se redacta al atender un probable niño afectado por TB debe siempre incluir la información sobre la exposición, la anamnesis minuciosa, la sintomatología (efectuando la pesquisa de los síntomas claves antes descritos) y un examen clínico completo (con registro de

la evaluación del crecimiento y la presencia o no de cicatriz de la vacuna bacilo de Calmette-Guérin [BCG]). A partir de lo anterior, se practicarán los estudios de cultivo, las pruebas moleculares, los rayos X, y la prueba tuberculina o el IGRA, así como otros que se consideren relevantes o complementarios para el diagnóstico de la TBP y la TBEP y la prueba del VIH, de acuerdo con los lineamientos del país y la OMS y la OPS.

Cuando no se pueden obtener muestras adecuadas o no se cuenta con recursos bacteriológicos y moleculares u otros estudios adicionales, es totalmente viable y pertinente establecer un diagnóstico confiable con base en los datos clínicos anotados, en especial en poblaciones muy vulnerables, como indígenas, afrodescendientes, migrantes, entre otras.

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA TUBERCULOSIS**

Como las manifestaciones clínicas de la TB pediátrica son un común denominador con otras entidades similares, debe plantearse siempre la posibilidad de su diagnóstico en cuadros compatibles y dar el beneficio de la duda y descartarla entre otros diagnósticos, por ejemplo, en neumonías virales y bacterianas, cuya etiología suele ser dependiente de la edad. Es indispensable plantear la TB como causa ante neumonías agudas o que no mejoran, neumonías recurrentes (5), y otras formas como meningoencefalitis, osteoartritis, adenopatías, sepsis, entre otras.

Lo fundamental en la sospecha y el estudio del cuadro clínico compatible con TB es que sean tempranos, sin que haya sub ni sobrediagnóstico. Debe recordarse que, en niños no detectados, con diagnósticos encubiertos de neumonía, desnutrición, meningitis u otras enfermedades, la mortalidad es muy alta.

## **FORMAS DE TUBERCULOSIS EXTRAPULMONARES**

Ocurren entre el 10% y el 42% de todos los afectados con TB, por tanto, son frecuentes, además, tienen implicaciones graves, en especial en menores de 5 años, desnutridos o inmunodeficientes. Su presentación depende de la edad, el estado inmunitario, la presencia de enfermedades subyacentes y los órganos comprometidos (diseminada o de ganglios, meninges, pleura, articulaciones, huesos, sistema genitourinario, entre otros), por ende, sus manifestaciones clínicas se presentan de acuerdo con su localización

y su gravedad y pueden ser constitucionales, como malestar general, astenia, fiebre, hiporexia o anorexia, pérdida de peso y sudoración nocturna, o propias del órgano lesionado. Las pruebas diagnósticas son guiadas por la evaluación clínica; en todos los casos se debe buscar y analizar la sintomatología pulmonar (11, 12).

Así como en la TBP no existen síntomas ni signos específicos que confirmen el diagnóstico, en la TBEP ocurre algo similar. Sin embargo, pueden presentarse algunos datos sugestivos ocasionales —no específicos— como la hipercifosis o las adenomegalias. Siempre se debe investigar la TB en casos de meningitis subaguda sin respuesta a antibióticos o aumento de la presión intracraneal, efusión pleural o pericárdica, distensión abdominal con ascitis, aumento no doloroso del perímetro de las articulaciones o neumonía que no responde a tratamiento antibiótico.

### **Tuberculosis de diseminación linfohematógena o miliar**

Es una forma grave de la enfermedad que puede comprometer aguda o crónicamente cualquier órgano (dos o más) al diseminarse los bacilos de un foco inicial, generalmente una primoinfección pulmonar progresiva, especialmente en niños menores de 5 años y aún más en menores de un año o con inmunosupresión. Si existe una lesión pulmonar concomitante se considera TBP. Las manifestaciones pueden iniciar en forma insidiosa con fiebre, estado séptico, tos, anorexia, pérdida de peso, hepatomegalia (50%), esplenomegalia, linfadenopatías o hallazgos pulmonares (30%-50%), dependiendo del órgano afectado. Hasta 50% de los niños con TB miliar, especialmente los menores de 2 años, pueden desarrollar meningitis o infiltración coroidea, por lo que es necesario practicar en ellos un estudio del líquido cefalorraquídeo y del fondo de ojo.

### **Tuberculosis linfática**

Es la forma más frecuente de TBEP y se presenta como adenitis cervical, axilar, mediastinal, hiliar o inguinal manifestada por adenopatías no dolorosas ni adheridas, elásticas, a veces fluctuantes, con o sin fiebre que pueden ulcerarse o fistularse a los tejidos adyacentes o la piel (escrófula). Suele ser poco sintomática u ocasionalmente estar acompañada de fiebre ligera, astenia o peso estacionario.

## Tuberculosis del sistema nervioso central

Puede presentarse como meningoencefalitis (95%), tuberculomas (5%) o abscesos (1%); es una forma muy grave de TB, con alta morbimortalidad. Sucede más frecuentemente en menores de 2 años tras 2 a 6 meses de la infección y cursa con diferentes grados de compromiso, vasculitis, isquemia o hidrocefalia. Clásicamente se describen tres estadios en la evolución: el primero consiste en síntomas y signos constitucionales inespecíficos, como fiebre, cefalea, decaimiento, hiporexia, náuseas e irritabilidad; en el segundo puede haber parálisis de pares craneales (en especial del III, VI y VII), convulsiones, signos meníngeos y opistótonos; en el tercero, coma e hipertensión endocraneal, además, sus secuelas son usualmente graves y puede provocar la muerte. En los niños la evolución suele ser tan rápida que las fases no son secuenciales sino superpuestas, de modo que pasan rápidamente a la fase más grave.

## Tuberculosis osteoarticular

Puede ser hasta 20% de todas las TBEP. Es más frecuente en articulaciones que soportan peso: vértebras (espondilitis, mal de Pott: 50%), caderas (15%), rodillas (10%); casi siempre es monoarticular. Generalmente tiene al pulmón como foco inicial (75%). Puede presentarse como osteítis, sinovitis, artritis, abscesos fríos o dactilitis. Su evolución suele ser insidiosa, con síntomas inespecíficos generales, como fiebre y decaimiento o localizados en la articulación comprometida, con dolor, edema, inflamación, limitación a la movilidad o pérdida de la funcionalidad osteoarticular. En la espondilitis puede haber compromiso medular que dependerá del nivel y la intensidad de la lesión desde paraparesia hasta paraplejía.

## Tuberculosis de las serosas

Se presenta de forma pericárdica, peritoneal y pleural, no suele ser particularmente rara en adolescentes y su presentación tiende a ser aguda con fiebre, astenia, adinamia, dolor torácico que aumenta con la inspiración, disnea y signos de derrame pleural tuberculoso (DPTB). Si existe compromiso pulmonar, se considera el diagnóstico como TBP. La pericarditis es rara en la infancia y se presenta con cuadro inespecífico: fiebre, malestar general, anorexia o dolor torácico; en casos de engrosamiento pericárdico o derrame, puede haber taponamiento cardíaco.

## Tuberculosis renal o genitourinaria

Si bien es rara en la infancia, debe tenerse en cuenta por la morbilidad, las complicaciones y las secuelas que produce. Clínicamente se presenta con piuria abacteriana, hematuria, disuria, dolor abdominal, epididimitis u orquitis, hidronefrosis o glomerulonefritis. Esporádicamente, también provoca falla renal aguda, litiasis o pionefrosis. La evolución es insidiosa y puede originar insuficiencia renal, uropatía obstructiva, infertilidad y microvejiga.

## Tuberculosis abdominal

Es muy rara en la infancia. Resulta generalmente de la siembra del bacilo en el peritoneo, el intestino, el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos, la vesícula biliar o el páncreas, o como producto de la ingestión de esputo o alimentos infectados con *M. tuberculosis* (o *M. bovis*). El cuadro clínico es inespecífico y variable y se presenta con fiebre, anorexia, náuseas, astenia, adinamia, pérdida de peso, ascitis y dolor abdominal, diarrea o estreñimiento, abdomen agudo, masa abdominal u oclusión intestinal.

## OTRAS FORMAS ESPORÁDICAS DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR

### Tuberculosis oftálmica

Es muy rara y ocurre más en niños que en adultos. Puede producir blefaroconjuntivitis flictenular, iridouveítis, coroiditis y hasta neuritis óptica, además, afecta también a la retina con exudados o vasculitis. En el curso de una TB miliar, suele haber infiltrados coroideos o nódulos blanquecinos observables en el fondo de ojo (siempre se debe hacer fundoscopia en niños con TB miliar) (13).

### Tuberculosis cutánea

Es rara en niños (2% de las TBEP). Tiene múltiples modalidades: papular, ulcerosa, verrucosa, chancroide, nodular (*Lupus vulgaris*, de predominio facial) o eritema indurado (de Bazin). Se presenta más en los miembros inferiores y la cara y puede ser una lesión única si la inoculación es exógena; si es endógena, suele ser múltiple y bilateral, como sucede en el *Lupus*

*vulgaris* y la escrofulodermia, la más común en niños; se acompaña de adenopatías que se abscesan y fistulan (13).

## **Tuberculosis laríngea**

Muy rara en la infancia; se manifiesta con disfonía, afonía o estridor y entra en el estudio de estos cuadros (13).

## **Tuberculosis de oído y mastoides**

Aisladas son raras, pueden hacer parte de la miliar (13).

El diagnóstico diferencial de la TBEP es muy amplio por los múltiples órganos que puede comprometer y se debe plantear ante cuadros de sepsis, adenitis, meningitis, cerebritis, abscesos cerebrales agudos y subagudos, osteoartritis, efusión pleural o pericárdica, alteraciones genitourinarias, de abdomen agudo, masas o dolor abdominal, lesiones oculares, óticas, laríngeas y dermatológicas, de origen infeccioso (viral, bacteriano o parasitario), inflamatorio, reactivo transitorio, inmunitario, reumático, traumático o neoplásico.

## **CUADRO CLÍNICO DE LA TUBERCULOSIS EN LA MADRE GESTANTE**

Los síntomas son similares a los de otros adultos afectados. La forma más frecuente es la TBP y puede presentarse con cualquier síntoma compatible con TB, incluida tos de cualquier duración, hemoptisis, pérdida de peso, fiebre o diaforesis nocturna. Es necesario tener en cuenta que existe un grupo de mujeres gestantes con TB activa que bien pueden ser asintomáticas o bien con síntomas atípicos o enmascarados por algunos de los síntomas usuales del embarazo, como la pérdida inicial de peso, la somnolencia y la diaforesis. Por lo anterior, el diagnóstico de TB durante el embarazo puede ser un desafío y se basa en el análisis juicioso de los datos clínicos, el contexto epidemiológico, el estudio radiológico cuando esté indicado (y con protección) y los estudios moleculares y de microbiología. Tanto la sensibilidad como la especificidad del cuadro clínico son bajas y la búsqueda de casos debe hacer parte de la atención prenatal (14).

## CUADRO CLÍNICO DE LA TUBERCULOSIS NEONATAL

No se dispone de estimaciones sobre el número de recién nacidos con TB. Se sabe que es una forma rara que, sin embargo, se encuentra en aumento, y que se caracteriza por un rápido deterioro y una mortalidad elevada de hasta 60%. Tradicionalmente se han considerado las formas perinatal, congénita y neonatal dependiendo del momento de presentación, pero como es difícil saber si la TB inició *in utero*, intraparto o posnatal, en la práctica se acepta la denominación neonatal, referida al cuadro clínico sugestivo en el recién nacido e idealmente demostrado por el foco infeccioso en los genitales maternos en la placenta o por la presencia de *M. tuberculosis* en cualquier líquido corporal del niño o de complejo primario tuberculoso en el pulmón, el intestino o el hígado del neonato (1,15,16).

En la serie publicada con el mayor número de neonatos estudiados (n=170) se ha encontrado que la TB neonatal es un poco más frecuente en niños que en niñas y en neonatos maduros que en prematuros, con edad promedio de 20 días. La mayoría de compromisos en TB materna fue de tipo miliar, genitourinaria, placentaria, pulmonar, pleural y meníngea. El diagnóstico se hizo posparto en 121 casos, lo cual habla de la necesidad de realizar el estudio a tiempo (17).

El cuadro clínico de la TB neonatal se caracteriza por la inespecificidad y por ser muy variado, con sintomatología vaga; incluso algunos recién nacidos son asintomáticos. El mayor número de casos es de tipo pulmonar, pero la enfermedad tiende a diseminarse en una gran proporción y producir TB miliar y meníngea. Puede cursar con anorexia, fiebre, bajo peso, falla del me dro, dificultad respiratoria, tos, roncus, sibilancias persistentes, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, ictericia, ascitis distensión abdominal, vómito, sepsis, letargia, irritabilidad, convulsiones u otitis supurada. Raramente se presenta palidez, lesiones dermatológicas, petequias, parálisis facial, deformidades óseas y cianosis. Empeoran el pronóstico la corta edad, la presencia de sepsis, una insuficiencia multisistémica, coagulación intravascular diseminada (CID), lesiones intracraneales, leucopenia o síndrome hemofagocítico.

Ante la amplitud del cuadro clínico, se recomienda sospechar TB en todo recién nacido que presente: neumonía con patrón miliar, nodular, intersticial o adenopatías en quienes se haya descartado infección viral o bacteriana común o atípica, con empeoramiento clínico a pesar de antibioterapia, ascitis, focalización neurológica, parálisis de pares craneales, meningitis linfocitaria, hipogluorraquia e hiperproteorraquia; sepsis

con cultivos negativos sin mejoría a pesar de tratamiento antibiótico; sintomatología inespecífica, persistente, progresiva o no aclarada; leucocitosis y aumento de reactantes de fase aguda, además de fiebre, sintomatología respiratoria, neurológica o digestiva en hijos de madres con antecedentes de riesgo. Las manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas y estar presentes al nacer, pero el cuadro clínico es más manifiesto la segunda o tercera semana de vida (18).

La clave más importante para el diagnóstico es la historia materna, la exposición a enfermos con TB y el antecedente de VIH. La presunción en el neonato o lactante menor se basa en la presencia del cuadro descrito. Los focos extrapulmonares pueden ser silentes. El subdiagnóstico es frecuente por falta de sospecha o debido a no haber diagnosticado la madre. Es indispensable siempre el estudio de la placenta de las madres con TB diagnosticada o presuntiva.

El diagnóstico diferencial es muy amplio debido a la clínica tan inespecífica y similar a varios cuadros que afectan al neonato. Se debe incluir en el estudio de sepsis bacteriana neonatal, infecciones crónicas neonatales o no resueltas, infecciones congénitas: sífilis, complejo TORCH (toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes simplex, parvovirus B19), VIH, neumonía (incluida su forma atípica) y meningitis purulenta.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization (WHO). Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children [Internet]. 2.ª edición. Geneva: WHO; 2014 [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112360>
2. Carvalho ACC, Cardoso CAA, Martire TM, et al. Epidemiological aspects, clinical manifestations, and prevention of pediatric tuberculosis from the perspective of the End TB Strategy. *J Bras Pneumol.* 2018;44(2):134-44.
3. Palomino JC, Leao SC, Ritacco V. Tuberculosis 2007; from basic science to patient care [Internet]. *Tuberculosistextbook; 2007* [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.tuberculosistextbook.com/tuberculosis2007.pdf>
4. World Health Organization (WHO). Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management [Internet]. Geneva: WHO; 2018 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260233>
5. Roya-Pabon CL, Perez-Velez CM. Tuberculosis exposure, infection and disease in children: a systematic diagnostic approach. *Pneumonia (Nathan).* 2016;8:23.

6. Jaramillo-Zapata JA, Morales-Múnera OL, Niño-Serna LF. Caracterización de los pacientes menores de 15 años con tuberculosis en el Hospital Universitario San Vicente Fundación, 2011-2018. *Infectio*. 2020;23:4-2.
7. Córdoba C, Luna L, Triana DM, et al. Factors associated with delays in pulmonary tuberculosis diagnosis and treatment initiation in Cali, Colombia. *Rev Panam Salud Publica*. 2019;43:1.
8. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 227 de 2020: Por medio de la cual se adoptan los lineamientos técnicos del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis y se dictan otras disposiciones. *Diario Oficial* 51.233. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-227-de-2020.pdf>
9. Del Castillo-Barrientos H, Centeno-Luque G, Untiveros-Tello A, et al. Clinical presentation of children with pulmonary tuberculosis: 25 years of experience in Lima, Peru. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(9):1066-73.
10. Nicol MP, Zar HJ. Advances in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev*. 2020;36:52-6.
11. Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Altet Gómez N, 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). *Anales de Pediatría*. 2010;73(3):143.e1-143.e14.
12. Starke J, Cruz AT. Tuberculosis extrapulmonar. En: Couto Sant'Anna C, Arango Loboguerrero M, editores. *Tuberculosis en niños y jóvenes*. Rio de Janeiro: Atheneu; 2011.p. 69-78.
13. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, et al. Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2013;368(8):745-55.
14. Snow KJ, Bekker A, Huang GK, et al. Tuberculosis in pregnant women and neonates: A meta-review of current evidence. *Paediatr Respir Rev*. 2020;36:27-32.
15. Getahun H, Sculier D, Sismanidis C, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of tuberculosis in children and mothers: evidence for action for maternal, neonatal, and child health services. *J Infect Dis*. 2012 ;205 Suppl. 2:S216-27.
16. Mora-Bautista VM, Cala-Vecino LL. Tuberculosis congénita, tras un enemigo oculto. *Infectio*. 2016;20(3):172-5.
17. Peng W, Yang J, Liu E. Analysis of 170 cases of congenital TB reported in the literature between 1946 and 2009. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(12):1215-24.
18. Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria. Tuberculosis perinatal [Internet]. Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria; 2020. Disponible en: [https://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/TBC%20cong%C3%A9nita%202020%20v3\\_2.pdf](https://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/TBC%20cong%C3%A9nita%202020%20v3_2.pdf)



# DIAGNÓSTICO POR LABORATORIO DE TUBERCULOSIS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

# 5

Claudia Llerena Polo, MSc

## INTRODUCCIÓN

Cuando se habla del componente del laboratorio en el diagnóstico se hace referencia a la identificación del *Mycobacterium tuberculosis*. Esto constituye un verdadero reto en menores de 15 años debido a que, generalmente, la enfermedad se produce con pocos bacilos, lo que causa que los resultados en las técnicas puedan no ser concluyentes en la confirmación microbiológica. Esta última es la principal forma de definir si se trata de un caso confirmado de tuberculosis (TB). Ante un resultado negativo, el médico debe siempre darle valor a los hallazgos clínicos, radiológicos, epidemiológicos y complementar con la información del laboratorio (1-6).

Existen aspectos clave a considerar cuando se tiene la sospecha de un caso de TB. Dentro de estos tenemos (2-6):

- La solicitud de las pruebas de laboratorio debe estar acorde con los lineamientos nacionales y el algoritmo diagnóstico definido para menores de 15 años, como establece la Resolución 227 del 2020 (ver **Anexo**).
- Es fundamental que los padres o acudientes del menor comprendan qué estudios de laboratorio se deben practicar.
- El proceso de recolección de muestras especiales como el esputo inducido, aspirado gástrico, lavado y aspirado gástrico, o aspirado nasofaríngeo se hacen con el protocolo institucional y requieren de un consentimiento informado.
- Para el procesamiento de las muestras que recolecta el personal de enfermería o terapia respiratoria es fundamental garantizar una coordinación entre las áreas y lograr el envío oportuno al laboratorio.

- Antes de la recolección de muestras es importante indagar con el paciente si toma algún medicamento que pueda afectar la viabilidad de los bacilos o inhibir las pruebas de biología molecular, lo que podría provocar resultados falsos negativos.
- La recolección de la muestra debe cumplir con los requisitos de volumen y calidad, que por lo general se verifican en el laboratorio a través de su observación macroscópica.
- Si a la muestra se le añadió alguna sustancia conservante, debe ser informado.
- Para el transporte de muestras se deben cumplir los requisitos de temperatura, conservación y oportunidad. Esta última se relaciona con el tiempo en que se debe procesar la muestra garantizando condiciones óptimas y resultados de calidad.

En países como Colombia las muestras de menores de 15 años suelen ser procesadas por laboratorios de alta complejidad ubicados en ciudades capitales; para aumentar la probabilidad diagnóstica es clave que las muestras sean procesadas lo más pronto posible después de su recolección considerando su poca carga bacilar (6).

## RECOLECCIÓN DE LAS MUESTRAS

Es muy importante que el laboratorio tenga documentadas y socializadas con todas las áreas las condiciones de recolección de las muestras indicando el número de muestras a estudiar, el volumen o cantidad óptima para procesamiento, si requiere o no algún tipo de conservante y las pruebas que se pueden practicar en cada espécimen (**Tablas 1-3**).

En los niños capaces de expectorar la muestra para TB pulmonar (TBP), se le denomina *esputo espontáneo*; en aquellos que no pueden expectorar debe procurarse la recolección de tres muestras, en lo posible dos diferentes combinadas, por ejemplo: esputo inducido con aspirado gástrico o aspirado gástrico con lavado gástrico. En cada una de estas se debe hacer prueba molecular y cultivo en medio líquido (5, 6).

**Tabla 1.** Recolección y conservación de muestras pulmonares (esputo y esputo inducido)

Muestra, número y volumen	Recolección	Conservación
<p><b>Esputo</b> Se deben recolectar tres muestras. La persona debe expectorar de tres a cinco veces dentro del recipiente de boca ancha para recolección hasta obtener un volumen de 5 mL de esputo.</p>	<p>Las muestras deben ser recolectadas así:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La primera en el momento de detección del SR.</li> <li>• La segunda al día siguiente, cuando la persona se despierta (primera de la mañana).</li> <li>• La tercera al momento de la entrega de la segunda muestra.</li> </ul> <p>Para los SR que viven en áreas de difícil acceso, las muestras se pueden recoger el mismo día con intervalo de al menos una hora, cumpliendo con los requisitos de volumen y calidad.</p> <p>El SR debe recolectar la muestra en un sitio ventilado que ofrezca privacidad, puede ser una habitación o un lugar abierto no concurrido del establecimiento de salud. En caso de no contar con un lugar adecuado, se debe garantizar la recolección de las muestras en el domicilio del paciente, con el seguimiento adecuado para que lleguen al laboratorio y se evite la pérdida en la oportunidad de captación del SR.</p> <p>Solicitar al paciente la muestra de esputo utilizando la palabra con la que el paciente la identifica (gargajo, del fondo del pecho, desgarro, entre otros).</p> <p>Las indicaciones que se dan a las personas son:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inspirar profundamente llenando sus pulmones con tanto aire como sea posible.</li> <li>• Retener el aire un momento.</li> <li>• Expulsar el esputo con un esfuerzo de tos, tratando de arrastrar las secreciones del pulmón.</li> <li>• Recoger el esputo producido dentro del envase.</li> <li>• Repetir esta operación tres a cinco veces colocando todas las secreciones en el mismo frasco.</li> <li>• Limpiar el exterior del envase y lavar las manos con agua corriente y jabón.</li> <li>• Llevar las muestras al laboratorio para su procesamiento, debidamente identificadas con los datos del paciente.</li> </ul>	<p>Idealmente se debe procesar de inmediato. En caso de que no sea posible, se puede conservar de 2°C a 8°C hasta por 5 días. Debe tenerse en cuenta que un procesamiento oportuno favorece la recuperación de las micobacterias y reduce la posibilidad de contaminación del cultivo.</p>

**Tabla 1.** Recolección y conservación de muestras pulmonares (esputo y esputo inducido) (continuación)

Muestra, número y volumen	Recolección	Conservación
<p><b>Esputo inducido</b> Se deben obtener tres muestras seriadas en días consecutivos con el fin de aumentar la posibilidad diagnóstica. En el proceso de recolección se debe obtener un volumen de 5 mL de muestra.</p>	<p>Es la muestra de elección para los niños que no pueden expectorar. Consiste en fluidificar las secreciones mediante nebulización con solución salina hipertónica 3%-5% y facilitar su drenaje. El procedimiento lo deben hacer profesionales en terapia respiratoria o enfermería utilizando EPP, incluido un respirador N95 o N100. Se debe practicar en un sitio con buena ventilación debido al riesgo de infección por aerosoles. Consiste en los siguientes pasos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Iniciar con la higiene de la cavidad oral con enjuague bucal libre de alcohol, en niños generalmente se hace con una gasa. Luego debe aplicarse 200 µg de salbutamol mediante una inhalocámara. Es necesario esperar 15 min.</li> <li>• Nebulizar con 5 cm<sup>3</sup> de solución salina hipertónica de 3% a 5% a temperatura ambiente (no superior a la corporal) durante 10 min y a un flujo de 6 a 8 L/min.</li> <li>• Si el paciente empieza a toser, iniciar la recolección de la muestra.</li> <li>• El niño grande debe ser instruido para que expectore cuando tosa. En el niño más pequeño que no puede expectorar se recomienda realizar aspirado nasofaríngeo.</li> <li>• Si después de 30 min no se ha obtenido la suficiente muestra, se pueden repetir hasta tres ciclos descansando 30 min en cada uno.</li> <li>• Enviar las muestras al laboratorio para su procesamiento debidamente identificadas con los datos del paciente.</li> </ul>	<p>Idealmente se debe procesar de inmediato. En caso de que no sea posible, se puede conservar de 2 °C a 8 °C hasta por 5 días. Debe tenerse en cuenta que un procesamiento oportuno favorece la recuperación de las micobacterias y reduce la posibilidad de contaminación del cultivo.</p>
<p>Debe recordarse que en niños que no pueden expectorar tiene que procurarse la recolección de tres muestras mínimo, dos diferentes en lo posible combinadas con el fin de aumentar la probabilidad diagnóstica, las opciones pueden ser:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspirado nasofaríngeo y esputo inducido.</li> <li>• Esputo inducido y aspirado gástrico.</li> </ul>		

Adaptada de: Jaramillo-Grajales M et al. *Med Lab.* 2015;21(7-8):311-32 (2); Teran R et al. *EJIFCC.* 2014;26(4)310-25 (3); Organización Panamericana de la Salud. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis: Normas y Guía Técnica. Washington, D. C.: Organización Panamericana de la Salud; 2008 (4); Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 2292 de 2021 (5); Instituto Nacional de Salud de Colombia. Guía para la vigilancia de tuberculosis por el laboratorio. Bogotá: Laboratorio Nacional de Referencia; 2017 (6); Instituto de Salud Pública de Chile. Guía técnica para cultivo de micobacterias en medio líquido. Santiago de Chile: Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia; 2018 (7).

**Tabla 2.** Recolección y conservación de otras muestras pulmonares (aspirado nasofaríngeo, aspirado gástrico o aspirado-lavado gástrico, lavado broncoalveolar y biopsia pulmonar)

Muestra y volumen	Recolección	Recipiente y Conservación
<b>Aspirado nasofaríngeo</b>	<p>El procedimiento lo deben hacer profesionales de salud debidamente entrenados utilizando EPP. Se debe practicar en un sitio con buena ventilación debido al riesgo de infección por aerosoles. Es necesario seguir las siguientes recomendaciones de recolección:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si es un niño, debe inmovilizársele de manera adecuada.</li> <li>• Utilizar una sonda de tamaño apropiado (de 6F a 8F).</li> <li>• Debe medirse la distancia de la punta de la nariz al trago de la oreja e introducirse la sonda por una fosa nasal acorde con la distancia medida.</li> <li>• Instilar 1 mL de solución salina normal estéril (pH 7,0) a través de la sonda mediante una jeringa unida.</li> <li>• Aspirar suavemente todo el material de la secreción nasofaríngea que sea posible. En caso de que el niño esté llorando durante el procedimiento, debe intentarse sincronizar la aspiración con la exhalación del llanto, lo que ayudará a prevenir que la solución salina salga de la nasofaringe.</li> <li>• Tomada la muestra, se <b>debe</b> dejar de aspirar y, entonces, se retira cuidadosamente la sonda de la nariz.</li> <li>• Marcar el recipiente con los nombres completos del paciente, el documento de identificación, la fecha y la hora de la recolección de la muestra.</li> <li>• Enviar las muestras al laboratorio clínico para su procesamiento.</li> </ul>	<p>La muestra debe ser recolectada en dos tubos estériles: uno para remitirlo a cultivo y otro para PCR. Esta se debe procesar de inmediato; en caso contrario, debe ser conservada de 2°C a 8°C por no más de 24 horas.</p>

**Tabla 2.** Recolección y conservación de otras muestras pulmonares (aspirado nasofaríngeo, aspirado gástrico o aspirado-lavado gástrico, lavado broncoalveolar y biopsia pulmonar) (continuación)

Muestra y volumen	Recolección	Recipiente y Conservación
<p><b>Aspirado gástrico o aspirado-lavado gástrico</b></p> <p>Idealmente se deben obtener muestras seriadas durante días consecutivos con el fin de aumentar la posibilidad diagnóstica. El volumen mínimo debe ser 10 mL o más.</p>	<p>La aspiración gástrica se practica como un procedimiento hospitalario, en un sitio con buena ventilación por personal de enfermería experimentado que emplee EPP, incluidos respiradores N95 o N100. En el caso de menores de edad, el ayuno depende de la edad: los niños al menos 4 h y los bebés 3 h.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Introducir una sonda nasogástrica acorde con el tamaño del niño. Luego, comprobar que la posición sea correcta y, si es así, debe fijarse la sonda. Antes de que el paciente despierte (evitando que se inicie el peristaltismo), se aspira con la jeringa todo el contenido gástrico que se pueda recuperar.</li> <li>• Si no se aspira líquido o se aspira menos de 5 mL, debe inmovilizarse al niño de manera adecuada, colocarlo en decúbito lateral derecho e izquierdo y aspirarse en cada posición. Si aún así no hay suficiente aspirado para el laboratorio, será necesario desplazar la sonda hacia arriba y hacia abajo para hacer las aspiraciones correspondientes hasta obtener la cantidad requerida.</li> <li>• Si todavía no se obtiene cantidad suficiente de líquido, se procede al lavado gástrico de la siguiente manera: se introduce agua destilada estéril o solución salina estéril en una cantidad que depende de la edad del niño (10 mL-50 mL) y se aspira de nuevo. Luego, debe transferirse el líquido gástrico de la jeringa a un recipiente estéril.</li> <li>• Marcar el recipiente con los nombres completos del paciente, el documento de identificación, la fecha y la hora de la recolección de la muestra.</li> <li>• Remitir inmediatamente al laboratorio para su procesamiento.</li> <li>• A la muestra tomada se le debe medir el pH: si es &lt;6, deben agregarse gotas de bicarbonato de sodio al 8% hasta alcanzar la neutralización requerida (pH 6 a 7); si se encuentra entre 6 y 7, no es necesario intervenir la muestra.</li> </ul>	<p>Las muestras se deben recolectar en el mismo recipiente que el empleado para el esputo. Se deben procesar de inmediato; en caso contrario, deben ser conservadas de 2°C a 8°C por no más de 24 h.</p>

**Tabla 2.** Recolección y conservación de otras muestras pulmonares (aspirado nasofaríngeo, aspirado gástrico o aspirado-lavado gástrico, lavado broncoalveolar y biopsia pulmonar) (continuación)

Muestra y volumen	Recolección	Recipiente y Conservación
<p><b>LBA</b> Una muestra.</p>	<p>El procedimiento debe practicarlo un médico neumólogo y, en el caso de niños, un neumólogo pediatra.</p>	<p>La muestra se debe recolectar en un tubo para centrifuga plástico y estéril de 50 mL con cierre hermético proporcionado por el laboratorio, o un recipiente plástico con tapa rosca, también estéril. Debe procesarse la muestra de inmediato; en caso contrario, debe conservarse de 2 °C a 8 °C por no más de 24 h.</p>
<p><b>Biopsia pulmonar</b> Siempre se deben recolectar dos muestras: una en solución salina estéril o agua destilada estéril que se envía al laboratorio para prueba molecular y cultivo, y otra en formol para estudio histopatológico.</p>	<p>Las biopsias deben ser recolectadas por un médico especialista.</p>	<p>Se debe recolectar en dos recipientes estériles con tapa de cierre hermético. Debe conservarse de 2 °C a 8 °C por no más de 5 días.</p>
<p>Debe recordarse que en niños que no pueden expectorar tiene que procurarse la recolección de tres muestras mínimo, dos diferentes en lo posible combinadas con el fin de aumentar la probabilidad diagnóstica, las opciones pueden ser:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspirado nasofaríngeo y esputo inducido.</li> <li>• Esputo inducido y aspirado gástrico.</li> </ul>		

Adaptada de: Jaramillo-Grajales M et al. *Med Lab.* 2015;21(7-8):311-32 (2); Teran R et al. *EJIFCC.* 2014;26(4)310-25 (3); Organización Panamericana de la Salud. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis: Normas y Guía Técnica. Washington, D. C.: Organización Panamericana de la Salud; 2008 (4); Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 2292 de 2021 (5); Instituto Nacional de Salud de Colombia. Guía para la vigilancia de tuberculosis por el laboratorio. Bogotá: Laboratorio Nacional de Referencia; 2017 (6); Instituto de Salud Pública de Chile. Guía técnica para cultivo de micobacterias en medio líquido. Santiago de Chile: Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia; 2018 (7).

**Tabla 3.** Recolección y conservación de muestras extrapulmonares

Muestra, número y volumen	Recolección	Recipiente
<p><b>Líquido cefalorraquídeo</b> El volumen de muestra ideal es 5 mL.</p>	<p>La obtención de esta muestra debe llevarse a cabo por personal médico especialista.</p>	<p>Recolectar en un recipiente estéril, plástico y de tapa rosca, proporcionado por el laboratorio.</p>
<p><b>Líquidos estériles pleural, pericárdico, ascítico y sinovial</b> El volumen de muestra ideal es mínimo de 5 mL a 10 mL.</p>	<p>La obtención de esta muestra debe llevarse a cabo por personal médico especialista.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si a la muestra se le va a practicar ADA, deben agregarse tres gotas de citrato de sodio al 10% u oxalato de potasio al 10% por cada 10 mL de muestra.</li> <li>• Cuando no se va a practicarle ADA a la muestra, se puede utilizar una jeringa heparinizada.</li> </ul>	<p>Recolectar en un recipiente estéril, plástico y de tapa rosca proporcionado por el laboratorio.</p>
<p><b>Biopsia de órganos o tejidos diferentes al pulmón</b> Siempre se deben recolectar dos muestras: una en solución salina estéril o agua destilada estéril que se envía al laboratorio para prueba molecular y de cultivo, y otra en formol para estudio histopatológico.</p>	<p>La obtención de esta muestra debe llevarse a cabo por personal médico especialista.</p>	<p>Se debe recolectar en dos recipientes estériles con tapa de cierre hermético.</p>
<p><b>Secreciones</b> La cantidad de muestra a recolectar es variable y depende del criterio clínico y la condición del paciente. La secreción de piel debe ser recolectada preferiblemente por un bacteriólogo, de la siguiente forma:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavar profundamente la sección con agua destilada estéril o solución salina estéril.</li> <li>• Presionar la lesión con el fin de obtener material purulento. Luego, recogerlo con varios escobillones estériles o aspirar con jeringa.</li> </ul> <p>Recolectar en tubo estéril con escobillón estéril previamente humedecido con solución salina fisiológica estéril o agua destilada estéril proporcionada por el laboratorio.</p>		
<p><b>Aspirado ganglionar</b> La cantidad de muestra a recolectar es variable: depende del criterio clínico y de la condición del paciente.</p>	<p>La obtención de estas muestras debe llevarse a cabo por personal médico especialista.</p>	<p>Recolectar en un recipiente estéril, plástico y de tapa rosca proporcionado por el laboratorio.</p>

**Tabla 3.** Recolección y conservación de muestras extrapulmonares (*continuación*)

Muestra, número y volumen	Recolección	Recipiente
<b>Orina</b> Mínimo 3 muestras y máximo 6 recolectadas en días consecutivos. La cantidad ideal debe ser mínimo 50 mL por muestra.	Después de la higiene externa, habiendo desechado la primera parte de la micción, debe recolectarse la totalidad de la orina excretada.	Recipiente de boca ancha con tapa de cierre hermético de 100 mL.
<b>Sangre</b> Dos muestras de 10 mL de sangre venosa recolectadas en días consecutivos.	La punción puede ser realizada por un bacteriólogo o personal del área de enfermería.	Tubo <i>venoject</i> heparinizado proporcionado por el laboratorio.
<b>Materia fecal</b> Seriado de tres muestras.	La recolección la debe llevar a cabo el mismo paciente o si es un niño debe hacerlo la madre o el cuidador.	Recipiente boca ancha con tapa rosca y cierre hermético proporcionado por el laboratorio.
Conservación: todas las muestras extrapulmonares se deben procesar inmediatamente; de lo contrario se deben conservar de 2°C a 8°C por no más de 12 h.		

Adaptada de: Jaramillo-Grajales M et al. *Med Lab.* 2015;21(7-8):311-32 (2); Teran R et al. *EJIFCC.* 2014;26(4)310-25 (3); Organización Panamericana de la Salud. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis: Normas y Guía Técnica. Washington, D. C.: Organización Panamericana de la Salud; 2008 (4); Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 2292 de 2021 (5); Instituto Nacional de Salud de Colombia. Guía para la vigilancia de tuberculosis por el laboratorio. Bogotá: Laboratorio Nacional de Referencia; 2017 (6); Instituto de Salud Pública de Chile. Guía técnica para cultivo de micobacterias en medio líquido. Santiago de Chile: Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia; 2018 (7).

## PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS

Cuando el laboratorio las recibe, debe verificar los requisitos de calidad y volumen acorde con las indicaciones de las **Tablas 1-3**. Para el procesamiento siempre se clasifican, por su procedencia, en pulmonares y extrapulmonares y, por el contenido de flora acompañante, en estériles y contaminadas. Estas últimas es necesario descontaminarlas, con el fin de eliminar los otros microorganismos que por su naturaleza contienen este tipo de muestras y así favorecer la viabilidad de las micobacterias para su desarrollo en los medios de cultivo (**Tabla 4**) (4, 6-9).

**Tabla 4.** Clasificación de las muestras en el laboratorio

Contenido de la flora acompañante	Origen
<b>Muestras contaminadas</b> Por su origen, contienen flora acompañante, y deben ser descontaminadas antes de practicar el cultivo. Estas son: esputo, lavado gástrico, LBA, secreciones, biopsia de piel y orina.	<b>Muestras pulmonares</b> Se originan en el parénquima pulmonar o el árbol laringotraqueobronquial. Estas son: esputo, lavado bronquial o broncoalveolar, aspirado-lavado gástrico, biopsia de pulmón.
<b>Muestras estériles</b> Por su origen, no contienen flora acompañante. No deben ser descontaminadas antes de practicar el cultivo. Estas son: líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, líquido ascítico o peritoneal, líquido sinovial o articular, líquido pericárdico, sangre y biopsias de cavidad cerrada.	<b>Muestras extrapulmonares</b> Se originan en otros órganos que no sean los pulmones. Estas son: líquidos o biopsias de origen pleural, meníngeo, ganglionar, peritoneal, renal, osteoarticular, intestinal, genitourinario, pericárdico, cutáneo.

Adaptada de: Instituto Nacional de Salud de Colombia. Guía para la vigilancia de tuberculosis por el laboratorio [Internet]. Bogotá: Laboratorio Nacional de Referencia; 2017. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador/Informacin%20de%20laboratorio/Gu%C3%ADa%20para%20la%20vigilancia%20por%20laboratorio%20de%20Tuberculosis.pdf> (6).

Todas las muestras provenientes de personas menores de 15 años deben ser consideradas como paucibacilares, aunque en algunos casos el esputo puede presentar bacilos. A pesar de esto y con el fin de lograr no solo la identificación de especie sino el perfil de resistencia a los fármacos es fundamental que estas muestras se procesen con centrifugación a fin de concentrar las micobacterias y hacer los métodos de mayor sensibilidad, como el cultivo en medio líquido y las pruebas moleculares (4, 6-9).

Antes del procesamiento, el laboratorio debe considerar estos aspectos:

- El tiempo transcurrido desde la recolección de la muestra hasta el procesamiento.
- Las condiciones de conservación.
- En muestras como el jugo gástrico, verificar que se hayan agregado las sustancias conservantes. Con este fin se debe medir el pH de la muestra, que debe ser alcalino.
- Para líquidos estériles, se requiere del uso de tubo con anticoagulante (oxalato o citrato), excepto el líquido cefalorraquídeo.
- La centrifugación de las muestras se debe hacer en equipos que alcancen las 3500 gravedades en condiciones de refrigeración (4°C a 8°C) para conservar mejor las micobacterias.

- Sembrar las muestras en medio líquido. Este por protocolo de la casa comercial independientemente de la marca va acompañado de un medio sólido Löwenstein Jensen, en el que se deben garantizar las condiciones de incubación correctas (37 °C) (4, 6-9).

## TÉCNICAS DE LABORATORIO

Estas pueden ser moleculares o convencionales. En cualquiera de los dos casos, deben ser métodos comerciales debido a que estos incluyen altos estándares de producción, validación de uso y un amplio respaldo en lo referente a datos de sensibilidad y especificidad, análisis que se encuentran documentados en los insertos o las instrucciones proporcionadas por el fabricante (10, 11).

Desde el 2008, la OMS ha publicado varios documentos en los que se dan las directrices relacionadas con la implementación de metodologías de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), dentro de las cuales tenemos:

- Uso de las pruebas con sondas en línea (LPA) para la detección del complejo *M. tuberculosis* y el cribado de resistencia a la isoniacida y rifampicina (2008) (12).
- Uso del Xpert MTB/RIF® para la detección del complejo *M. tuberculosis* y el cribado de resistencia a la rifampicina (2011) (13).
- LPA para fármacos de segunda línea con el fin de diagnosticar TB resistente a quinolonas e inyectables (2016) (14).
- Uso de la amplificación isotérmica mediada por bucle (LAMP) para el diagnóstico de TBP (2016) (15).
- Uso del Xpert MTB/RIF Ultra®, la versión del método cuya sensibilidad fue mejorada (2017) (16, 17).
- Secuenciación de nueva generación para TB (2018) (18).
- Ensayo de flujo lateral para la detección de lipoarabinomano en orina (LF-LAM) para diagnóstico de micobacteriosis activa en personas que vienen con el VIH (2019) (19).
- Comunicación rápida acerca de las metodologías comerciales basadas en PCR para detección de casos de TB y la resistencia a los fármacos rifampicina o isoniacida (2019) (20).
- Manual operativo de TB, en particular el capítulo de diagnóstico rápido para la detección de TB (2020) y su actualización (2021) (21, 22).

- Comunicación rápida de uso de otras pruebas de la amplificación de ácidos nucleicos para detectar la TB y la TB farmacorresistente (2021) (23).
- Guía práctica para la implementación del Truenat™ para la detección de la TB y la resistencia a la rifampicina (24).

## MÉTODOS PARA DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS

En el país, desde el 2012, la capacidad técnica de la red de laboratorios para estos ensayos ha ido en aumento. Esto se debe a su mayor sensibilidad y a que algunas de estas metodologías funcionan por medio de plataformas que sirven para detección de otras enfermedades (2, 3, 5).

En este apartado encontrará una breve descripción de los métodos disponibles o en proceso de ingreso al país, clasificándolos acorde con el tipo de prueba en aquellas que solo permiten la detección del complejo *M. tuberculosis* y las que, adicional a este, detectan la resistencia a los fármacos. Estas últimas están dispuestas de acuerdo con el nivel de complejidad que requiere el laboratorio para su realización.

### Pruebas para la detección del complejo *M. tuberculosis*

#### *Pruebas moleculares para la detección del complejo M. tuberculosis y la resistencia a los fármacos en laboratorios de baja complejidad*

##### **Plataforma Gene Xpert® / Xpert MTB/RIF**

Es uno de los métodos más utilizados en el mundo debido a que los requerimientos de bioseguridad y personal son similares a los de una baciloscopia, lo que ha favorecido su implementación. Funciona en la plataforma Gene Xpert®, es una técnica rápida basada en un PCR en tiempo real completamente automatizada y cerrada. La extracción, la amplificación y la detección se hace dentro de un cartucho en compartimientos separados, por lo que el riesgo de contaminación entre muestras y para el personal prácticamente es nulo (13, 16, 17, 21, 22).

La prueba detecta complejo *M. tuberculosis* y las mutaciones en el gen *rpoβ* para rifampicina. Tiene una sensibilidad de 131 UFC y produce resultados en menos de 2 horas de procesamiento (13).

La OMS recomienda utilizarla en población pediátrica en reemplazo de técnicas como la baciloscopia y el cultivo en las siguientes situaciones:

- Niños con signos y síntomas de TB. *Debe* utilizarse en muestras de esputo, aspirado gástrico, aspirado nasofaríngeo o heces, como prueba diagnóstica inicial. Se incluyen las heces debido a que los niños degluten sus esputos. Se trabaja en la revisión de protocolos de extracción de ADN para esta muestra.
- Niños con signos y síntomas de meningitis tuberculosa. *Debe* utilizarse en el líquido cefalorraquídeo como prueba diagnóstica inicial.
- Niños con signos y síntomas de TB extrapulmonar (TBEP). *Puede* utilizarse en el aspirado de ganglios linfáticos, biopsia de ganglios linfáticos, líquidos —como pleural, peritoneal, pericárdico, sinovial y muestras de orina— y como prueba de diagnóstico inicial. Asimismo, *debe* utilizarse para la detección de resistencia a la rifampicina en lugar de las pruebas de sensibilidad fenotípicas.

En estas muestras la sensibilidad es variable, por lo que es fundamental la correlación con el cultivo en medio líquido y la clínica.

- Niños seropositivos con signos y síntomas de TB diseminada. *Puede* utilizarse en sangre como prueba diagnóstica inicial. En tal caso, el laboratorio trabajará protocolos a través de los cuales se obtiene la capa de glóbulos blancos de la muestra, dado que la sangre es un inhibidor de la PCR.

En aquellos casos en que el clínico desee repetir esta prueba a fin de confirmar una sospecha diagnóstica, se recomienda que correlacione los resultados con la información disponible de prevalencia de TB, nexo epidemiológico, signos, síntomas, muestra recolectada, posible presencia de inhibidores de PCR y con los resultados del cultivo, preferiblemente en medio líquido (13, 21, 22).

El inserto de la prueba suministrado por el proveedor se refiere a su uso solo en muestras respiratorias; sin embargo, debido a su amplio uso, ya se cuenta con evidencia respecto a otros especímenes incluso con los protocolos de procesamiento. La OMS recomienda su uso en diferentes muestras debido a que su aporte en detección supera a la baciloscopia. Lo ideal es que el laboratorio siempre haga el cultivo en medio líquido, debido a que un resultado negativo en la prueba de PCR no debe ser un criterio para descartar la sospecha de TB, en especial cuando la muestra proviene de un menor de 15 años (23-32).

### **Xpert MTB/RIF Ultra**

Esta técnica es una versión mejorada del Xpert MTB/RIF®. La cámara de reacción de PCR es más grande, por lo que el volumen de muestra que se agrega es mayor y permite una mejor detección del complejo *M. tuberculosis*. Tiene dos blancos de amplificación multicopia (IS1081 y IS6110), lo que provoca que el límite de detección alcance 11,8 UFC. Por esta razón, la OMS la propuso en 2017 como una técnica de reemplazo para la baciloscopia. Las otras modificaciones del método están relacionadas con la inclusión del análisis de la temperatura de fusión en la interpretación de resultados a través del cual es posible diferenciar mutaciones silenciosas de las que confieren resistencia y la adición de una categoría en la detección de casos positivos, que hacen referencia a muy poca cantidad de ADN. Estas *trazas* tienen importancia clínica, en especial cuando provienen de muestras con pocos bacilos, como las de menores de 15 años, pacientes con VIH o en terapias inmunosupresoras. Cuando se obtiene este resultado no es posible identificar la resistencia a la rifampicina por el poco ADN, de modo que se expresa como no interpretable y se debe esperar un crecimiento en el cultivo para a partir de este evaluar la sensibilidad a los fármacos (16, 17, 21, 22).

La OMS ha recomendado su uso en menores de 15 años en reemplazo del cultivo y la baciloscopia en las siguientes situaciones:

- Niños con signos y síntomas de TBP. *Debe* utilizarse como prueba diagnóstica inicial en muestras de esputo o aspirados nasofaríngeos.
- Niños con signos y síntomas de meningitis tuberculosa. *Debe* utilizarse en el líquido cefalorraquídeo como prueba diagnóstica inicial.
- Niños con signos y síntomas de TBEP. *Puede* utilizarse en aspirado o biopsia de ganglios linfáticos como prueba diagnóstica inicial. En este mismo grupo de personas, *debe* utilizarse para la detección de resistencia a la rifampicina en lugar de pruebas de sensibilidad por métodos convencionales.

En aquellos casos en que el clínico desee repetir esta prueba a fin de confirmar una sospecha diagnóstica o porque se presentan trazas, se recomienda que correlacione los resultados con la información disponible de prevalencia de TB, nexos epidemiológico, signos, síntomas, muestra recolectada, posible presencia de inhibidores de PCR y con los resultados del cultivo (21, 22).

En la actualidad se desarrollan estudios para documentar su utilidad, teniendo en cuenta su mayor sensibilidad en muestras de lavados o aspirados bronquiales, hueso, orina, líquido pleural, materia fecal, entre otras. También se evalúa su rendimiento empleando protocolos más robustos para la extracción de ADN (21, 22, 33, 34).

### **Xpert MTB/XDR®**

Esta prueba permite evaluar los fármacos isoniácida, etionamida, quinolonas e inyectables. Detecta las mutaciones en los genes *KatG* y *FabG1*, la región intergénica *oxyR-ahpC* para isoniácida y el promotor *inhA*, que se relaciona con la presencia de coresistencia con la etionamida y los genes *gyrA* y *gyrB* para quinolonas, *rrs* y *eis* para inyectables. Está validada para muestras de esputo con una sensibilidad de 136 UFC. Para el procesamiento de esta prueba se requiere un equipo GeneXpert® de 10 colores (20, 23).

La OMS en su comunicación más reciente indica que funciona adecuadamente para la detección de resistencia a estos fármacos y que debe ser usada en los casos que sean resistentes a rifampicina como prueba complementaria en casos sensibles y resistentes. Lo anterior debe hacerse considerando la información disponible de prevalencia de la resistencia a la isoniácida y la condición del paciente (20, 23).

### **Truenat™ MTB, MTB Plus y Truenat™ MTB-RIF**

Es recomendada por la OMS para la detección de casos de TB en adultos o niños en reemplazo de la baciloscopia, el cultivo y la prueba de sensibilidad convencional. El método utiliza un chip para la PCR en tiempo real. El estuche Truenat™ MTB detecta el complejo *M. tuberculosis* de forma semicuantitativa con una sensibilidad de 100 UFC/mL.

La prueba Truenat™ MTB Plus, con una sensibilidad de 29,2 UFC, analiza directamente las muestras de esputo y obtiene los resultados en menos de una hora. Cuando la prueba es positiva, se procede a realizar otra PCR con el estuche Truenat™ MTB-RIF para detectar resistencia a la rifampicina. Este último tiene una sensibilidad de 200 UFC/mL (21, 22, 24).

Los equipos para su procesamiento son portátiles, con batería recargable y los insumos se conservan a temperatura ambiente. Es una técnica diseñada para llevarse a cabo en laboratorios periféricos con poca infraestructura, por lo que se promueve como una prueba de uso en punto de

atención; también es útil para el estudio de otros eventos de interés en salud pública (21, 22, 24).

## **Pruebas moleculares para la detección del complejo *M. tuberculosis* y la resistencia a los fármacos en laboratorios de moderada complejidad**

### **Pruebas con sondas en línea**

Esta técnica desarrollada por Hain® es una plataforma muy útil en los laboratorios de micobacterias. Se basa en una PCR múltiple sobre tiras de nitrocelulosa y permite la detección del complejo *M. tuberculosis* y la resistencia a los fármacos rifampicina, isoniacida (GenoType® MTBDR V2.0), quinolonas e inyectables (GenoType® MTBDRsl V2.0) (14, 16, 35).

Los laboratorios que practican estas pruebas requieren un nivel de bioseguridad medio, áreas de biología molecular acordes con los requisitos del método (tres espacios separados), y personal altamente entrenado en técnicas y buenas prácticas (10, 11).

Para rifampicina, la prueba estudia el gen *rpoβ*, que codifica la subunidad β del ARN polimerasa bacteriana. Identifica las mutaciones de la región central de 81 pares de bases, principalmente en los codones 531, 526 y 516, donde se encuentran cerca de 95% de los casos resistentes. Para isoniacida detecta el *KatG*, que codifica la enzima catalasa-peroxidasa. Cuando las mutaciones ocurren en el codón S315T se produce de 50% al 95% de los casos resistentes. El gen *inhA* que codifica para NADH enoil ACP reductasa se evidencia entre 20% y 35% de los casos resistentes a este medicamento. Aunque la literatura describe muchas más mutaciones asociadas a resistencia para este fármaco, el estudio de estos dos genes orienta la decisión de usarlo o no. En países que tienen identificada una alta prevalencia de la resistencia a la isoniacida, se recomienda practicar esta prueba como cribado y complementar con un método convencional debido a que existen otras mutaciones, además de diferentes mecanismos asociados con resistencia que solo son detectables a través de este tipo de pruebas (12, 35).

El procedimiento técnico dura aproximadamente cinco horas; sin embargo, el tiempo operativo para la obtención de resultados es de 1 o 2 días, debido a que es una prueba manual que requiere de varios pasos (12).

La OMS establece que *debe* usarse como prueba de sensibilidad inicial en lugar de las pruebas basadas en cultivos fenotípicos, desde muestras pulmonares con baciloscopia positiva o aislados del complejo *M. tuber-*

*culosis* obtenidos de muestras pulmonares o extrapulmonares. Debido a que su sensibilidad es de 150 UFC, no debe ser usada como técnica de reemplazo de la baciloscopia. Para población menor de 15 años su uso es factible partiendo de cultivos positivos (21, 22).

La técnica de GenoType® MTBDRsl V2.0 para detección de resistencia a las quinolonas e inyectables detecta los genes *gyrA* y *gyrB* para quinolonas, *rrs* y *eis* para inyectables. Es recomendada por la OMS en todos los casos de TB multirresistentes (TB MDR) o resistentes a rifampicina (TB RR), en lugar de pruebas fenotípicas. Lo ideal es que se realice de muestras directas de esputo o aislados del complejo *M. tuberculosis* de muestras pulmonares o extrapulmonares (14, 21, 22, 35).

### ***Amyplex™ II MTB/MDR/XDR***

Este método tiene tres estuches. Con el primero solo se detecta el complejo *M. tuberculosis*; el segundo permite, además, la evaluación de sensibilidad a la isoniacida y la rifampicina; el tercero determina simultáneamente isoniacida, rifampicina, quinolonas e inyectables. Tiene una sensibilidad de 20 copias/mL de muestra. Se puede analizar a partir de muestras de esputo, lavado bronquial, tejido fresco y cultivos positivos (36, 37).

La prueba cuenta con numerosos estudios que demuestran su aporte diagnóstico. Esta PCR en tiempo real se oferta como plataforma diagnóstica para otras enfermedades a través de paneles que investigan virus respiratorios, infecciones de transmisión sexual, patologías gastrointestinales, meníngeas, de la coagulación, entre otras (36).

Para rifampicina, estudia el gen *rpoβ* y, para isoniacida, detecta el *KatG* y el gen *inhA*. Ahora bien, para quinolonas, detecta el gen *gyrA* y, para inyectables el *rrs* y el *eis* (36, 37).

### ***Plataforma Abbott RealTime MTB RIF/INH***

Es una PCR en tiempo real que permite la detección del complejo *M. tuberculosis* con una sensibilidad de 17 UFC. En aquellas pruebas que son positivas, se identifica mutaciones a isoniacida y rifampicina con un límite de detección de 60 UFC. Se puede usar en muestras de esputo, lavado broncoalveolar (LBA) o sedimentos de la descontaminación realizada con N-acetil L-cisteína (NALC). Su implementación en la red de laboratorios está asociada con el estudio de patologías como hepatitis, carga viral, virus de la inmunodeficiencia humana, leucemia mieloide, entre otros (21, 22, 38, 39).

Ha sido avalada por la OMS para la detección de casos de TB y estudia el gen *rpoβ* para rifampicina, el *KatG* y el *inhA* para isoniacida (21, 22).

### **Plataforma BD MAX™ MDR-TB®**

Esta PCR múltiple permite la identificación del complejo *M. tuberculosis* con una sensibilidad de 0,25 UFC. Simultáneamente, estudia las mutaciones en el gen *rpoβ* para rifampicina y el *KatG* y el *inhA* para isoniacida, con un límite de detección de 6 UFC. Las muestras de elección son esputo, LBA o sedimentos obtenidos tras la descontaminación (21, 22, 40, 41).

Se encuentra referenciada en los últimos documentos de la OMS como parte de las pruebas de PCR para la detección de casos con una sensibilidad similar o igual a la que se evidencia en las técnicas previamente recomendadas (21, 22). Como plataforma, permite el estudio de infecciones vaginales, parasitarias, virales, entre otras.

### **Plataforma InGenius MDR/MTB**

Detecta el complejo *M. tuberculosis* y su resistencia a la isoniacida y rifampicina por los genes *rpoβ*, *KatG* e *inhA*. Las matrices sugeridas para estudio son esputos, aspirados bronquiales, LBA, aspirado gástrico, orina, líquidos cavitarios y biopsias. El límite de detección es de 6 UFC/mL (42).

Como plataforma diagnóstica permite el estudio de diferentes enfermedades infecciosas y otras de tipo tumoral. Algunas entidades la han incorporado porque permite el estudio de varios marcadores en pacientes para trasplante, además de paneles de microbiología, virología, parasitología, entre otros (42).

En términos generales, todas estas metodologías moleculares tienen mayor sensibilidad que la baciloscopia y cumplen con el tiempo de detección establecido por el algoritmo diagnóstico nacional. Su uso en muestras provenientes de menores de 15 años y muestras extrapulmonares siempre aportará información oportuna al diagnóstico de casos. Las principales diferencias radican en los límites de detección tanto de TB como de resistencia a los fármacos. Para su incorporación en los laboratorios del país se requiere considerar el número de análisis que es posible efectuar por día, el nivel de automatización del método, la infraestructura y los algoritmos de otras patologías que se estudian en plataforma (2, 3, 21, 22).

Es fundamental que los clínicos tengan claridad que las pruebas de PCR tienen algunas limitaciones ligadas principalmente a la presencia de sustancias interferentes que pueden producir inhibición de la prueba.

Dentro de estas tenemos: anestésicos orales, antivirales, antibióticos, fármacos antituberculosis, expectorantes orales, geles y nebulizadores nasales, medicamentos antialérgicos, vacuna antigripal intranasal con virus vivo, corticoides nasales. Adicional, la presencia en la muestra de sangre o ácido como por ejemplo en los lavados gástricos, ADN de células humanas (HELA 229) y leucocitos también pueden generar resultados falsos negativos. Por ello es fundamental que el clínico, al solicitar la muestra, piense en estos interferentes y, en caso de que el paciente los esté tomando evaluar las concentraciones y evitar que se vean implicados en la recolección de la muestra, así mismo tener esto presente al momento de correlacionar los resultados del laboratorio.

### ***Pruebas moleculares para la detección del complejo *M. tuberculosis* y la resistencia a los fármacos en laboratorios de alta complejidad***

#### ***Secuenciación de nueva generación***

Esta técnica es hoy el método estándar para la detección de resistencia a los fármacos como la rifampicina, la pirazinamida y la etionamida. Su potencial se enfoca a reducir la necesidad de efectuar pruebas de sensibilidad fenotípicas debido a que estas no son completamente fiables. Su implementación requiere de una importante inversión de recursos en infraestructura, insumos y personal (18, 21, 22).

Estas pruebas se ven como el futuro para el diagnóstico de resistencia, considerando que los métodos actuales tanto moleculares como fenotípicos siguen siendo limitados para algunos fármacos. También se espera que en grupos de riesgo como la población pediátrica favorezcan la detección de casos (18).

Con su implementación, los Programas Nacionales de Tuberculosis podrán orientar mejor las acciones encaminadas a la eliminación debido a que proporcionan información de epidemiología molecular y variabilidad genética (18).

### ***Pruebas convencionales para la detección o seguimiento de los casos de tuberculosis***

En la actualidad, las pruebas convencionales han sido clasificadas por la OMS en el grupo de métodos para seguimiento de casos. En nuestro país continúan siendo métodos de detección debido a que los algoritmos diagnósticos actuales consideran la realización del cultivo en todos los

casos con sospecha de TB tanto pulmonar como extrapulmonar. La baciloscopia sigue siendo utilizada como prueba de diagnóstico en población general; sin embargo, se espera que en un corto tiempo se logre la transición completa a pruebas moleculares en todos los casos con sospecha de TB (2, 3, 6, 21, 22).

### **Cultivo**

En la actualidad es el método diagnóstico de referencia debido a que su sensibilidad es de 10 UFC. En los casos con sospecha de TBEP es el mejor método diagnóstico. Es, además, la única prueba disponible que diferencia entre microorganismos vivos o muertos, es decir que permite establecer si realmente una persona se curó después de tomar el tratamiento o si sus bacilos son viables, por eso se recomienda su realización durante la terapia tanto en casos sensibles como resistentes (1-7, 21, 22).

A pesar de las limitaciones en su realización ligadas al costo de insumos y equipos, requisitos de infraestructura, personal, transporte de muestras y el tiempo que tarda en producir resultados (de 1 a 3 semanas si es positivo o hasta 6 semanas si es negativo), por ser el método de referencia en detección se mantiene como una prueba útil en los algoritmos diagnósticos definidos por el país. Para la detección de TB en menores de 15 años siempre debe practicarse como prueba inicial en conjunto con las técnicas moleculares a todas las muestras que sean recolectadas (1-7, 21, 22).

Existen tres tipos de medios de cultivo para micobacterias (4, 6):

- Los líquidos que potencializan el desarrollo de las micobacterias debido a que tienen componentes esenciales que, al estar más biodisponibles, favorecen su metabolismo. La incubación se hace dentro de un equipo, con lo que se garantiza una temperatura estable de 37 °C en condiciones de oscuridad,
- Los sólidos a base de huevo, como el Löwenstein Jensen, que proporcionan nutrientes básicos presentan baja contaminación y permiten la visualización de las características macroscópicas de las colonias.
- A base de agar, como el Middlebrook 7H10 o 7H11, que son enriquecidos y sus componentes favorecen el crecimiento de las micobacterias.

Los insertos de las casas comerciales que producen los medios líquidos establecen que la siembra de una muestra en este tipo de medios debe hacerse simultáneamente con un sólido (Löwenstein Jensen), con el fin

de tener una siembra de respaldo en caso de contaminación o presencia de micobacterias no tuberculosas. Sin embargo, la interpretación de los resultados de estas pruebas siempre debe ir de la mano con la clínica del caso (4, 6, 43-45).

Siempre que un cultivo es positivo para bacilos ácido alcohol resistentes, se practica una prueba de identificación de especie. Existen técnicas como la inmunocromatografía, que, con unas pocas colonias, permite el reconocimiento del complejo *M. tuberculosis* en 20 minutos. También se cuenta con las pruebas de biología molecular ya descritas o la espectrofotometría de masas que permite el reconocimiento de numerosas especies de micobacterias a través del estudio de proteínas ribosomales. Esta última se ha implementado en varios laboratorios del país en las áreas de microbiología, lo que ha permitido un mejor estudio de las micobacteriosis (4, 6, 43-48).

### **Baciloscopia**

Es el estudio de bacilos ácido alcohol resistentes en muestras principalmente de esputo. Se fundamenta en la propiedad de que las micobacterias tienen para retener en su pared la fucsina o el fluorocromo y retenerlos aun con la acción del alcohol ácido. Esta característica se debe al alto contenido de lípidos, péptidos, glicolípidos y principalmente ácidos micólicos presentes en la pared celular (49).

Las técnicas más usadas son (49):

- Ziehl-Neelsen (ZN) que permite apreciar las micobacterias en un microscopio convencional de color rojo en un fondo azul, observando los extendidos por diez minutos con objetivo de 100x.
- Auramina o auramina-rodamina, cuyo proceso de observación se efectúa en un microscopio de fluorescencia por dos minutos con objetivo de 20x o 40x. Permite captar 20% más de los casos que la técnica anterior debido a que estos objetivos permiten la observación de más campos microscópicos.

En muestras de niños, bien sean pulmonares o extrapulmonares, la baciloscopia no tiene utilidad: generalmente es negativa por su contenido de bacilos (paucibacilares), pues es difícil que estas muestras lleguen a tener de 5000 a 10.000 bacilos/mL de muestra, lo necesario para que se evidencien en la coloración. Adicionalmente la OMS ha considerado en

cualquier tipo de muestra o grupo poblacional que la baciloscopia es insensible debido a que no proporciona información acerca de la especie micobacteriana ni el perfil de sensibilidad a fármacos (21, 22, 49).

Actualmente su utilidad se centra en el control de la respuesta del paciente al tratamiento. En caso de ser negativa, indica que la acción de los medicamentos es efectiva y, de ser positiva, alerta de una posible resistencia a los fármacos. Esto aplica para los casos que han sido diagnosticados a través de pruebas moleculares; sin embargo, en menores el seguimiento se basa más en la clínica debido a las limitaciones del método ya mencionadas (21, 22).

### **Pruebas de sensibilidad a los fármacos (PSF) antituberculosis por métodos convencionales**

En población pediátrica, pocas veces se logra obtener una PSF por métodos convencionales debido a que estas se practican desde cultivos positivos. La técnica más usada actualmente para la detección de resistencia es Bactec™ MGIT™. Esta se establece como el método de referencia para los fármacos isoniacida, levofloxacina, moxifloxacina y amikacina. Además, la prueba cuenta con una CIM aprobada transitoriamente para el estudio de bedaquilina (BDQ), delamanid (DLM), linezolid (LNZ) y clofazimina (CFZ) como los nuevos medicamentos para el tratamiento de casos TB MDR o TB RR (50-53).

La técnica generalmente está disponible en laboratorios con infraestructura, bioseguridad, biocontención, recursos económicos y personal altamente entrenado para la manipulación de cultivos y con programas robustos de gestión de calidad interna y externa (50-52).

## **INTERVENCIONES DIAGNÓSTICAS COMPLEMENTARIAS**

La prueba de adenosina deaminasa (ADA) evidencia la presencia de linfocitos T activados, que son los encargados de producir esta enzima. Debido a que no detecta el bacilo, solo se acepta como ayuda diagnóstica para orientar la decisión clínica cuando se correlaciona con la prueba molecular y el cultivo. Pueden estudiarse muestras de líquidos estériles como pleural, cefalorraquídeo, sinovial, pericárdico, en las cuales la correlación con los hallazgos glucosa y proteínas sumados al valor de la ADA aportan el valor clínico. Debido a que la actividad de esta enzima puede

verse influenciada por varias patologías, es necesario que se descarte la presencia de otras enfermedades (6).

El uso de pruebas serológicas para el diagnóstico de TBP y TBEP no es recomendado debido a que los hallazgos son inconsistentes, imprecisos y se evidencian altas proporciones de resultados falsos positivos y falsos negativos. Esto complica las decisiones programáticas, en especial cuando se debe administrar tratamiento a una persona (21, 22).

En el mundo, diferentes casas comerciales trabajan en la producción de técnicas con los mismos o con diferentes fundamentos a las ya disponibles. En este contexto se encuentran desarrollos para coloraciones, medios de cultivo y pruebas de PCR para la detección y la sensibilidad a los fármacos, aparte de la utilización de biomarcadores. Todas estas técnicas buscan mejorar el acceso a los servicios de salud mediante su disponibilidad cerca de donde se encuentran las personas: se espera que sean pruebas en los puntos de atención (9, 10).

Para la correcta identificación de un caso de TB o TB FR, la combinación de la clínica con los resultados de pruebas tanto moleculares como convencionales son fundamentales debido a que todos los métodos se complementan: no son excluyentes.

## DIAGNÓSTICO DE MICOBACTERIOSIS

Se pueden encontrar casos de micobacterias como agente etiológico. Es cierto estos se presentan con poca frecuencia y que la documentación disponible es escasa en menores de 15 años, mas, con todo, debe siempre tener en cuenta que su importancia varía entre países y regiones de acuerdo con su prevalencia, afectación clínica, probabilidad de enfermar —especialmente en personas con factores de riesgo asociados como la inmunosupresión, antecedente de TB, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, entre otros— (1, 6, 54-58).

El método de diagnóstico en estos casos es el cultivo, el cual, al ser positivo, será procesado para la identificación de especie. No se tienen aún pruebas rápidas para detección de micobacterias no tuberculosas a partir de muestras directas (1, 6).

En la actualidad existe la prueba de GenoType® cuenta con dos estudios a través de los cuales se hace el reconocimiento de las especies más comunes de micobacterias no tuberculosas, esta se denomina *GenoType*® *CM* y reconoce 14 especies (*Mycobacterium spp*, *M. avium ssp*, *M. chelo-*

*nae*, *M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. goodii*, *M. gordonae*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. interjectum*, *M. kansasii*, *M. malmoense*, *M. peregrinum*, *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. xenopi* y complejo *M. tuberculosis*). En los casos en que el resultado es *Mycobacterium spp* se complementa con el estudio de GenoType® As, que permite identificar otras 16 especies (*M. simiae*, *M. mucogenicum*, *M. goodii*, *M. celatum*, *M. smegmatis*, *M. genavense*, *M. lentiflavum*, *M. heckeshornense*, *M. szulgai*, *M. intermedium*, *M. phlei*, *M. haemophilum*, *M. ulcerans*, *M. gastri*, *M. asiaticum*, *M. shimoidei* y *Mycobacterium spp*) (59, 60).

En cultivos previamente identificados como *M. avium intracellulare*, complejo *M. abscessus* y *M. chelonae*, es posible la detección de resistencia a los macrólidos (claritromicina, azitromicina) y aminoglucósidos (kanamicina, amikacina, gentamicina) mediante el estudio GenoType® NMT DR (61, 62).

## REFERENCIAS

1. Farga CV, Caminero JA. Tuberculosis. 3.ª edición. Santiago de Chile: Mediterráneo; 2011.
2. Jaramillo-Grajales M, Torres-Villa RA, Pabón-Gelves E, et al. Diagnóstico de tuberculosis: desde lo tradicional hasta el desarrollo actual. *Med Lab*. 2015;21(7-8):311-32.
3. Teran R, de Waard, JH. Recientes avances en el diagnóstico de tuberculosis en el laboratorio clínico. *EJIFCC*. 2014;26(4)310-25.
4. Organización Panamericana de la Salud. Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis: Normas y Guía Técnica [Internet]. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2008 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/782/9789275330135.pdf>
5. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 2292 de 2021: Por la cual se actualizan y establecen los servicios y tecnologías de salud financiados con recursos de la Unidad de Pago por Capitación (UPC). *Diario Oficial* 51.897. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad\\_Nuevo/Resoluc%C3%B3n%20No.%202292%20de%202021.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluc%C3%B3n%20No.%202292%20de%202021.pdf)
6. Instituto Nacional de Salud de Colombia. Guía para la vigilancia de tuberculosis por el laboratorio [Internet]. Bogotá: Laboratorio Nacional de Referencia; 2017 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador/Informacin%20de%20laboratorio/Gu%C3%ADa%20para%20la%20vigilancia%20por%20labotatorio%20de%20Tuberculosis.pdf>

7. Instituto de Salud Pública de Chile. Guía técnica para cultivo de micobacterias en medio líquido [Internet]. Santiago de Chile: Departamento Laboratorio Biomédico Nacional y de Referencia; 2018 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.ispch.cl/sites/default/files/GU%C3%8DA%20T%C3%89CNICA%20PARA%20CULTIVO%20DE%20MICOBACTERIAS%20EN%20MEDIO%20L%C3%8DQUIDO.pdf>
8. Global Laboratory Initiative. Mycobacteriology Laboratory Manual [Internet]. Stop TB Partnership; 2014 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: [https://stoptb.org/wg/gli/assets/documents/gli\\_mycobacteriology\\_lab\\_manual\\_web.pdf](https://stoptb.org/wg/gli/assets/documents/gli_mycobacteriology_lab_manual_web.pdf)
9. Foundation for Innovative New Diagnostics. MGIT™ Procedure Manual [Internet]. Ginebra: Foundation for Innovative New Diagnostics; 2006 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.yumpu.com/en/document/read/6062323/mgit-tm-procedure-manual-foundation-for-innovative-new->
10. Global Laboratory Initiative. Mycobacterial laboratory manual advancing TB diagnosis. 2017. [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: [https://stoptb.org/wg/gli/assets/documents/gli\\_mycobacteriology\\_lab\\_manual\\_web.pdf](https://stoptb.org/wg/gli/assets/documents/gli_mycobacteriology_lab_manual_web.pdf)
11. Unitaid. Tuberculosis: Diagnostics technology landscape [Internet]. 5.ª edición. Ginebra: Unitaid; 2017 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://unitaid.org/assets/2017-Unitaid-TB-Diagnostics-Technology-Landscape.pdf>
12. World Health Organization (WHO). Molecular line probe assays for rapid screening of patients at risk of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) [Internet]. Geneva: WHO; 2008 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://stoptb.org/assets/documents/about/cb/meetings/15/2.08-11%20Rolling%20out%20diagnostics%20in%20the%20field/2.08-11.2%20Line%20Probe%20Assays.pdf>
13. World Health Organization (WHO). Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance: Xpert MTB/RIF system: policy statement [Internet]. Geneva: WHO; 2008 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44586/9789241501545\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44586/9789241501545_eng.pdf)
14. World Health Organization (WHO). The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs: policy guidance [Internet]. Geneva: WHO; 2016 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246131/9789241510561-eng.pdf>
15. World Health Organization (WHO). The use of loop-mediated isothermal amplification (TB-LAMP) for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: policy guidance [Internet]. Geneva: WHO; 2016 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/249154/9789241511186-eng.pdf>

16. Global Laboratory Initiative. Planning for country transition to Xpert® MTB/RIF Ultra Cartridges [Internet]. Stop TB Partnership; 2017 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: [https://stoptb.org/wg/gli/assets/documents/gli\\_ultra.pdf](https://stoptb.org/wg/gli/assets/documents/gli_ultra.pdf)
17. World Health Organization (WHO). WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTF/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF [Internet]. Geneva: WHO; 2017 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254792/WHO-HTM-TB-2017.04-eng.pdf>
18. World Health Organization (WHO). The use of next-generation sequencing technologies for the detection of mutations associated with drug resistance in Mycobacterium tuberculosis complex: technical guide [Internet]. Geneva: WHO; 2018 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274443/WHO-CDS-TB-2018.19-eng.pdf>
19. World Health Organization (WHO). Lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis of active tuberculosis in people living with HIV: policy update 2019 [Internet]. Geneva: WHO; 2019 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329479/9789241550604-eng.pdf>
20. World Health Organization (WHO). Rapid Communication: Molecular assays as initial tests for the diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1264904/retrieve>
21. World Health Organization (WHO). WHO operational handbook on tuberculosis: module 3: diagnosis: rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2020 update [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332864/9789240007284-eng.pdf>
22. World Health Organization (WHO). WHO operational handbook on tuberculosis: module 3: diagnosis: rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update [Internet]. Geneva: WHO; 2021 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1354706/retrieve>
23. World Health Organization (WHO). Update on the use of nucleic acid amplification tests to detect TB and drug-resistant TB: rapid communication [Internet]. Geneva: WHO; 2021 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1332438/retrieve>
24. Global Laboratory Initiative. Practical Guide to Implementation of Truenat™ Tests for the Detection of TB and Rifampicin Resistance [Internet]. Stop TB Partnership; 2021 [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: [https://stoptb.org/assets/documents/resources/publications/sd/Truenat\\_Implementation\\_Guide.pdf](https://stoptb.org/assets/documents/resources/publications/sd/Truenat_Implementation_Guide.pdf)

25. Maynard-Smith L, Larke N, Peters JA, et al. Diagnostic accuracy of the Xpert MTB/RIF assay for extrapulmonary and pulmonary tuberculosis when testing non-respiratory samples: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2014;14:709.
26. Denkinger CM, Schumacher SG, Boehme CC, et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2014;44(2):435-46.
27. Gu Y, Wang G, Dong W, et al. Xpert MTB/RIF and GenoType MTBDRplus assays for the rapid diagnosis of bone and joint tuberculosis. *Int J Infect Dis.* 2015;36:27-30.
28. Le Palud P, Cattoir V, Malbruny B, et al. Retrospective observational study of diagnostic accuracy of the Xpert® MTB/RIF assay on fiberoptic bronchoscopy sampling for early diagnosis of smear-negative or sputum-scarce patients with suspected tuberculosis. *BMC Pulm Med.* 2014;14:137.
29. Barnard DA, Irusen EM, Bruwer JW, et al. The utility of Xpert MTB/RIF performed on bronchial washings obtained in patients with suspected pulmonary tuberculosis in a high prevalence setting. *BMC Pulm Med.* 2015;15(1):103.
30. Moussa HSh, Bayoumi FS, Mohamed AM. Gene Xpert for Direct Detection of Mycobacterium Tuberculosis in Stool Specimens from Children with Presumptive Pulmonary Tuberculosis. *Ann Clin Lab Sci.* 2016;46(2):198-203.
31. Kokuto H, Sasaki Y, Yoshimatsu S, et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis (MTB) in Fecal Specimens From Adults Diagnosed With Pulmonary Tuberculosis Using the Xpert MTB/Rifampicin Test. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2(2):ofv074.
32. Banada PP, Naidoo U, Deshpande S, et al. A Novel Sample Processing Method for Rapid Detection of Tuberculosis in the Stool of Pediatric Patients Using the Xpert MTB/RIF Assay. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151980.
33. Lawn SD, Kerkhoff AD, Burton R, et al. Rapid microbiological screening for tuberculosis in HIV-positive patients on the first day of acute hospital admission by systematic testing of urine samples using Xpert MTB/RIF: a prospective cohort in South Africa. *BMC Med.* 2015;13:192.
34. Porcel JM, Palma R, Valdés L, et al. Xpert® MTB/RIF in pleural fluid for the diagnosis of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(9):1217-9.
35. Hain Lifescience. Instrucciones de uso Genotype® Mycobacterium MTBDR VER 2.0. Diciembre de 2017. [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: [https://www.hain-lifescience.de/include\\_datei/kundenmodule/packungsbeilage/download.php?id=936\\_3](https://www.hain-lifescience.de/include_datei/kundenmodule/packungsbeilage/download.php?id=936_3)
36. Seegene. Instrucciones de uso. Anyplex™ II MTB/MDR/XDR. [citado 7 de febrero de 2023] Disponible en: [https://www.seegene.com/assays/anyplex2\\_mtb\\_mdr\\_xdr#](https://www.seegene.com/assays/anyplex2_mtb_mdr_xdr#)

37. Sali M, De Maio F, Caccuri F, et al. Multicenter Evaluation of Anyplex Plus MTB/NTM MDR-TB Assay for Rapid Detection of *Mycobacterium tuberculosis* Complex and Multidrug-Resistant Isolates in Pulmonary and Extrapulmonary Specimens. *J Clin Microbiol.* 2016;54(1):59-63.
38. Abbott. Instrucciones de uso. Abbott RealTime MTB y MTB RIF/INH Resistance. [citado 7 de febrero de 2023] Disponible en <https://www.molecular.abbott/int/en/products/infectious-disease/realtime-mtb-rif-inh-resistance>
39. Tang N, Frank A, Pahalawatta V, et al. Analytical and clinical performance of Abbott RealTime MTB, an assay for detection of *Mycobacterium tuberculosis* in pulmonary specimens. *Tuberculosis (Edinb).* 2015;95(5):613-9.
40. Becton Dickinson. Instrucciones de uso BD MAX MDR TB. [citado 7 de febrero de 2023] Disponible en: <https://www.bd.com/resource.aspx?IDX=35852>
41. Shah M, Paradis S, Betz J, et al. Multicenter Study of the Accuracy of the BD MAX Multidrug-resistant Tuberculosis Assay for Detection of *Mycobacterium tuberculosis* Complex and Mutations Associated With Resistance to Rifampin and Isoniazid. *Clin Infect Dis.* 2020;71(5):1161-7.
42. ELITechGroup. Instrucciones de uso MDR/MTB ELITe mgB® Kit. 2020 [citado 7 de febrero de 2023] Disponible en: [www.elitechgroup.com/documentation/wp-content/uploads/sites/30/2022/12/SCH-mRTS120ING\\_06\\_pt.pdf](http://www.elitechgroup.com/documentation/wp-content/uploads/sites/30/2022/12/SCH-mRTS120ING_06_pt.pdf)
43. Becton Dickinson. BD BACTEC™ MGIT™ System User's Training Manual. 2010. [citado 7 de febrero de 2023] Disponible en: <https://legacy.bd.com/ds/technical-Center/clsi/clsi-mgt960-7ml.pdf>
44. Biomerieux. Manual de Entrenamiento a Cliente. Sistema de reactivo Bact/Alert®MP. [citado 7 de febrero de 2023] Disponible en: <https://es.scribd.com/document/285472926/Biomerieux-BacTAlert-3D-60-Service-Manual>
45. Trek Diagnostic Systems. Instrucciones de uso Versa TREK Myco. [citado 7 de febrero de 2023] Disponible en: [www.uniscience.co.kr/data/trds/VT\\_manuals/VersaTREK%20PI%20Myco%20Detection%20L-TDST013-2.pdf](http://www.uniscience.co.kr/data/trds/VT_manuals/VersaTREK%20PI%20Myco%20Detection%20L-TDST013-2.pdf)
46. Gómez IT, Llerena CR, Zabaleta AP. Evaluación de la técnica BD mgIT™ TBc® para identificación del complejo *Mycobacterium tuberculosis*. *Rev. salud pública.* 2014;16(5):765-71.
47. Ng EW, Wong MY, Poon TC. Advances in MALDI mass spectrometry in clinical diagnostic applications. *Top Curr Chem.* 2014;336:139-75.
48. Alcaide F, Palop-Borrás B, Domingo D, et al. Aplicación de la espectrometría de masas en micobacterias. *Enferm Infecc Microbiol Clín.* 2016;34(Supl. 2):31-5.
49. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud, Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica, Sistema de la Integración Centroamericana. Manual para el Diagnóstico Bacteriológico de la Tuberculosis. Parte 1: Manual de actualización de la Baciloscopia [Internet]. Lima: Organización Pana-

- americana de la Salud; 2018 [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: [https://www.paho.org/es/file/52181/download?token=ad6\\_aVx4](https://www.paho.org/es/file/52181/download?token=ad6_aVx4)
50. World Health Organization (WHO). Use of liquid TB culture and drug susceptibility testing (DTS) in low and medium income settings [Internet]. Geneva: WHO; 2017 [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: [https://stoptb.org/wg/Gli/assets/documents/EGM%20report\\_Use%20of%20Liquid%20Culture%20Media.pdf](https://stoptb.org/wg/Gli/assets/documents/EGM%20report_Use%20of%20Liquid%20Culture%20Media.pdf)
  51. World Health Organization (WHO). Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antituberculosis drugs [Internet]. Geneva: Organización Mundial de la Salud; 2008 [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70500/WHO\\_HTM\\_TB\\_2008.392\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70500/WHO_HTM_TB_2008.392_eng.pdf)
  52. World Health Organization (WHO). Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis [Internet]. Geneva: Organización Mundial de la Salud; 2018 [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/275469/9789241514842-eng.pdf>
  53. World Health Organization (WHO). Technical Report on critical concentrations for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of drug-resistant tuberculosis [Internet]. Geneva: Organización Mundial de la Salud; 2018 [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1098393/retrieve>
  54. Prevots DR, Shaw PA, Strickland D, et al. Nontuberculous mycobacterial lung disease prevalence at four integrated health care delivery systems. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(7):970-6.
  55. Prevots DR, Marras TK. Epidemiology of human pulmonary infection with nontuberculous mycobacteria: a review. *Clin Chest Med.* 2015;36(1):13-34.
  56. Llerena C, Valbuena Arias YA, Zabaleta AP, et al. Enfermedad pulmonar causada por complejo *Mycobacterium avium* y *M. abscessus*. *Acta Med Col.*;42(1).
  57. Beltrán-León M, Pérez-Llanos F, Sánchez L, et al. Prevalence and risk factors associated to tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections in HIV-positive patients in Bogotá. *Biomedica.* 2018;38(1):120.
  58. Llerena C, Valbuena A, Zabaleta AP. Micobacteriosis identificadas en el Laboratorio Nacional de Referencia de Colombia entre 2012 y 2016. *Biomedica.* 2018;38(Supl. 2):87-94.
  59. Hain Lifescience. Instrucciones de uso Genotype Mycobacterium CM®. Versión 1.0. Diciembre 2017. [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: [https://www.hain-lifescience.de/include\\_datei/kundenmodule/packungsbeilage/download.php?id=776](https://www.hain-lifescience.de/include_datei/kundenmodule/packungsbeilage/download.php?id=776)

60. Hain Lifescience. Instrucciones de uso Genotype Mycobacterium AS®. Versión 1.0. Diciembre 2017. [citado 7 de febrero de 2023] Disponible en: [https://www.immunodiagnostic.fi/wp-content/uploads/GenoType-AS\\_kit-insert.pdf](https://www.immunodiagnostic.fi/wp-content/uploads/GenoType-AS_kit-insert.pdf)
61. Russo C, Tortoli E, Menichella D. Evaluation of the new GenoType Mycobacterium assay for identification of mycobacterial species. *J Clin Microbiol.* 2006;44(2):334-9.
62. Hain Lifescience. Genotype Mycobacterium NTM®. Versión 1.0. Diciembre 2017 [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.hain-lifescience.de/en/products/microbiology/mycobacteria/ntm/genotype-ntm-dr.html>

# UTILIDAD DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN LA TUBERCULOSIS INFANTIL Y DEL ADOLESCENTE

# 6

Jürg Niederbacher Velásquez, MD  
Iván Stand Niño, MD

## INTRODUCCIÓN

Las características clínicas de la tuberculosis (TB) tienen baja especificidad, lo que puede dar lugar a diagnósticos falsos de TB y, por lo tanto, a que se prescriban tratamientos para la TB de forma innecesaria. El objetivo debería ser aumentar el porcentaje de casos de TB confirmados bacteriológicamente. Un caso confirmado bacteriológicamente es aquel en el que una muestra biológica es positiva por baciloscopia, cultivo o prueba de diagnóstico rápido recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1).

Cuando no se pueden obtener muestras adecuadas o no se cuenta con recursos bacteriológicos y moleculares u otros estudios adicionales es totalmente viable y pertinente establecer un diagnóstico confiable con base a los datos clínicos anotados, en especial, en poblaciones muy vulnerables, como indígenas, afrodescendientes, migrantes, entre otras (2).

## PREGUNTAS

**¿La baciloscopia con tinción resistente a los ácidos y el alcohol se debe practicar en todo paciente con sospecha de tuberculosis pulmonar?**

La recomendación a favor de esta práctica es fuerte y de evidencia moderada. Los falsos negativos son frecuentes, por lo tanto, un resultado negativo no excluye una TB pulmonar (TBP). Los falsos positivos también son frecuentes: un resultado positivo no confirma TBP, así que se recomienda

tomar 3 muestras de especímenes con volúmenes de al menos 3 mL de esputo (idealmente, entre 5 mL y 10 mL), de preferencia con especímenes concentrados y microscopía de fluorescencia (3).

En la actualidad, en los Lineamientos técnicos y operativos del Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis, Resolución 227 del 20 febrero de 2020, del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, se indica que, a las diferentes muestras o especímenes obtenidos de niños y adolescentes, mínimo dos (esputo espontáneo y aspirado gástrico o aspirado-lavado gástrico), se les practicará una prueba molecular y un cultivo en medio líquido, además, se solicitará radiografía de tórax. En la **Tabla 1**, se resumen los posibles resultados de las pruebas diagnósticas mencionadas y las conductas sugeridas basadas en dichos resultados. En caso de que este cultivo sea positivo, debe garantizarse la identificación de especie y la prueba de sensibilidad a los fármacos (PSF). Se deberá incluir la prueba de tuberculina o derivado proteico purificado (PPD) como criterio de apoyo para evaluar el contacto con la enfermedad. Siempre que se realice un diagnóstico de TB, se deberá ofrecer la prueba voluntaria de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), previa información a la persona afectada y su cuidador o representante legal. Además, a los pacientes con VIH se les debe descartar una TB (4).

Aunque no de manera explícita, se ha planteado la posibilidad de empezar a prescindir de la baciloscopia directa. No obstante, esto todavía no puede hacerse puesto que en varios sitios del país no se cuenta con estudios moleculares. Además, debe señalarse que la baciloscopia directa sigue teniendo valor para seguimiento en niños que han tenido baciloscopias positivas previamente.

En niños con signos y síntomas de TBP, se recomienda que la prueba Xpert MTB/RIF Ultra (denominada también Xpert Ultra) se use como la prueba de diagnóstico inicial para la TB y la detección de resistencia a la rifampicina en el esputo o aspirado nasofaríngeo en lugar de frotis o cultivo y PSF fenotípica.

La recomendación a favor de esta práctica es fuerte, con una evidencia de certeza baja para la precisión de la prueba en el esputo y de muy baja certeza para la precisión de la prueba en el aspirado nasofaríngeo (5).

**Tabla 1.** Recomendaciones según los resultados de las pruebas diagnósticas en menores de 15 años

Cultivo en medio líquido para micobacterias e identificación	Prueba molecular rápida	Baciloscopia	Radiografía de tórax compatible con TB	Recomendación
En procesamiento	+	+/-	+/-	Tratamiento según la norma
En procesamiento	-	+	+	Iniciar tratamiento según la norma y evaluar según resultados de cultivo y evolución clínica
En procesamiento	-	+	-	Iniciar tratamiento según la norma y evaluar según resultados de cultivo y evolución clínica
En procesamiento	-	-	+	Considerar diagnósticos diferenciales y estudios complementarios. Al descartar diferenciales, iniciar tratamiento según la norma
En procesamiento	-	-	-	Verificar condiciones técnicas de las pruebas, evaluar exámenes complementarios y diagnósticos diferenciales
Resultado positivo	+/-	+/-	+/-	Continuar o iniciar tratamiento según la norma
Resultado negativo	+	+/-	+/-	Verificar condiciones técnicas de las pruebas y según evolución clínica seguir tratamiento según la norma
Resultado negativo	-	+	+	Verificar condiciones técnicas de las pruebas y según evolución clínica seguir el tratamiento según la norma
Resultado negativo	-	+	-	Evaluar continuidad del tratamiento según evolución clínica
Resultado negativo	-	-	+	Continuar tratamiento según evolución clínica
Resultado negativo	-	-	-	Considerar diagnósticos diferenciales. Si se inició tratamiento, evaluar su continuidad según la evolución clínica o descartar una TB

Tomada de: Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 227 de 2020. Por medio de la cual se adoptan los lineamientos técnicos del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis y se dictan otras disposiciones (4).

### **¿Se debe hacer el cultivo en medio sólido y líquido de cada espécimen obtenido de un niño con sospecha de tuberculosis pulmonar?**

La recomendación a favor de esta práctica es condicional, con baja evidencia. El método de referencia es con medio líquido (3).

### **¿Se debe practicar una prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) en tiempo real en el primer espécimen obtenido de un paciente con sospecha de tuberculosis pulmonar?**

La recomendación a favor de esta práctica es condicional, con baja evidencia. Si la baciloscopia es positiva, pero la prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) es negativa, el diagnóstico de TB es poco probable; si la baciloscopia es negativa, pero la NAAT es positiva y existe clínica sugestiva, el diagnóstico de TB es probable. Una NAAT negativa no puede ser usada para excluir el diagnóstico de TB (3).

### **¿Se debe practicar un cultivo de todos los especímenes respiratorios en todos los niños con sospecha de tuberculosis pulmonar?**

La recomendación a favor de esta práctica es fuerte, con evidencia moderada (3).

### **¿Se debe practicar un aspirado gástrico o un aspirado-lavado gástrico o esputo inducido, en niños con dificultad de producir una adecuada muestra espontánea de esputo?**

La recomendación a favor de esta práctica es condicional, con muy baja evidencia (3). La confirmación microbiológica del diagnóstico de TBP es el aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis*. La obtención de muestras en lactantes y niños pequeños habitualmente es difícil. La forma clásica de practicar el aspirado gástrico es hacerlo durante tres días consecutivos, en ayunas, precisando la hospitalización del paciente.

Existen múltiples publicaciones que proponen una alternativa o determinación complementaria al tradicional lavado gástrico: el esputo inducido. La obtención del esputo inducido es un procedimiento que permite el estudio en pacientes que no son capaces de expectorar o en quienes

no producen suficiente esputo. Asimismo, el esputo inducido tiene mayor sensibilidad que el lavado gástrico en el diagnóstico de TBP en el adulto. Varios estudios han comparado el rendimiento del esputo inducido frente al lavado gástrico en niños. Gran parte de estos trabajos se han llevado a cabo en países en vías de desarrollo, la mayoría de ellos en el ámbito hospitalario y algunos en población con una alta prevalencia de infección por VIH. Los resultados del rendimiento diagnóstico para TB de lavado gástrico frente al esputo inducido en niños son diversos; sin embargo, ambos métodos son válidos de acuerdo con la experiencia en cada sitio en donde se usan, incluso hay autores que recomiendan la combinación de ambas técnicas de recolección de especímenes para mejorar la positividad en el diagnóstico (5).

### **¿En qué niños se sugiere practicar una fibrobroncoscopia cuando haya dificultad para obtener muestra por esputo inducido?**

Se recomienda en inmunosuprimidos que tienen los demás estudios para diagnóstico de TB negativos y tienen alta sospecha de la enfermedad; además, esta herramienta es útil para evaluar otros posibles diagnósticos (3). La recomendación a favor de esta práctica es condicional, de baja evidencia.

### **¿Se debe practicar un estudio citoquímico y de adenosina deaminasa (ADA) en líquidos obtenidos para el estudio de pacientes con tuberculosis extrapulmonar (pleural, pericárdico, peritoneal, articular, cefalorraquídeo)?**

La recomendación a favor de esta práctica es condicional y de baja evidencia (3).

### **¿Se debe practicar un ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA) en el líquido pleural y peritoneal cuando haya sospecha de una tuberculosis pleural y peritoneal?**

La recomendación a favor de esta práctica es condicional y de baja evidencia (3).

### **¿Se debe practicar una coloración para bacilos resistentes al ácido y el alcohol en especímenes recolectados para un estudio de tuberculosis extrapulmonar?**

La recomendación a favor de esta práctica es condicional y de muy baja evidencia (3).

### **¿Se debe practicar un cultivo para tuberculosis en los especímenes recolectados para el estudio de la tuberculosis extrapulmonar?**

La recomendación a favor de esta práctica es fuerte y de baja evidencia. Debe señalarse que el envío de la muestra para el cultivo debe realizarse en solución salina o agua destilada estéril (3).

### **¿Se debe realizar una PCR en tiempo real en especímenes recolectados durante el estudio de una tuberculosis extrapulmonar?**

La recomendación a favor de esta práctica es condicional y de muy baja evidencia (3).

En adultos y niños con signos y síntomas de meningitis tuberculosa, las pruebas Xpert MTB/RIF o Xpert Ultra deben usarse en líquido cefalorraquídeo (LCR) como prueba de diagnóstico inicial para la meningitis tuberculosa en lugar de frotis o cultivo. La recomendación para la precisión de la prueba para Xpert MTB/RIF último es fuerte y de evidencia moderada y, para Xpert Ultra, igualmente fuerte, con baja certeza de la evidencia de la precisión (6).

En adultos y niños con signos y síntomas de TB extrapulmonar (TBEP), la prueba Xpert MTB/RIF puede usarse en aspirado de ganglios linfáticos, biopsia de ganglios linfáticos, líquido pleural, líquido peritoneal, líquido pericárdico, líquido sinovial o muestras de orina, como prueba de diagnóstico inicial para la forma respectiva de TBEP en lugar de la baciloscopia o cultivo. Para la precisión de la prueba para líquido pleural, la recomendación es condicional y con certeza moderada de la evidencia; para el aspirado de ganglios linfáticos, líquido peritoneal, líquido sinovial y orina la certeza es baja, y para el líquido pericárdico y la biopsia de ganglios linfáticos la certeza es muy baja (6).

En adultos y niños con signos y síntomas de TBEP, la prueba Xpert Ultra puede usarse en aspirado de ganglios linfáticos y biopsia de ganglios

linfáticos como prueba de diagnóstico para TB de los ganglios linfáticos en lugar de frotis o cultivo. Esta recomendación es condicional y con evidencia de baja certeza (6).

En adultos y niños con signos y síntomas de TBEP, las pruebas Xpert MTB/RIF o Xpert Ultra deben utilizarse para la detección de resistencia a la rifampicina en lugar de cultivo y PSF fenotípica. Esta recomendación es fuerte; para la precisión de la prueba Xpert MTB/RIF, la evidencia es de alta certeza y, para Xpert Ultra, es baja (6).

En adultos y niños seropositivos con signos y síntomas de TB diseminada, la prueba Xpert MTB/RIF se puede utilizar en sangre como prueba de diagnóstico inicial para la TB diseminada. Esta recomendación es condicional, con evidencia de certeza muy baja para la precisión de la prueba (6).

### **¿Se debe practicar estudio histológico de especímenes recolectados para estudio de la tuberculosis extrapulmonar?**

La recomendación a favor de esta práctica es condicional y de muy baja evidencia. La sensibilidad de Xpert MTB/RIF es subóptima, particularmente en pacientes con frotis negativo y TB asociada al VIH. El Xpert Ultra (Cepheid, Sunnyvale, EE. UU.) fue desarrollado por Cepheid como el ensayo de próxima generación para superar estas limitaciones (3).

En los niños con signos y síntomas de TBEP, Xpert MTB/RIF se debe utilizar como una prueba de diagnóstico inicial para la detección de la TB y la resistencia a la rifampicina en esputo, aspirado gástrico, aspirado nasofaríngeo y heces, en lugar de frotis leído por microscopía o cultivo y PSF. Esta recomendación es fuerte; para la precisión en el esputo, la certeza moderada y, para la precisión de la prueba en el aspirado gástrico, aspirado nasofaríngeo y heces, la certeza de la evidencia es baja (3).

El esputo incluye el expectorado espontáneamente y el inducido. La elección del espécimen dependerá de la aceptabilidad (para niños, padres, trabajadores de la salud y otros interesados) y de la viabilidad de recolectar y preparar especímenes en el contexto local. Con respecto a Xpert MTB/RIF, la certeza de la evidencia es mayor para esputo y aspirados nasofaríngeos que para otros tipos de especímenes. La recomendación puede extrapolarse a los niños que viven con el VIH. El beneficio directo de los ensayos de resistencia a la rifampicina en el esputo, cuya exactitud tiene una evidencia de certeza muy baja, puede extrapolarse a otras muestras (3).

En los niños con signos y síntomas de TBP, Xpert Ultra debe utilizarse como la prueba de diagnóstico inicial para la TB y la detección de resistencia a la rifampicina en el esputo o aspirado nasofaríngeo, en lugar del frotis evaluado por microscopía o cultivo y PSF. Esta recomendación es fuerte; para la exactitud de la prueba en esputo, la certeza de la evidencia es baja; para la exactitud de la prueba en aspirado nasofaríngeo, la certeza de la evidencia es muy baja (3).

En adultos y niños con signos y síntomas de meningitis por TB, Xpert MTB/RIF o Xpert Ultra deben usarse en el LCR como prueba diagnóstica inicial para la meningitis por TB en lugar de frotis por microscopía o cultivo. Esta recomendación es fuerte; la evidencia para la exactitud de la prueba para Xpert MTB/RIF es de certeza moderada; la evidencia para la exactitud de la prueba para Xpert Ultra es de baja certeza. Esta recomendación se aplica a todos los pacientes con signos y síntomas de meningitis por TB. En niños con signos y síntomas de meningitis por TB, la recomendación se basa en una certeza muy baja de la evidencia para la exactitud de la prueba de Xpert MTB/RIF. No se dispone de datos sobre la exactitud de Xpert Ultra para la meningitis por TB en niños (3).

En adultos y niños con signos y síntomas de TBEP, Xpert MTB/RIF se puede utilizar en aspiración de ganglios linfáticos, biopsia de ganglios linfáticos, líquido pleural, líquido peritoneal, líquido pericárdico, líquido sinovial o muestras de orina como la prueba de diagnóstico inicial para la forma respectiva de TBEP, en lugar de frotis revisado por microscopía o cultivo. Esta recomendación es condicional; para la exactitud de la prueba en el líquido pleural, el aspirado de ganglios linfáticos, el líquido peritoneal, el líquido sinovial y orina, la certeza de la evidencia es moderada y, para el líquido pericárdico y la biopsia de ganglios linfáticos, la certeza es muy baja. Los datos disponibles sobre Xpert MTB/RIF para niños incluyen muestras de aspiración de ganglios linfáticos y biopsias de ganglios linfáticos; dada la similitud de los efectos, la recomendación para los adultos se extrapola para los niños (3).

En adultos y niños con signos y síntomas de TBEP, Xpert Ultra se puede utilizar en la aspiración de ganglios linfáticos y la biopsia de ganglios linfáticos como la prueba de diagnóstico inicial para la TB de ganglios linfáticos, en lugar del frotis por microscopía o cultivo. Esta recomendación es condicional, con baja certeza de la evidencia. El estándar de referencia compuesto para Xpert Ultra dio resultados similares cuando los ganglios linfáticos aspirados se compararon con la biopsia de ganglios linfáticos (3).

En adultos y niños con signos y síntomas de TBEP, Xpert MTB/RIF o Xpert Ultra deben utilizarse para la detección de resistencia a la rifampicina en lugar de cultivos y PSF fenotípica. Esta recomendación es fuerte; la exactitud de la prueba para Xpert MTB/RIF tiene una alta certeza de la evidencia y, para Xpert Ultra, la certeza de la evidencia es baja (3).

En adultos VIH positivos y niños con signos y síntomas de TB diseminada, Xpert MTB/RIF se puede utilizar en sangre, como una prueba de diagnóstico inicial para la TB diseminada. Esta recomendación es condicional, con muy baja certeza de la evidencia para la exactitud de la prueba (3).

### Utilidad de otros métodos diagnósticos: en materia fecal, aspirado nasofaríngeo

Se encontró que la sensibilidad de la Xpert MTB/RIF variaba según el tipo de muestra, siendo las muestras de aspirado gástrico las de mayor sensibilidad, seguidas de las de esputo y heces, mientras las nasofaríngeas se clasifican como las de menor sensibilidad; la especificidad en todas las muestras fue mayor de 98%. Comparado con la Xpert MTB/RIF, la sensibilidad de la prueba Xpert Ultra en el esputo fue mayor y la especificidad ligeramente menor. Además, la Xpert MTB/RIF fue exacta para la detección de la resistencia a la rifampicina. La Xpert MTB/RIF fue sensible para el diagnóstico de la TB ganglionar. En el caso de los niños con posible meningitis tuberculosa, las decisiones de tratamiento deben basarse en toda la información clínica y el tratamiento no debe retrasarse supeditándose únicamente al resultado de la Xpert MTB/RIF. El bajo número de estudios y participantes, en especial para Xpert Ultra, limita la confianza en la precisión de las estimaciones (7).

### Sensibilidad y especificidad de las pruebas moleculares en niños para diagnóstico de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar

#### *Detección de la tuberculosis pulmonar*

Para las muestras de esputo, la sensibilidad (intervalo de confianza [IC] de 95%) y la especificidad (IC de 95%) agrupadas de la Xpert MTB/RIF verificadas por cultivo fueron de 64,6% (55,3% a 72,9%) (23 estudios, 493 participantes; evidencia de certeza moderada) y 99,0% (98,1% a 99,5%) (23 estudios, 6119 participantes; evidencia certeza moderada). Para otro tipo de muestras (aspirado nasofaríngeo: 4 estudios; aspirado gástrico: 14 es-

tudios; heces: 11 estudios), la sensibilidad combinada de la Xpert MTB/RIF osciló entre 45,7% y 73,0%, y la especificidad combinada entre 98,1% y 99,6% (7).

Para las muestras de esputo, la sensibilidad (IC de 95%) y la especificidad (IC de 95%) agrupadas de la Xpert Ultra verificadas por cultivo fueron de 72,8% (64,7% a 79,6%) (3 estudios: 136 participantes; evidencia de certeza baja) y 97,5% (95,8% a 98,5%) (3 estudios: 551 participantes; evidencia certeza alta). Para las muestras nasofaríngeas, la sensibilidad (IC de 95%) y la especificidad (IC de 95%) de la prueba Xpert Ultra fueron 45,7% (28,9% a 63,3%) y 97,5% (93,7% a 99,3%) (1 estudio: 195 participantes) (7).

Para todos los tipos de muestras, la sensibilidad de la Xpert MTB/RIF y de la Xpert Ultra fue menor frente a un patrón de referencia compuesto que frente al cultivo (7).

### ***Detección de la tuberculosis extrapulmonar***

En la **Tabla 2** se resume la sensibilidad y la especificidad de las pruebas moleculares en niños para el diagnóstico de la TBEP.

### ***Detección de la meningitis tuberculosa***

Para el LCR, la sensibilidad y la especificidad agrupadas de la Xpert MTB/RIF verificadas por cultivo fueron de 54,0% (IC de 95%: 27,8%-78,2%) (seis estudios: 28 participantes; evidencia con certeza muy baja) y 93,8% (IC de 95%: 84,5%-97,6%) (6 estudios: 213 participantes; evidencia con certeza baja) (7).

### ***Detección de la tuberculosis ganglionar***

Para los aspirados o las biopsias ganglionares, la sensibilidad y la especificidad agrupadas de la Xpert MTB/RIF verificadas por cultivo fueron de 90,4% (IC de 95%: 55,7%-98,6%) (6 estudios: 68 participantes; evidencia con certeza muy baja) y 89,8% (IC de 95%: 71,5%-96,8%) (6 estudios: 142 participantes; evidencia con certeza baja) (7).

### ***Detección de resistencia a la rifampicina***

La sensibilidad y la especificidad agrupadas de la Xpert MTB/RIF fueron de 90,0% (67,6%-97,5%) (6 estudios: 20 participantes; evidencia de certeza baja) y 98,3% (87,7%-99,8%) (6 estudios, 203 participantes: evidencia con certeza moderada) (7).

**Tabla 2.** Sensibilidad y especificidad de las pruebas moleculares en niños según tipo de muestra extrapulmonar

Espécimen	Prueba	Estándar de referencia	Núm. de estudios/participantes	Núm. con resistencia de RIF a TB (%)	Sensibilidad (%) (IC de 95%)	Especificidad (%) (IC de 95%)	VPP (%) (IC de 95%)	VPN (%) (IC de 95%)
<b>LCR</b>	Xpert Ultra	cultivo	6 (475)	89 (18,7)	89,4 (79,1-95,6)	91,2 (83,2-95,7)	53,0 (36,6-69,6)	98,7 (97,99,5)
<b>LCR</b>	Xpert Ultra	mixto	4 (496)	160 (32,2)	62,7 (45,7-77,0)	99,1 (96,6-99,9)	87,9 (65,5-99,0)	96,0 (94,2-97,5)
<b>LCR</b>	Xpert MTB/RIF	cultivo	30 (3395)	571 (16,8)	71,1 (62,8-79,1)	96,9 (95,4-98,0)	71,8 (62,3-80,7)	96,8 (95,9-97,7)
<b>LCR</b>	Xpert MTB/RIF	mixto	14 (2203)	862 (39,1)	42,3 (32,1-52,8)	99,8 (99,3-100,0)	96,3 (87,2-100,0)	94,0 (93,0-95,0)
<b>LCR</b>	Comparación ultradirecta	cultivo	5 (471)	86 (18,3)	89,0 (77,9-95,2)	91,0 (82,7-95,6)	52,2 (35,6-69,0)	98,7 (97,3-99,4)
<b>LCR</b>	Xpert MTB/RIF, comparación directa	cultivo	5 (471)	87 (18,5)	62,2 (43,7-78,1)	96,8 (93,4-98,6)	68,4 (49,0-83,6)	95,8 (93,9-97,5)
<b>Líquido pleural</b>	Xpert Ultra	cultivo	4 (398)	158 (39,7)	75,0 (58,-86,4)	87,0 (63,1-97,9)	38,8 (17,9-79,5)	96,9 (94,5-98,3)
<b>Líquido pleural</b>	Xpert MTB/RIF	cultivo	25 (3065)	644 (21,0)	49,5 (39,8-59,9)	98,9 (97,6-99,7)	83,2 (68,9-94,6)	94,6 (93,7-95,7)
<b>Líquido pleural</b>	Xpert MTB/RIF	mixto	10 (1024)	616 (60,1)	18,9 (11,5-27,9)	99,3 (98,1-99,8)	73,6 (49,2-91,2)	91,7 (91,0-92,5)
<b>Aspirado ganglionar</b>	Xpert MTB/RIF	cultivo	14 (1588)	627 (39,5)	88,9 (82,7-93,6)	86,2 (78,0-92,3)	41,7 (31,4-55,5)	98,6 (97,9-99,2)

**Tabla 2.** Sensibilidad y especificidad de las pruebas moleculares en niños según tipo de muestra extrapulmonar (continuación)

Especímen	Prueba	Estándar de referencia	Núm. de estudios/participantes	Núm. con resistencia de RIF a TB (%)	Sensibilidad (%) (IC de 95%)	Especificidad (%) (IC de 95%)	VPP (%) (IC de 95%)	VPN (%) (IC de 95%)
<b>Aspirado ganglionar</b>	Xpert MTB/RIF	composite	4 (679)	377 (55,5)	81,6 (61,9-93,3)	96,4 (91,3-98,6)	71,0 (51,1-86,1)	97,9 (95,8-99,2)
<b>Biopsia ganglionar</b>	Xpert MTB/RIF	cultivo	11 (786)	220 (28,0)	82,4 (73,5-89,7)	80,3 (60,3-91,5)	31,6 (18,7-51,8)	97,6 (96,2-98,6)
<b>Orina</b>	Xpert MTB/RIF	cultivo	9 (943)	72 (7,6)	85,9 (71,4-94,3)	98,1 (93,1-99,7)	83,0 (58,3-96,7)	98,4 (96,9-99,4)
<b>Aspirado óseo o articular</b>	Xpert MTB/RIF	cultivo	6 (471)	110 (23,4)	97,9 (93,1-99,6)	97,4 (80,2-100,0)	80,7 (35,4-99,5)	99,8 (99,2-100,0)
<b>Líquido peritoneal</b>	Xpert MTB/RIF	cultivo	13 (580)	94 (16,2)	59,1 (42,1-76,2)	97,6 (95,4-98,9)	73,0 (58,2-86,2)	95,5 (93,8-97,4)
<b>Líquido pericárdico</b>	Xpert MTB/RIF	cultivo	5 (181)	57 (31,5)	61,4 (32,4-82,4)	89,7 (74,9-99,0)	39,4 (18,3-88,0)	95,4 (92,1-97,9)
<b>Resistencia a rifampicina</b>	Xpert Ultra	DST o LPA	4 (129)	24 (18,6)	100,0 (95,1-100,0)	100,0 (99,0-100,0)	99,9 (91,7-100,0)	100,0 (99,5-100,0)
<b>Resistencia a rifampicina</b>	Xpert MTB/RIF	DST o LPA	19 (970)	148 (15,3)	96,5 (91,9-98,8)	99,1 (98,0-99,7)	92,0 (84,3-97,3)	99,6 (99,1-99,9)

Modificada de: Kay AW et al. Cochrane Database Syst Rev. 2020;8(8):CD013359 (7); Kohli M et al. Cochrane Database Syst Rev. 2021;1(1):CD012768 (8).

En niños con signos y síntomas de TBP en entornos con una probabilidad antes de la prueba inferior a 5% y un resultado negativo de Xpert MTB/RIF en la prueba inicial no se recomienda utilizar pruebas repetidas con Xpert MTB/RIF en esputo, líquido gástrico, aspiración nasofaríngea o muestras de heces. Esta recomendación es condicional; para el esputo, la certeza de la evidencia con respecto de la exactitud de la prueba es escasa y, para otros tipos de muestras, es muy baja (7).

En niños con signos y síntomas de TBP en entornos con probabilidad antes de la prueba de  $\geq 5\%$  y un resultado negativo de Xpert MTB/RIF en la prueba inicial, se pueden usar pruebas repetidas con Xpert MTB/RIF (para un total de dos pruebas) en esputo, líquido gástrico, aspirados nasofaríngeos y heces. Esta recomendación es condicional; para el esputo, la certeza de la evidencia con respecto de la exactitud de la prueba es escasa y, para otros tipos de especímenes, es muy baja (7).

En niños con signos y síntomas de TBP en entornos con una probabilidad antes de la prueba de  $< 5\%$  y un resultado negativo de Xpert Ultra en la prueba inicial, no se recomienda utilizar pruebas repetidas con Xpert Ultra en esputo o en aspirado nasofaríngeo. Esta recomendación es condicional, con escasa certeza en la exactitud de las pruebas (7).

En niños con signos y síntomas de TBP en entornos con probabilidad antes de la prueba de  $\geq 5\%$  y un resultado negativo de Xpert Ultra en la primera prueba inicial, se puede utilizar una prueba repetida de Xpert Ultra (para un total de dos pruebas) en esputo y aspirado nasofaríngeo. Esta recomendación es condicional, con escasa certeza en la exactitud de las pruebas (7).

En adultos y niños con signos y síntomas de TBP, el Truenat MTB o MTB Plus se puede utilizar como una prueba de diagnóstico inicial para la TB en lugar de frotis por microscopía o cultivo. Esta recomendación es condicional, con escasa certeza sobre la exactitud de las pruebas y con certeza moderada de la evidencia para su exactitud. En adultos y niños con signos y síntomas de TBP y un resultado positivo de Truenat MTB o MTB Plus, Truenat MTB-RIF Dx puede utilizarse como prueba inicial de resistencia a la rifampicina en lugar de cultivo y PSF fenotípica. Esta recomendación es condicional, con escasa certeza de la exactitud de las pruebas (7).

## **RESUMEN DE LOS CAMBIOS DE LA ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA DE 2020 CON RESPECTO DE LA VERSIÓN DE 2013**

Existe una recomendación fuerte para el uso de Xpert MTB/RIF como prueba inicial para la resistencia a la TB y rifampicina en todos los adultos y niños con signos y síntomas de TBP. Xpert Ultra, por su parte, se recomienda ahora como prueba inicial de resistencia a la TB y la rifampicina en todos los adultos y niños con signos y síntomas de TBP.

En los niños, el uso recomendado de Xpert MTB/RIF se expande a la aspiración gástrica, la aspiración nasofaríngea y la aspiración nasofaríngea y de heces. El uso de Xpert Ultra se amplía al aspirado nasofaríngeo (7,8).

### **En las nuevas guías sobre TB de la OMS, publicadas en 2022, en el módulo que trata sobre niños y adolescentes, se resalta lo siguiente (9)**

- En niños con signos y síntomas de TBP, la prueba Xpert Ultra debe usarse como prueba de diagnóstico inicial para TB, al igual que para detección de resistencia a la rifampicina en esputo, aspirado nasofaríngeo, aspirado gástrico o heces, en lugar de la microscopía o cultivo del frotis y de la prueba fenotípica de susceptibilidad a fármacos. Esta recomendación es fuerte, con evidencia de certeza moderada para la precisión de la prueba en heces y aspirado gástrico y evidencia de certeza baja para la precisión de la prueba en esputo; la evidencia de certeza es muy baja para la precisión de la prueba en aspirado nasofaríngeo.
- En los niños con presunción de TBP que asisten a los centros de salud se puede usar algoritmos integrados de decisión del tratamiento para diagnosticar la TBP. Esta recomendación es provisional y condicional, con muy baja certeza de la evidencia.
- En la misma guía se sintetizan los métodos diagnósticos y su uso de la siguiente manera (9):
  - Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra como pruebas iniciales en adultos y niños con signos y síntomas de TBP; Xpert MTB/RIF y Xpert Ultra como pruebas iniciales en adolescentes y niños con signos y síntomas de TBEP.
  - Truenat MTB, MTB Plus y Truenat MTB-RIF para el diagnóstico en adultos y niños con signos y síntomas de TBP.

- NAAT de complejidad moderada para la detección de TB y resistencia a la rifampicina e isoniacida.
- NAAT de baja complejidad para la detección de resistencia a la isoniacida y segunda línea agentes de TB.
- NAAT basadas en hibridación inversa de alta complejidad para la detección de resistencia a la pirazinamida.
- Las dos nuevas recomendaciones se relacionan con el uso del ensayo Xpert Ultra en aspirado gástrico y muestras de heces para el diagnóstico de TBP, así como la detección de resistencia a la rifampicina en niños y el uso de algoritmos de decisión de tratamiento integrados para el diagnóstico de TBP en niños (9).
- Antes de 2022, Xpert Ultra ya se había recomendado para su uso en muestras de aspirado nasofaríngeo (ANF) y esputo; por lo tanto, la recomendación de 2022 amplía el número de muestras que se pueden usar y lo alinea con la recomendación de la OMS sobre Xpert MTB/RIF (que la OMS recomienda para su uso en muestras de aspirado gástrico, ANF, esputo y heces para diagnosticar TBP y detectar resistencia a la rifampicina) (9).
- La recomendación sobre el uso de Xpert Ultra para detectar la resistencia a la rifampicina en las heces y el aspirado gástrico se extrapoló de las recomendaciones existentes sobre su uso en otros tipos de muestra (9).
- El desarrollo del ensayo Xpert MTB/RIF fue un importante avance en la mejora del diagnóstico de la TB y la detección de la resistencia a la rifampicina. Sin embargo, la sensibilidad del Xpert MTB/RIF es subóptima, particularmente entre personas (incluidos niños) con TB con baciloscopia negativa y personas (incluidos niños) que viven con el VIH. MTB/RIF Ultra, denominado Xpert Ultra, fue desarrollado como el ensayo de próxima generación para superar estas limitaciones (9).

## REFERENCIAS

1. World Health Organization (WHO). Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision: updated December 2014 and January 2020 [Internet]. Geneva: WHO; 2013 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79199/9789241505345_eng.pdf)
2. World Health Organization (WHO). Rapid communication on updated guidance on the management of tuberculosis in children and adolescents [Internet]. Gene-

- va: WHO; 2021 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1365106/retrieve>
3. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis*. 2017;64(2):111-5.
  4. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 227 de 2020: Por medio de la cual se adoptan los lineamientos técnicos del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis y se dictan otras disposiciones. Diario Oficial 51.233. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-227-de-2020.pdf>
  5. Grande Tejada, AM; Grupo de Patología Infecciosa de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. Espujo inducido versus lavado gástrico en el diagnóstico de TBC pulmonar. Nuevas técnicas de biología molecular en el diagnóstico de TBC [Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria; 2019 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: [https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/22\\_marzo\\_espujo\\_inducido\\_versus\\_lavado\\_gastrico\\_en\\_el\\_diagnostico\\_de\\_tbc\\_pulmonar.pdf](https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/22_marzo_espujo_inducido_versus_lavado_gastrico_en_el_diagnostico_de_tbc_pulmonar.pdf)
  6. World Health Organization (WHO). WHO operational handbook on tuberculosis: module 3: diagnosis: rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update [Internet]. Geneva: WHO; 2021 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1354706/retrieve>
  7. Kay AW, González-Fernández L, Takwoingi Y, et al. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra assays for active tuberculosis and rifampicin resistance in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8(8):CD013359.
  8. Kohli M, Schiller I, Dendukuri N, et al. Xpert MTB/RIF Ultra and Xpert MTB/RIF assays for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;1(1):CD012768.
  9. World Health Organization (WHO). WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046832>

# RADIOGRAFÍA DE TÓRAX Y OTROS ESTUDIOS IMAGENOLÓGICOS EN TUBERCULOSIS INFANTIL

## 7

Jürg Niederbacher Velásquez, MD

### INTRODUCCIÓN

¿Qué exactitud tienen la detección de síntomas y la radiografía de tórax para descartar la tuberculosis (TB) activa en contactos de casos de tuberculosis pulmonar (TBP) no infectados por el VIH en países con incidencia alta de TB? Se encontró en 7 estudios con 251.410 pacientes (sin discriminar edad) una sensibilidad de 0,94 (IC de 95%: 0,86-0,98) y una especificidad de 0,87 (IC de 95%: 0,80-0,92), con una calidad de la evidencia moderada (1).

Ahora, con respecto a la utilidad de cualquier síntoma para descartar la TB activa en contactos de casos de TB sin infección por el VIH en países con incidencia alta de TB, en 11 estudios con 357.609 pacientes (sin discriminar edad) se encontró una sensibilidad de 0,73 (IC de 95%: 0,64-0,80) y una especificidad de 0,77 (IC de 95%: 0,61-0,87), con una calidad de la evidencia entre baja y muy baja (1).

El diagnóstico de TBP en niños a menudo es un desafío, ya que presentan síntomas clínicos inespecíficos, ofrecen dificultades para obtener muestras y tienen una carga bacilar baja. Las imágenes radiológicas sirven para respaldar el diagnóstico clínico de TBP en niños, evaluar la respuesta al tratamiento y valorar las complicaciones de la TB. Sin embargo, los signos radiológicos en las radiografías simples a menudo son inespecíficos y la variabilidad interobservador contribuye a las dificultades en la interpretación y en el diagnóstico radiológico (2-4).

La radiografía simple de tórax es quizá el primer examen y la principal herramienta de cribado que se lleva a cabo ante la sospecha de TB infantil; sin embargo, tiene una alta variabilidad intra e interobservador, con 74% de especificidad y 39% de sensibilidad, incluso con radiografías de gran calidad técnica. Tiene baja sensibilidad para diagnosticar adenopatías hiliares y mediastinales (2,5,6), que muchas veces definen la TB primaria en niños, además, una radiografía simple de tórax normal no excluye el diagnóstico de TB.

La linfadenopatía es la anomalía más común observada en niños con TB primaria, pero no es patognomónica de TB porque otros procesos infecciosos pueden presentarse con linfadenopatía. Asimismo, los grandes vasos pulmonares a veces se identifican erróneamente como ganglios linfáticos, lo que lleva al sobrediagnóstico. El acuerdo interobservador es bajo ( $\kappa$  -0,03 a 0,25). Para la interpretación adecuada se requiere conocimiento y familiarización con la anatomía hilar (5).

Las anomalías observadas en las radiografías de tórax se resuelven gradualmente y pueden empeorar a pesar de la mejoría clínica. La linfadenopatía y la enfermedad parenquimatosa sin o con calcificaciones también pueden persistir durante muchos meses e incluso años, aun después de un tratamiento adecuado. Sin embargo, las calcificaciones no significan TB curada, puesto que estas pueden indicar latencia (5).

Es muy importante que para el diagnóstico de la TBP en niños se unan criterios clínicos, de laboratorio y radiológicos. Las características de la imagen deberían correlacionarse con los procesos patológicos: infección tuberculosa, TB primaria, TB primaria progresiva o TB posprimaria. Del mismo modo, debería llegarse a un acuerdo sobre las posibles complicaciones que se presenten: TB primaria progresiva con afectación linfobronquial y enfermedad pleural (5).

En resumen, la TB se manifiesta en forma activa y formas latentes. La enfermedad activa puede ocurrir como TB primaria, que se desarrolla poco después de la infección, o TB posprimaria, que se desarrolla después de un largo período de infección latente. La TB primaria ocurre con mayor frecuencia en niños e inmunodeprimidos y pacientes que presentan adenopatías, consolidación pulmonar y derrame pleural tuberculoso (DPTB). La TB posprimaria puede manifestarse con cavidades, consolidaciones y nódulos. La TB miliar se refiere a la enfermedad diseminada por vía hematógena que se observa con mayor frecuencia en pacientes inmunodeprimidos, que presentan nódulos pulmonares miliares y afectación

multiorgánica. Los hallazgos radiológicos, en particular la presencia de cavitación, pueden afectar decisiones para el tratamiento, como la duración de la terapia. Se utilizan radiografías de tórax para estratificar el riesgo y evaluar la enfermedad activa, además de valorar las secuelas de las TB anteriores, ahora inactivas, y que se manifiestan característicamente como opacidades fibronodulares en los ápices pulmonares. La estabilidad de los hallazgos radiográficos durante 6 meses distingue la enfermedad inactiva de la activa (7).

## **FORMAS DE LESIONES EN EL TÓRAX QUE SE MANIFIESTAN EN LAS RADIOGRAFÍAS**

Es muy pertinente anotar las conclusiones de una excelente revisión sobre TBP en niños la cual contiene un aparte sobre la utilidad y las limitaciones de la radiografía simple del tórax (8). Moreno-Pérez y colegas afirman que las manifestaciones radiológicas de la TB en el niño son muy variables. Las lesiones en esta enfermedad no son patognomónicas y adoptan alguna de las formas que se relacionan a continuación.

### **Formas adenopáticas**

La presencia de adenopatías hiliares o mediastínicas es el hallazgo radiológico más frecuente en la TB pediátrica. Suelen presentarse como un aumento de densidad de bordes poco definidos y pueden acompañarse de áreas de atrapamiento aéreo o atelectasia. Su interpretación en la radiografía de tórax es complicada y, a menudo, no hay concordancia entre observadores, lo que desencadena falsos positivos y negativos.

### **Formas neumónicas**

Pueden ocasionarse por evolución del sitio de inoculación o por diseminación broncogena tras el drenaje de una adenopatía. Radiológicamente, se presentan como condensaciones segmentarias o lobares, de bordes mal definidos, de difícil diferenciación, con una neumonía bacteriana. Con frecuencia se acompañan de adenopatías hiliares o mediastínicas y, con menor frecuencia, de DPTB.

## Formas cavitadas

Son raras en el niño. Pueden producirse por progresión del foco inicial en los lactantes muy pequeños o niños inmunodeprimidos (TB primaria progresiva), o, con más frecuencia, en los adolescentes (formas posprimarias o *tipo adulto*). La forma posprimaria se produce por reactivación o reinfección en pacientes que han tenido contacto previo con el bacilo. La existencia de inmunidad previa desencadena una gran respuesta inflamatoria local con destrucción tisular, expulsión bronquial del cáseum y formación de cavernas. Las lesiones suelen localizarse en los segmentos apicales y posteriores de los lóbulos superiores.

## Formas endobronquiales

Se producen habitualmente en niños menores de 4 años tras la fistulización de una adenopatía a un bronquio adyacente. Pueden ocasionar obstrucción bronquial, lo que origina áreas de atrapamiento valvular o de atelectasia, o diseminación bronquial, que da lugar a infiltrados neumónicos o nódulos pulmonares.

## Formas miliars

Se originan por diseminación hematógica, con siembra pulmonar de numerosos tubérculos de aproximadamente 2 mm de diámetro. Suelen mostrarse como micronódulos de densidad aumentada y contornos nítidos no confluentes de predominio en los lóbulos inferiores. Esta forma de la enfermedad es propia de niños con pobre inmunidad celular, como sucede en lactantes, malnutridos o inmunodeficientes.

## Otras formas

La TB evolucionada puede manifestarse como una masa pulmonar, habitualmente con áreas de calcificación, necrosis y cavitación. En los niños inmunodeprimidos pueden aparecer además patrones atípicos, como infiltrados intersticiales difusos que, en pacientes con infección por el VIH, pueden confundirse con una neumonía intersticial linfoide.

## OTROS MÉTODOS IMAGENOLÓGICOS

Existen otros métodos que se emplean para acercarse al diagnóstico de la TBP, la TB pleural y la TB ganglionar intratorácica: ultrasonido, tomografía axial computarizada y resonancia magnética (2, 9), que se exponen a continuación.

### Ecografía de tórax

Es un estudio no invasivo, rentable y sin radiación que puede estar disponible junto a la cama del paciente. Puede ser útil para evaluar la presencia y las características de los derrames pleurales, pericárdicos y un porcentaje significativo de consolidaciones (10). Permite diferenciar los derrames simples y complejos y detectar complicaciones como el empíema, además se usa para guiar el drenaje y, en el caso de pacientes con el VIH, es probable detectar adenomegalias abdominales que ellos suelen presentar (3). Un uso novedoso de la ecografía es la detección de adenopatías mediastínicas (10). La técnica tiene la limitante de que su resultado depende del operador y su alcance es limitado para visualizar imágenes de adenopatías mediastinales a través del pulmón aireado, especialmente en la ventana supraesternal (2).

### Tomografía computarizada

La tomografía computarizada (TC) con contraste se ha descrito como el método de referencia para demostrar la presencia de linfadenopatía en niños con TBP primaria (2, 6). Así, puede definir las características tempranas de la TB (linfadenopatía, nódulos, derrame pleural pequeño) antes de que se hagan evidentes en la radiografía de tórax. La TC, además, permite una evaluación más precisa de las complicaciones (derrames, necrosis, compresiones, entre otras) (3). Sin embargo, existe renuencia a utilizar la TC en niños debido a los riesgos conocidos por la dosis de radiación ionizante, mucho más alta que la dosis empleada al tomar radiografías de tórax (2).

Con la TC de tórax se puede hacer diagnóstico de neumonía tuberculosa cuando existe cualquiera de los siguientes tres patrones (11):

- a. Opacificación homogénea densa con o sin evidencia de licuefacción del lóbulo afectado y vía respiratoria permeable, que se ve como broncograma aéreo.

- b. Opacificación homogénea con áreas de licuefacción necrótica con obstrucción ganglionar visible de las vías respiratorias y ausencia de broncograma aéreo.
- c. Una combinación de a y b.

El hallazgo más importante de la TC en los niños con TB linfobronquial es la compresión de las vías respiratorias por linfadenopatía. La compresión involucra con mayor frecuencia las vías respiratorias del lado derecho, más notablemente el bronquio intermediario. La compresión es más frecuente y grave en los lactantes (12).

Para otros autores la localización ganglionar subcarinal es más frecuente. Cerca de 50% de las adenomegalias son mayores de 1 cm de diámetro y aproximadamente entre un tercio y una cuarta parte de los niños con adenopatía hilar se asocian a compresión de la vía aérea (13).

Las complicaciones parenquimatosas distales a un estrechamiento de las vías respiratorias afectan predominantemente al pulmón derecho e incluyen atrapamiento de aire, consolidación o colapso, neumonía expansiva, necrosis y bronquiectasias. Los hallazgos asociados incluyen nódulos miliares, enfermedad pleural, tuberculomas, que se observan en una variedad de combinaciones con las complicaciones parenquimatosas (12).

## Resonancia magnética

La resonancia magnética es una alternativa a la TC, puesto que no emplea radiación ionizante. Sin embargo, tiene un alto costo y su disponibilidad a menudo es limitada. La resonancia magnética es sensible para detectar linfadenopatías (3, 6) y es comparable a la TC en la detección de derrames pleurales, adenopatías mediastínicas e hiliares y cavitaciones en niños con TB. La resonancia magnética es más sensible que la TC sin contraste para detectar los ganglios linfáticos pequeños y las anomalías pleurales, por tanto, tiene la ventaja de evitar el acceso intravenoso y la administración de agentes de contraste. Con todo, la resonancia magnética, luego de colocar contraste, puede ser capaz de caracterizar la actividad de la enfermedad y facilitar la visualización de necrosis (3).

Una desventaja importante de la resonancia magnética es que normalmente requiere sedación o anestesia para una realización exitosa en niños menores de 6 años, debido al largo tiempo empleado en la adquisición de imágenes. Sin embargo, es probable que los protocolos rápidos de re-

sonancia magnética, las secuencias rápidas para imágenes de tórax y las secuencias insensibles al movimiento hagan posible obtener imágenes sin sedación o anestesia en un futuro próximo (2).

Los estudios han demostrado que la resonancia magnética es claramente superior a la radiografía simple de tórax en la delimitación de los pulmones y anomalías pleurales, así como de ganglios. En comparación con la TC, la resonancia muestra buena sensibilidad y especificidad en la detección de la mayoría de las anomalías, excepto pequeños nódulos y opacidades en vidrio esmerilado, en los que la TC es superior. No obstante, los nódulos pequeños o blandos que no se detectan mediante resonancia pueden no afectar el manejo en la mayoría de los casos. También las áreas de consolidación y la cavitación se visualizan bien en la resonancia magnética. Los nódulos activos en TB muestran áreas centrales que no mejoran en imágenes de la resonancia magnética, lo que se podría obviar con el uso de contraste; si bien la evaluación de la actividad de los ganglios requiere la administración de contraste, el seguimiento del tamaño de los ganglios y de la mayoría de las anomalías parenquimatosas se puede realizar razonablemente incluso prescindiendo de él (9, 14).

Se recomiendan utilizar, según últimas publicaciones, la resonancia magnética y la TC en pacientes sintomáticos con radiografía simple normal en los que se sospeche TB o cuando haya complicaciones que se deseen precisar (3).

## Imágenes moleculares

Las nuevas técnicas de imágenes moleculares (entre ellas la tomografía con emisión de positrones) tienen el potencial de mejorar los diagnósticos y proporcionar nuevos conocimientos sobre la patogenia de la enfermedad. Se necesita apoyo desde la investigación básica y traslacional para desarrollar y traducir imágenes novedosas (3).

## CONCLUSIÓN

En resumen, la interpretación de la radiografía del tórax debe limitarse a hallazgos como la detección de complejo de Ghon, nódulos miliares y compresión de las vías respiratorias para distinguir la TB de otras patologías. Sin embargo, debido a la baja precisión de la radiografía de tórax para detectar patologías sugestivas de TB, cuando estén disponibles, las

imágenes tridimensionales deben considerarse en la evaluación diagnóstica de la TB en un niño sintomático. Adicionalmente, la ecografía mediastínica y abdominal se puede utilizar para mejorar la precisión del diagnóstico (3).

Existen atlas clásicos con imágenes de TBP en niños que se pueden consultar y revisiones recientes que incluyen los métodos radiográficos como parte del cribado para el estudio de esta patología (15,16). Al respecto, en la segunda edición del atlas sobre radiología de tórax en TBP pediátrica, publicado en 2022, se recomienda el enfoque explicado a continuación, muy práctico y que, de paso, unido a parámetros clínicos y microbiológicos, sirve de guía para orientar el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad (17).

En primer lugar, se debe evaluar la calidad técnica de la radiografía. Segundo, es necesario definir si los resultados son normales o presentan alguna alteración y, en este último caso, si tienen características específicas o inespecíficas para diagnosticar la TB. Después de revisar la información clínica y microbiológica, hay que decidir si el niño tiene una enfermedad radiológicamente grave o no según las directrices de la OMS.

La enfermedad radiológica no grave incluye la presencia de cualquiera de las siguientes características en la radiografía de tórax (17):

- Enfermedad de los ganglios linfáticos no complicada.
- Foco primario (Ghon).
- Opacificación alveolar que afecta menos de un lóbulo (bronconeumonía confinada a menos de un lóbulo u opacificación segmentaria).
- Derrame pleural simple.
- Infiltrados perihiliares o intersticiales.

Las características graves de la radiografía del tórax (enfermedad radiológica grave) incluye cualquiera de las siguientes (17):

- Enfermedad de los ganglios linfáticos complicada (compresión con hiperinsuflación o atelectasia).
- Opacificación alveolar que involucra un lóbulo o más de un lóbulo.
- Derrame pleural complicado.
- Todo tipo de enfermedades cavitarias.
- TB miliar.
- Bronconeumonía tuberculosa o neumonía expansiva o progresiva.

## REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Infección latente por tuberculosis. Directrices actualizadas y unificadas para el manejo programático [Internet]. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2019 [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/50986/9789275320570\\_spa.pdf](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/50986/9789275320570_spa.pdf)
2. Richter-Joubert L, Andronikou S, Workman L, et al. Assessment of airway compression on chest radiographs in children with pulmonary tuberculosis. *Pediatr Radiol.* 2017;47(10):1283-91.
3. Jain SK, Andronikou S, Goussard P, et al. Advanced imaging tools for childhood tuberculosis: potential applications and research needs. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(11):e289-e297.
4. Pillay T, Andronikou S, Zar HJ. Chest imaging in paediatric pulmonary TB. *Paediatr Respir Rev.* 2020;36:65-72.
5. Concepcion NDP, Laya BF, Andronikou S, et al. Standardized radiographic interpretation of thoracic tuberculosis in children. *Pediatr Radiol.* 2017;47(10):1237-48.
6. George A, Andronikou S, Pillay T, et al. Intrathoracic tuberculous lymphadenopathy in children: a guide to chest radiography. *Pediatr Radiol.* 2017;47(10):1277-82.
7. Nachiappan AC, Rahbar K, Shi X, et al. Pulmonary Tuberculosis: Role of Radiology in Diagnosis and Management. *Radiographics.* 2017;37(1):52-72.
8. Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Altet Gómez N, et al. WITHDRAWN: Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. *An Pediatr.* 2010;72(4):283.e1-283.e14.
9. Naranje P, Bhalla AS, Sherwani P. Chest Tuberculosis in Children. *Indian J Pediatr.* 2019;86(5):448-58.
10. Heuvelings CC, Bélard S, Andronikou S, et al. Chest ultrasound compared to chest X-ray for pediatric pulmonary tuberculosis. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(12):1914-20.
11. Andronikou S, Goussard P, Sorantin E. Computed tomography in children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Radiol.* 2017;47(11):1431-40.
12. Lucas S, Andronikou S, Goussard P, et al. CT features of lymphobronchial tuberculosis in children, including complications and associated abnormalities. *Pediatr Radiol.* 2012;42(8):923-31.
13. Andronikou S, Joseph E, Lucas S, et al. CT scanning for the detection of tuberculous mediastinal and hilar lymphadenopathy in children. *Pediatr Radiol.* 2004;34(3):232-6.
14. Kapur S, Bhalla AS, Jana M. Pediatric Chest MRI: A Review. *Indian J Pediatr.* 2019;86(9):842-53.

15. Gie R. Diagnostic atlas of intrathoracic tuberculosis in children: a guide for low income countries. París: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2003.
16. Vonasek B, Ness T, Takwoingi Y, et al. Screening tests for active pulmonary tuberculosis in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;6(6):CD013693.
17. Palmer M, Seddon JA, Goussard P, Schaaf HS. Diagnostic CXR atlas for tuberculosis in children. A guide to chest X-ray interpretation. 2.ª edición; París: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease; 2022.

# OTROS EXÁMENES ÚTILES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS PRIMERA PARTE: ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LA TUBERCULOSIS

## 8

Jaime Morales De León, MD

### INTRODUCCIÓN

La característica histopatológica de la reacción del huésped frente a la tuberculosis (TB) en los pacientes inmunocompetentes es la aparición de granulomas, que suelen tener necrosis caseosa (1). Aunque pueden estar implicadas otras vías, la mayoría de las infecciones se adquieren por transmisión directa de persona a persona a través de gotitas de gérmenes desde un caso activo hasta un huésped susceptible. En la mayoría de los pacientes, aparece un foco asintomático de infección pulmonar autolimitado y el único dato de infección, cuando queda alguno, es un pequeño nódulo fibrocálcico que señala la zona de la infección (1).

### TUBERCULOSIS PRIMARIA

La tuberculosis primaria es la forma de la enfermedad que aparece en una persona no expuesta previamente y, por tanto, no sensibilizada. Es la forma de presentación más común en niños pequeños (1). En la inmensa mayoría de las personas sanas, la única consecuencia de la TB primaria serán los focos de cicatrización. Sin embargo, estos focos pueden albergar bacilos viables y sirven para la reactivación de la enfermedad. Con menos frecuencia, la nueva infección produce una TB primaria progresiva (1).

## Morfohistología de la tuberculosis primaria

La TB primaria casi siempre comienza en los pulmones. Los bacilos inhalados se implantan con frecuencia en los espacios aéreos distales de la parte inferior del lóbulo superior o en la parte superior del lóbulo inferior y, normalmente, se encuentran cerca de la pleura. A medida que se produce la sensibilización, aparece una zona de consolidación inflamatoria de color gris blanquecino de 1 cm-1,5 cm, que se denomina *foco de Ghon*. En la mayoría de los casos, el centro del foco experimenta necrosis caseosa. Los bacilos tuberculosos, libres o dentro de los fagocitos, se desplazan a través de los vasos linfáticos hacia los ganglios regionales, que con frecuencia también sufren necrosis caseosa. Esta combinación de lesión parenquimatosa y ganglionar se denomina *complejo de Ghon*. Durante las primeras semanas se produce también la diseminación hematógena y linfática a otras regiones del cuerpo. El desarrollo de una inmunidad mediada por células logra controlar la infección aproximadamente en el 95% de los casos. Si esto ocurre, el complejo de Ghon se fibrosa de forma progresiva y a menudo se calcifica (a esto se le llama *complejo de Ranke* en la radiografía). A pesar de poder extenderse a otros órganos, no se desarrollan lesiones (1).

Histológicamente, los focos de infección están afectados por una reacción inflamatoria característica, con la presencia de granulomas necrosantes y no necrosantes que están constituidos por las siguientes capas celulares que, de adentro hacia afuera, son (2, 3) (**Figura 1**):

- En el centro de los granulomas, encontramos un material eosinofílico que corresponde a la necrosis caseosa, formada por restos de membranas de células muertas. Como macroscópicamente se parece al queso fresco, recibe el nombre de cáseum.
- Algunos macrófagos activados (células epitelioides) se fusionan para formar grandes células multinucleadas con muchos núcleos ordenados en la periferia y una gran masa citoplasmática central. En la TB, estos macrófagos gigantes se denominan *células de Langhans*. Estas células rodean la capa más interna o central del granuloma.
- La corona de linfocitos, que refleja la respuesta inmunitaria ante la presencia de micobacterias y rodea a las células epitelioides.
- Los fibroblastos en la capa externa y también los infiltrados en la corona de linfocitos. Estas células han sido atraídas por citocinas segregadas por las células epitelioides ante la persistencia del granuloma.

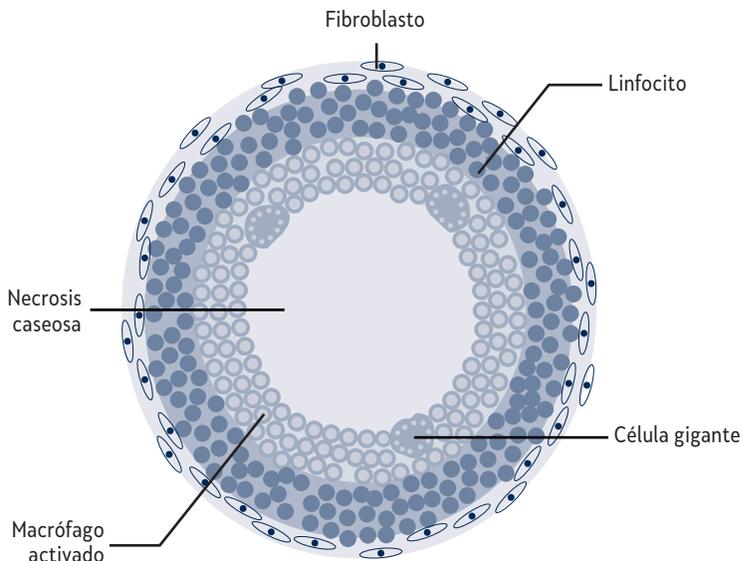


Figura 1. Imagen esquemática del granuloma tuberculoso.

## TUBERCULOSIS SECUNDARIA (DE REACTIVACIÓN)

La TB secundaria es el patrón de enfermedad que aparece en un paciente sensibilizado previamente. Puede producirse poco después de una TB primaria, pero con más frecuencia se debe a la reactivación de lesiones primarias latentes muchas décadas después de que se produjera la infección inicial, particularmente cuando la resistencia del paciente está debilitada. Esta presentación se observa más frecuentemente en adolescentes y adultos (2). También puede ser consecuencia de una reinfección, que se puede explicar porque la protección conferida por la enfermedad primaria ha desaparecido o por la exposición a un gran inóculo de bacilos virulentos. Sea cual sea el origen del germen, solo algunos pacientes con enfermedad primaria presentan posteriormente TB secundaria (1).

La TB pulmonar (TBP) secundaria se localiza comúnmente en el vértice de uno o de los dos lóbulos superiores. Debido a la preexistencia de hipersensibilidad, los bacilos desencadenan una respuesta tisular rápida y marcada que tiende a delimitar el foco. Como consecuencia de esta localización, los ganglios linfáticos regionales se afectan de manera menos marcada que en la TB primaria. Por otro lado, la cavitación se produce

fácilmente en la forma secundaria, lo que provoca la erosión en las vías respiratorias y la diseminación a través de ellas (2). Estos cambios se convierten en una importante fuente de infecciosidad, ya que, en esta situación, el paciente elimina esputo con bacilos (1).

La TB secundaria siempre debe sospecharse en pacientes positivos para el VIH que tengan enfermedad pulmonar. Cabe señalar que, aunque hay un aumento del riesgo de TB en todas las fases de la enfermedad por el VIH, las manifestaciones difieren según el grado de inmunodepresión. Por ejemplo, los pacientes en los que esta es menos grave (recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup> mayor de 300 linfocitos/ $\mu$ L), padecen la TB secundaria *habitual* (enfermedad apical con cavitación). Por el contrario, aquellos con una inmunodepresión más grave (recuento de linfocitos T CD4<sup>+</sup> menor de 200 linfocitos/ $\mu$ L) presentan un cuadro clínico similar al de la TB primaria progresiva (consolidación en los lóbulos inferiores y medio, linfadenopatía hiliar y enfermedad no cavitaria). La magnitud de la inmunodepresión también determina la frecuencia de la afectación extrapulmonar, que se eleva desde 10%-15% en los pacientes con inmunodepresión leve hasta más de 50% en los que tienen inmunodeficiencia grave (1).

## Morfología de la tuberculosis secundaria

En la TB secundaria se localiza el bacilo en las regiones apicales de los lóbulos superiores; el estudio microscópico de las lesiones muestra inicialmente una neumonitis alveolar y más tarde se forma el granuloma característico y se necrosa en la parte central de la lesión (2).

La TBP secundaria apical y localizada se puede curar con fibrosis de forma espontánea o después del tratamiento, o bien, puede progresar y extenderse. La lesión pulmonar aumenta de tamaño y expande la de la zona de caseificación. La erosión hacia un bronquio evacúa el centro caseoso, lo que deja una cavidad irregular tapizada por material caseoso que está mal delimitada por tejido fibroso. La erosión de los vasos sanguíneos puede producir hemoptisis. Con tratamiento adecuado, es posible detener el proceso, aunque la curación por fibrosis con frecuencia distorsiona la arquitectura pulmonar. Las cavidades irregulares, que ahora no contienen necrosis caseosa, pueden quedar intactas o colapsarse y fibrosarse. Si el tratamiento es inadecuado o las defensas del huésped están alteradas, la infección puede extenderse de forma directa y mediante diseminación por las vías respiratorias, los linfáticos o el sistema vascular. En la TBP

progresiva puede aparecer derrame pleural seroso, empiema tuberculoso o pleuritis fibrosa obliterante (1).

Se puede producir TB intrabronquial, intratraqueal y laríngea cuando el material infeccioso se disemina a través de los conductos linfáticos o por el material infeccioso expectorado. El revestimiento mucoso puede estar salpicado de diminutas lesiones granulomatosas, que, a veces, solo son evidentes en el estudio microscópico (1).

La TB miliar sistémica se produce cuando los gérmenes se diseminan por vía hematogena y produce siembras en el hígado, la médula, el bazo, las suprarrenales, las meninges, el riñón, las trompas de Falopio y el epidídimo.

Se puede producir TB en cualquiera de los órganos o tejidos en los que la enfermedad se ha propagado por vía hematogena y puede ser la manifestación inicial de la TB. Los órganos habitualmente afectados son las meninges, los riñones, las glándulas suprarrenales, los huesos y las trompas de Falopio. Cuando se afectan las vértebras, se denomina *enfermedad de Pott*. Los abscesos paravertebrales (fríos) que contienen tejido necrótico en pacientes con este trastorno pueden propagarse a lo largo de los planos tisulares hasta manifestarse como una masa abdominal o pélvica.

La linfadenitis es la forma más frecuente de TB extrapulmonar y, habitualmente, aparece en la región cervical. La linfadenopatía tiende a ser unifocal y, en la mayoría de los pacientes, no se encuentran datos de enfermedad extraganglionar activa. Por otro lado, aquellos que son VIH positivos casi siempre presentan enfermedad multifocal, síntomas sistémicos y afectación pulmonar o de otros órganos por la TB activa (1).

En el pasado, la TB intestinal contraída por beber leche contaminada era bastante frecuente como causa de TB; en tiempos recientes, se debe de forma secundaria, la mayoría de las veces, a la deglución de material infeccioso expectorado. Típicamente, los gérmenes quedan atrapados en los agregados linfáticos mucosos del intestino delgado y grueso, que experimentan más tarde un aumento de tamaño inflamatorio con ulceración de la mucosa que los reviste, particularmente en el íleon.

La presencia de granulomas con necrosis de caseificación y Ziehl-Neelsen (ZN) positivo en la biopsia de cualquier tejido, es un criterio diagnóstico de TB, excepto en casos de adenitis posvacunal con BCG (4).

Es de anotar que, en el caso de las personas con el VIH con profunda depleción en el recuento de CD4, personas enfermas con neoplasia avanzada y quienes reciben de manera crónica terapia biológica a base

de antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT), puede presentarse ausencia o alteración en la formación de granulomas o necrosis de caseificación, a pesar de que padezcan TB activa. Ahora bien, debido a la baja sensibilidad del ZN en las muestras (25% en tejido extrapulmonar), la negatividad de dicha prueba no permite descartar la TB y, por consiguiente, se recomienda que las muestras de tejido para histopatología con diagnóstico diferencial de infección por micobacterias sean procesadas mediante cultivo líquido de micobacterias y pruebas moleculares (PCR para identificación de micobacterias tuberculosas o no tuberculosas, según la sospecha clínica). Es necesario señalar que las pruebas moleculares a partir de muestras de tejidos para confirmar la presencia de *M. tuberculosis* están estandarizadas solamente para muestras de tejido óseo, ganglios, biopsias pulmonares, biopsia pleural, materia fecal, líquido cefalorraquídeo (LCR), orina y otros líquidos (4). La mayor parte del texto de este capítulo es tomado de *Patología general de las enfermedades infecciosas* (1)

## RECOMENDACIONES

1. El estudio histopatológico se utiliza principalmente para el diagnóstico de la TB extrapulmonar. Las muestras de tejidos pueden ser tomadas mediante biopsias y en caso de adenitis periférica se pueden tomar por aspiración con aguja fina.
2. Deben enviarse dos muestras: una en formol para estudio histopatológico y otra en solución salina normal estéril o agua destilada estéril para cultivo de *M. tuberculosis* y pruebas moleculares.

# OTROS EXÁMENES ÚTILES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS

## SEGUNDA PARTE: PRUEBA DE ADENOSINA DEAMINASA Y EL ENFOQUE DE SU APLICACIÓN DIAGNÓSTICA EN TUBERCULOSIS

# 8

Jaime Morales De León, MD  
Jairo Bedoya Giraldo, MD

### INTRODUCCIÓN

La prueba de adenosina deaminasa (ADA) es un biomarcador que ha sido desarrollado y utilizado ampliamente para el diagnóstico de la TB, principalmente de las serosas, debido a su bajo costo, simplicidad y resultados disponibles rápidamente (5).

La ADA actúa en la proliferación y la diferenciación de linfocitos especialmente de linfocitos T. También actúa en la maduración de los monocitos, transformándolos en macrófagos y aumenta en los fluidos biológicos, en el curso de una enfermedad infecciosa caracterizada por microorganismos que afectan a los macrófagos (5). También es una enzima esencial en la vía catabólica de las purinas. Cataliza la desaminación de adenosina y deoxiadenosina a inosina y deoxiinosina, respectivamente, y amonio (6).

El *Mycobacterium tuberculosis* induce la producción de ADA en las serosas donde se genera la infección, como son la pleura, las meninges, el pericardio y el peritoneo.

Existen dos isoenzimas de la ADA: ADA1 y ADA2. En seres humanos, la ADA1 se encuentra en todas las células del organismo, mientras que la ADA2 coexiste con la ADA1 solamente en los monocitos y los macrófagos. Los primeros estudios indicaban su presencia en los derrames pleurales tuberculosos (DPTB) por los linfocitos activados; sin embargo, evidencia posterior sugiere que los monocitos y los macrófagos son los

principales contribuyentes, en lo que respecta a la ADA, en los derrames pleurales tuberculosos (7).

## **EMPLEO DE LA PRUEBA DE ADA EN LOS DIFERENTES FLUIDOS CORPORALES.**

### **Derrame pleural tuberculoso**

La prueba de ADA es un apoyo importante en el diagnóstico de pleuritis TB (6). En países donde la prevalencia de la TB como causa de derrame pleural tuberculoso (DPTB) es moderada o alta en los menores de 35 años, el rendimiento de la prueba de ADA es tan elevado que incluso se podría prescindir de la biopsia pleural para el diagnóstico. Sin embargo, en países donde la prevalencia es baja, el valor predictivo positivo (VPP) de la ADA será también bajo, por lo que su utilidad radicaría en poder descartar la enfermedad (alto valor predictivo negativo [VPN]). Si la prevalencia es alta, el VPP también es elevado, por lo que puede ser útil para apoyar el diagnóstico (6,8).

La ADA es un marcador sensible del DPTB, incluso en pacientes con el VIH de muy bajos recuentos celulares de linfocitos CD4 (7). Riantawan y colaboradores, analizando una serie grande de DPTB, no encontraron diferencias en los valores de ADA según el estado del VIH (sensibilidad de 95%, especificidad de 96%) (8). Segura, en Barcelona, analizó 7 estudios de probabilidad diagnóstica de la prueba de ADA en DPTB y encontró los siguientes rangos: sensibilidad entre 90% y 100%, especificidad entre 87,5% y 97%, VPP entre 73% y 93%, VPN entre 94% y 100% (7). Estos datos están en concordancia con lo encontrado por varios autores que dan cifras de sensibilidad entre el 90% y 100% y especificidad entre 93% y 95% (6,9-11).

El punto de corte más ampliamente aceptado para valores de ADA en líquido pleural es 40 U/L (12). En un estudio, la prueba de ADA de líquido pleural estuvo por encima de 40 U/L en 253 de 254 pacientes (99,6%) con DPTB, y por debajo de este punto de corte en 102 de 105 pacientes (97,1%) con DPTB linfocítico de otras etiologías (11). En otro estudio de DPTB donde tuvieron como punto de corte de la ADA de 47 U/L, en pacientes menores de 35 años encontraron sensibilidad de 100% y especificidad de 87,5%. Todos los falsos positivos fueron empiemas. El VPP fue 93,1% y el VPN fue de 100% (13).

Los niveles más altos de ADA están asociados con una mayor probabilidad de que un paciente tenga TB. Por el contrario, los niveles persisten-

temente bajos de ADA en líquido pleural, observados de manera repetida, están fuertemente en contra del diagnóstico de DPTB (12, 14). La principal enfermedad que causa un ADA elevado, además de la TB, es el empiema. Aproximadamente una tercera parte de los derrames paraneumónicos y dos terceras partes de los empiemas tienen ADA por encima de 40 U/L, pero estas condiciones se distinguen con facilidad del DPTB por la clínica y el hecho de que muestran en el líquido pleural predominancia de neutrófilos en lugar de la típica linfocitosis del DPTB. Por tanto, en un derrame pleural con predominio de linfocitos y altos niveles de ADA, el diagnóstico más común es DPTB, mientras que un bajo nivel de ADA orienta hacia neoplasia (7).

Menos comúnmente se han informado altos niveles de ADA en cánceres (5%, particularmente linfomas), infecciones (por *Brucella* o fiebre Q), y enfermedades del tejido conectivo (artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico). Los derrames pleurales linfocíticos no tuberculosos rara vez exceden los niveles de ADA establecidos para el DPTB (12).

En niños hay pocos estudios sobre la utilidad de ADA en derrames pleurales tuberculosos. En un estudio en 2006 en el que se incluyeron 31 niños, de los cuales 20 tenían DPTB, con un punto de corte de ADA igual o mayor de 38 U/L y en el que, además, se estudiaron la PCR y el recuento absoluto de linfocitos, se encontró una sensibilidad de 81% y una especificidad de 74% (15).

Se concluye, entonces, que el resultado de la prueba de ADA debe ser interpretado paralelamente con los hallazgos clínicos y los resultados de otras pruebas, como son el estudio citoquímico, los cultivos para *M. tuberculosis*, la coloración de Ziehl-Neelsen (ZN) y los datos de la biopsia pleural en los casos —en que esta se practique—.

Debe anotarse que el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia indica que el valor de referencia de la prueba de ADA en líquido pleural es mayor de 32 U/L a 37°C y compatible con TB pleural (4).

## **Meningitis tuberculosa y la prueba de adenosina deaminasa**

La actividad de la ADA en meningitis tuberculosa (MTB) se aumenta (12). Un estudio en población pediátrica colombiana en 70 niños entre 4 meses y 12 años tomó como punto de corte de ADA 7 U/L, teniendo en cuenta que este es un promedio de diferentes valores que se han establecidos en varias publicaciones —entre 5 U/L y 10 U/L— que muestra sensibilidad y

especificidad aceptables. En este estudio se encontró sensibilidad de 50%, especificidad de 78%, el VPP de 35% y el VPN de 87% (16).

El protocolo de diagnóstico y tratamiento de meningitis TB en pediatría del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona, de 2020, menciona que según diferentes artículos se pueden considerar tres rangos del valor de ADA:

1. Un valor de ADA menor de 4 U/L va en contra del diagnóstico de MTB con una sensibilidad de 93% y especificidad de 80%.
2. Valores entre 4 U/L y 8 U/L no permiten excluir ni diagnosticar una MTB.
3. Un valor de ADA mayor de 8 U/L refuerza el diagnóstico de MTB. Hay que tener presente que la sensibilidad en este punto de corte es muy baja.

Por lo tanto, este estudio considera que un valor de ADA igual o mayor de 9 U/L es un marcador bioquímico sugestivo de MTB (17).

Otro estudio en India, en 40 niños de 6 meses a dos años con signos y síntomas de meningitis y con punto de corte de ADA en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de 10 U/L, mostró sensibilidad del 94,73%, especificidad del 90,47%, en diferenciar MTB de meningitis no tuberculosa. Tuvo un VPP de 90% y un VPN de 95% (18).

En el LCR, la sensibilidad de la ADA varía de 44% a 100%, la especificidad varía entre 71% y 99%. Esta variabilidad también afecta de manera importante a los valores predictivos, dependiendo del punto de corte de ADA que se escoja (19). Por esta razón, consideramos que el punto de corte sugerido en este documento debe ser mínimo de 9 U/L. En la medida que el punto de corte de la ADA aumente, más certeza diagnóstica de meningitis TB se tiene. Dicho de otra manera, una prueba de ADA positiva con el punto de corte señalado indica una probabilidad muy alta de que estemos realmente ante un caso de TB. Sin embargo, una prueba negativa no es tan concluyente, es decir, la probabilidad de tener resultados falsos negativos debe tomarse en cuenta, pero la probabilidad de tener resultados falsos positivos es muy baja (20).

En un estudio en Medellín con pacientes adultos se encontró que el ADA era de mucha utilidad diagnóstica en pacientes con VIH. Con el valor de ADA de 9 U/L, se encontró una sensibilidad de 73,9% (53,8%-94,0%), una especificidad de 70,5% (61,3%-79,7%), un VPP: de 35,4% (20,8%-50,0%) y un VPN de 92,5% (86,1%-98,9%). Valores muy similares informados en este estudio se encontraron en un trabajo de Garzón y colaboradores del La-

boratorio de Micobacterias del Instituto Nacional de Salud de Colombia (INS), entre 1992 y 1996 en MTB, con un total de 517 muestras de LCR en el que se comparan dos pruebas (ADA y cultivo), utilizando un punto de corte de 9 U/L. Así, los autores informaron una sensibilidad de 79% y una especificidad de 73% (21).

El Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia sugiere que el punto de corte del ADA en el LCR mayor de 5 U/L a 37 °C es compatible con una MTB (4).

### **Prueba de adenosina deaminasa en tuberculosis peritoneal**

Se ha propuesto practicar la prueba de ADA como método útil para detectar TB peritoneal. Un metaanálisis prospectivo de 12 estudios, con 264 pacientes, encontró que el valor de ADA tiene alta sensibilidad (100%) y especificidad (97%) con valores de corte entre 36 U/L y 40 U/L, siendo el valor óptimo de estos estudios de 39 U/L. Existen casos de falsos positivos, cuando existe cirrosis hepática, peritonitis bacteriana o infecciones por *Chlamydia*. Se concluye en estos estudios que, con niveles de ADA mayores de 50 U/L, los falsos positivos son casi inexistentes (22).

### **Prueba de adenosina deaminasa en tuberculosis pericárdica**

La forma más frecuente de tuberculosis cardiaca es la pericarditis. En el derrame pericárdico tuberculoso, se considera un punto de corte de la prueba de ADA un resultado mayor de 50 U/L. En el diagnóstico confirmado de pericarditis tuberculosa, en Perú, se obtuvo una sensibilidad de 85,7% y especificidad de 58,3%, con un VPP de 54,5% y VPN de 87,5% (23).

Castañeda y colaboradores, en Perú, analizaron varias series extranjeras y observaron que en los casos de pericarditis de origen tuberculoso el promedio de ADA era alto con respecto a otras etiologías de las pericarditis  $92,43 \pm 29,43$  U/L. En el estudio de Rossell y colaboradores, el promedio de ADA en los pacientes catalogados como pericarditis tuberculosa fue de  $70,5 \pm 43,8$  U/L. En su estudio, el valor de la ADA se documentó en todos los pacientes con diagnóstico confirmado de pericarditis tuberculosa. Se halló un promedio de  $103,7 \pm 76,56$  U/L, a diferencia de los pacientes que no tenían el diagnóstico confirmado de pericarditis de origen tuberculoso, que tuvieron un promedio de  $26,63 \pm 17,22$  U/L, dato muy similar al encontrado por otras series. El punto de corte que tuvieron en su estudio para la ADA fue de 50 U/L (23-25).

Otros autores utilizando, el valor de corte de 50 U/L, encontraron sensibilidad de 100% y especificidad de 83%-97%. El análisis estadístico mostró que no había correlación entre la actividad de ADA en suero y la actividad de ADA en el líquido pericárdico y concluyen que esta prueba es de gran valor en el diagnóstico precoz del derrame pericárdico tuberculoso (24, 25).

## REFERENCIAS

1. Kumar V, Aster JC, Abbas AK. Patología general de las enfermedades infecciosas. En: Robbins Patología humana. 10.ª edición. Elsevier; 2018. p. 341-60.
2. Woodard BH, Rosenberg SI, Farnham R, et al. Incidence and nature of primary granulomatous inflammation in surgically removed material. *Am J Surg Pathol.* 1982;6(2):119-29.
3. Adams DO. The granulomatous inflammatory response. A review. *Am J Pathol.* 1976;84(1):164-92.
4. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 227 de 2020: Por medio de la cual se adoptan los lineamientos técnicos del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis y se dictan otras disposiciones. Diario Oficial 51.233. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-227-de-2020.pdf>
5. Barua R, Hossain M. Adenosine Deaminase in Diagnosis of Tuberculosis: A Review. *Anwer Khan Mod Med Coll J.* 2014;5(2):43-8.
6. Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I, et al. Use of adenosine deaminase as a diagnostic tool for tuberculous pleurisy. *Thorax.* 1995;50(6):672-4.
7. Segura RM. Useful clinical biological markers in diagnosis of pleural effusions in children. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5 Supl. A:S205-12.
8. Riantawan P, Chaowalit P, Wongsangiem M, et al. Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase in tuberculous pleuritis with reference to HIV coinfection and a Bayesian analysis. *Chest.* 1999;116(1):97-103.
9. Rodríguez R. Tuberculosis pleural en paciente pediátrico: reporte de un caso y revisión de la literatura pleural. *Neumol Pediatr.* 2018;13(1):29-31.
10. Light RW. Pleural effusion. *N Engl J Med.* 2002;346(25):1971-7.
11. Ferreiro L, San José E, Valdés L. Derrame pleural tuberculoso. *Archivos de Bronconeumología.* 2014;50(10):435-43.
12. Porcel JM. Tuberculous pleural effusion. *Lung.* 2009;187(5):263-70.
13. Valdés L, Alvarez D, San José E, et al. Value of adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusions in young patients in a region of high prevalence of tuberculosis. *Thorax.* 1995;50(6):600-3.

14. Chapman SJ, Davies RJ. The management of pleural space infections. *Respirology*. 2004;9(1):4-11.
15. Mishra OP, Kumar R, Ali Z, et al. Evaluation of polymerase chain reaction and adenosine deaminase assay for the diagnosis of tuberculous effusions in children. *Arch Dis Child*. 2006;91(12):985-9.
16. López P, Prieto A, Cala A, et al. Utilidad de la medición de adenosín deaminasa en líquido cefalorraquídeo de niños con meningitis tuberculosa en un hospital colombiano 2001-2003. *Acta Neurol Colomb*. 2008;24(4):151-7.
17. Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría del Hospital Vall d'Hebron. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con afectación del sistema nervioso central en pediatría. Meningitis tuberculosa [Internet]. Barcelona: Hospital Vall d'Hebron; 2020. Disponible en: [https://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Protocolo%20meningitis%20tuberculosa.2020%20%281%29\\_2.pdf](https://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Protocolo%20meningitis%20tuberculosa.2020%20%281%29_2.pdf)
18. Gupta BK, Bharat A, Debapriya B, et al. Adenosine Deaminase Levels in CSF of Tuberculous Meningitis Patients. *J Clin Med Res*. 2010;2(5):220-4.
19. Saavedra JS, Urrego S, Pérez A, et al. Diagnóstico de meningitis tuberculosa. *Acta Neurol Colomb*. 2015;31(2):223-30.
20. Zúñiga C, Soto JL. Determinación de adenosina deaminasa (ADA) en líquido cefalorraquídeo (LCR) como auxiliar diagnóstico en meningitis por tuberculosis. *Arch Neurocién (Mex)*. 2005;10(1):2-8.
21. Sampredo Olarte JA. Adenosina deaminasa (ADA) en líquido cefalorraquídeo en pacientes infectados con VIH y enfermedades neurológicas [Internet] [Tesis de maestría]. [Medellín]: Universidad CES; 2008 [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://repository.ces.edu.co/handle/10946/875>
22. Riquelme A, Calvo M, Salech F, et al. Value of adenosine deaminase (ADA) in ascitic fluid for the diagnosis of tuberculous peritonitis: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(8):705-10.
23. Castañeda-Saldaña E, Aparicio-Mejía JM. Valor del líquido pericárdico con relación a la biopsia pericárdica en el diagnóstico de pericarditis efusiva tuberculosa. *Rev Med Hered*. 2000;11(4):122-9.
24. Dogan R, Demircin M, Sarigül A, et al. Diagnostic value of adenosine deaminase activity in pericardial fluids. *J Cardiovasc Surg*. 1999;40(4):501-4.
25. Martinez-Vazquez JM, Ribera E, Ocaña I, Segura RM, et al. Adenosine deaminase activity in tuberculous pericarditis. *Thorax*. 1986;41(11):888-9.



# TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS SENSIBLE EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

# 9

Diego Saa Navia, MD  
Jairo Bedoya Giraldo, MD

## ASPECTOS GENERALES

La tuberculosis (TB) es una enfermedad que se puede tratar y que, más importante aún, se puede curar. El tratamiento regular de la TB sensible reduce la transmisión de la enfermedad en la comunidad y previene la generación de resistencias a los medicamentos.

Todo niño con diagnóstico de TB pulmonar (TBP) o extrapulmonar (TBEP), bien sea por clínica o bien confirmada por microbiología, debe recibir tratamiento y atención integral, lo que incluye el suministro de los medicamentos, la supervisión del caso y el estudio de los contactos. Es de gran importancia que tanto el profesional de la salud como el centro encargado de suministrar la medicación haga seguimiento, con el fin de lograr el cumplimiento adecuado por parte del paciente en la toma de los medicamentos, de manera que se evite la resistencia que suele presentarse por una adherencia inadecuada. El tratamiento de los niños debe ser ambulatorio en el ámbito de atención básica, a no ser que se presenten formas graves de la TB que ameriten hospitalización.

## MEDICAMENTOS Y DOSIS

Los medicamentos para tratar la TB sensible en niños y adolescentes son rifampicina (R), isoniacida (H), pirazinamida (Z), etambutol (E) (1, 2), cuyas dosis se explican en las **Tablas 1 y 2**. Las dosis varían en niños dependiendo de si su peso es menor o mayor de 25 kg.

**Tabla 1.** Dosis recomendadas de medicamentos para uso diario en el tratamiento de la tuberculosis activa en niños con peso menor de 25 kg

Medicamento	Dosis diaria* (mg/kg)	Dosis máxima
Rifampicina (R)	15 (10-20)	600 mg/día
Isoniacida (H)	10 (7-15)	300 mg/día
Pirazinamida (Z)	35 (30-40)	
Etambutol (E)	20 (15-25)	

\*Según la recomendación de la OMS. Adaptada de: Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 227 de 2020: Por medio de la cual se adoptan los lineamientos técnicos del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis y se dictan otras disposiciones (1); World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children [Internet]. 2.ª edición. Ginebra: World Health Organization; 2014 (2).

**Tabla 2.** Dosis recomendadas de medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis activa en adultos y niños con peso mayor o igual a 25 kg

Medicamento	Dosis diaria* (mg/kg)	Dosis máxima
Rifampicina (R)	10 (8-12)	600 mg/día
Isoniacida (H)	5 (4-6)	300 mg/día
Pirazinamida (Z)	25 (20-30)	
Etambutol (E)	15 (15-20)	

\*Según la recomendación de la OMS. Adaptada de: Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 227 de 2020: Por medio de la cual se adoptan los lineamientos técnicos del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis y se dictan otras disposiciones (1); World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2.ª edición. Ginebra: World Health Organization; 2014 (2).

## ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

El tratamiento de la TBP sensible se lleva a cabo en dos fases consecutivas (**Tablas 3 y 4**):

- *Fase intensiva:* en esta fase se administran 56 dosis de RHZE, que se deben tomar diariamente de lunes a sábado.
- *Fase de continuación:* en esta fase se administran 112 dosis de RH, que se deben tomar diariamente de lunes a sábado.

**Tabla 3.** Esquema de tratamiento de la TB activa en niños con peso menor de 25 kg usando la dosis fija combinada (DFC) RHZ 75/50/150 mg y RH 75/50 mg. Presentaciones dispersables

Rango en peso (kg)	Número de tabletas		
	Fase intensiva (56 dosis) diaria de lunes a sábado		Fase de continuación (112 dosis) diaria de lunes a sábado
	RHZ 75/50/150	E de 100 mg	RH 75/50 mg
4-7	1	1	1
8-11	2	2	2
12-15	3	3	3
16-20	4	4	4
21-24	4	5	5

Adaptada de: Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 227 de 2020: Por medio de la cual se adoptan los lineamientos técnicos del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis y se dictan otras disposiciones (1).

**Tabla 4.** Esquema de tratamiento de la tuberculosis activa en adultos y niños con peso mayor de 25 kg, usando la dosis fija combinada (DFC) RHZE 150/75/400/275 mg y RH 150/75 mg

Rango en peso (kg)	Número de tabletas	
	Fase intensiva (56 dosis) diaria de lunes a sábado	Fase de continuación (112 dosis) diaria de lunes a sábado
	RHZE 150/75/400/275 mg	RH 150/75 mg
25-39	2	2
40-54	3	3
≥55	4	4

Adaptada de: Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 227 de 2020: Por medio de la cual se adoptan los lineamientos técnicos del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis y se dictan otras disposiciones (1).

Este tratamiento consigue la curación en los niños en el 95% de los casos y sus efectos adversos son muy escasos. La necesidad de ajustar la dosis debe ser decidida por el clínico con experiencia en el manejo pediátrico (2).

En niños de 0 a 3 meses con sospecha o con TBP confirmada o linfadenitis tuberculosa, se debe administrar tratamiento inmediato con el régimen estandarizado. La dosis se debe ajustar de acuerdo con el peso por la posible toxicidad en este grupo de edad.

El uso de tabletas de dosis fijas combinadas es lo recomendado para el manejo de niños con TB, en lugar de tabletas en forma separada; las dosis fijas combinadas se han correlacionado con una mejor adherencia a la terapia. De igual manera se recomienda dosis diarias en todos los pacientes tanto en la fase intensiva como en la de continuación (1, 3, 4).

En caso de pacientes con condiciones médicas de base, como alteraciones de la función renal o hepática o si se presenta intolerancia a algunos de los medicamentos, se requiere un manejo individual en cada caso.

El tratamiento para la TB debe suministrarse en forma directamente observada (TDO).

## **Tratamiento corto dirigido a la población infantil y adolescente con formas de TB farmacosenible no graves**

La OMS en sus últimas directrices sobre el tratamiento de la TB en niños y adolescentes de tres meses a 16 años con una TB que no es grave (sin presunción ni prueba de TB MDR/RR) recomienda que debe emplearse un esquema de 4 meses 2 RHZ(E)/2 RH (5). Recomendación firme. Evidencia de certeza moderada.

### **Observaciones**

- Definición de la forma TB que no es grave: TB de ganglios linfáticos periféricos; TB de ganglios linfáticos intratorácicos sin obstrucción de las vías respiratorias; derrame pleural por TB sin complicación o enfermedad paucibacilar, sin cavernas, confinada a un lóbulo pulmonar y sin aspecto miliar (5).
- Los niños y adolescentes que no reúnen los criterios de una forma de TB que no es grave deben recibir el esquema de tratamiento habitual de seis meses (2 HRZE/4 HR) o los esquemas de tratamiento recomendados para las formas graves de TB extrapulmonar (5).
- La OMS recomienda el uso de etambutol en los primeros dos meses de tratamiento, en los entornos con prevalencia alta de infección por el VIH o de resistencia a la isoniacida (5).

La recomendación de tratamiento corto se basó en el ensayo SHINE, el cual se llevó a cabo en Uganda, Zambia, Sudáfrica y la India, con modalidad multicéntrica, de etiqueta abierta, en grupos paralelos de dos subgrupos; es un estudio aleatorizado, controlado, que buscaba identificar no inferioridad. Se compararon 4 meses (16 semanas) de tratamiento frente a 6 meses (24 semanas) de tratamiento estándar, con dosis fijas combinadas, en niños desde 3 meses hasta 16 años con TB no grave (mínima), definida como TB sensible, baciloscopia negativa, que comprometía ganglios periféricos o ganglios intratorácicos sin compromiso obstructivo bronquial; en el pulmón, debía estar confinada a un lóbulo, preferentemente a menos de uno, no cavitaria, sin patrón miliar y, si se manifestaba como derrame pleural, este no debía encontrarse complicado (4). Los parámetros de comparación fueron: a) muerte a los 18 meses, b) fracaso del tratamiento y c) pérdida del seguimiento. El régimen de tratamiento acortado de 4 meses no fue inferior al de 6 meses, incluidos los casos con comorbilidades como VIH positivo, tipo de TB y adherencia.

Por lo tanto, en niños y adolescentes de 3 meses a menores de 16 años, con TB no grave, que se presume sensible a medicamentos de primera línea, un tratamiento de 4 meses (2 RHZE/2 RH) debería ser usado más que el régimen estándar de 6 meses (2 RHZE/4 RH) (4, 5). Esta recomendación es fuerte con certeza de la evidencia moderada (5).

No aplican para este tratamiento corto los siguientes grupos de pacientes:

- Niños con desnutrición aguda grave, por considerarse un grupo de riesgo, además porque no existe suficiente evidencia para recomendar el tratamiento.
- Niños y adolescentes viviendo con VIH: aunque es un grupo de riesgo, se podría intentar tratamiento corto si el paciente se encuentra con terapia antirretroviral (TAR), clínicamente bien, sin infecciones oportunistas. En estos casos, se debe hacer seguimiento estrecho y si se nota que la evolución no es la adecuada entonces se extiende la fase de continuación a 4 meses.
- Lactantes de menos de 3 meses de edad o que pesen menos de 3 kg. Estos pacientes no fueron elegibles para el ensayo SHINE.
- Niños y adolescentes tratados para TB en los dos últimos años, debido al riesgo incrementado de fracaso en el tratamiento y de aparición de resistencia a los fármacos. Estos pacientes no fueron elegibles para inclusión en el ensayo SHINE.

## Tratamiento de la meningitis osteoarticular sensible

Los niños con TBEP, como en el caso de la meningitis tuberculosa y osteoarticular, deben recibir el manejo con cuatro medicamentos (RHZE) por dos meses, diario, seguido de un régimen de dos medicamentos diario (RH) por 10 meses con una duración total de 12 meses. Las dosis son las mismas utilizadas para el tratamiento de la TBP (1, 2). Esta recomendación es fuerte, con baja calidad de la evidencia (2).

La OMS en su guía del año 2022 recomienda en niños y adolescentes con meningitis tuberculosa sensible, hacer un tratamiento intensivo más corto, de 6 meses como una alternativa al tratamiento estándar de 12 meses (5). Esta recomendación es condicional, con muy baja certeza de la evidencia.

El régimen intensivo más corto tuvo una tasa de fallecimientos de 8% frente a 24% para el régimen estándar de 12 meses. Ocurrieron secuelas neurológicas en 66% de los sobrevivientes del régimen intensivo más corto, frente a 36% en el régimen estándar. La supervivencia sin secuelas neurológicas fue de 28% en el régimen más corto frente a 48% para pacientes que recibieron el tratamiento estándar de 12 meses. La mayoría de las secuelas neurológicas en ambos regímenes fueron categorizadas como leves. Los miembros de la guía de la OMS consideran que aún es pequeño el número de estudios.

Debido a la carencia de datos, los pacientes con meningitis TB y VIH positivo no se les recomienda hacer este tratamiento intensivo más corto (5).

Un punto clave en la implementación de este régimen intensivo más corto es la administración correcta de las dosis, en lo posible, mediante la formulación de dosis fijas combinadas. La dosificación recomendada es la siguiente (5):

- *Isoniacida*: 20 mg/kg, máximo 400 mg/día.
- *Rifampicina*: 20 mg/kg, máximo 600 mg/día.
- *Pirazinamida*: 40 mg/kg, máximo 2000 mg/día.
- *Etionamida*: 20 mg/kg, máximo 750 mg/día.

Un ensayo clínico está en curso y consiste en dosis más altas de H, R, Z y levofloxacina, administrados diariamente por 6 meses, comparado con el régimen estándar recomendado por la OMS (ensayo SURE).

En pacientes con TB meníngea se recomienda agregar prednisolona en dosis de 2 mg/kg/día y se puede incrementar la dosis a 4 mg/kg/día en niños y adolescentes muy enfermos (dosis máxima de 60 mg/día) por

4 semanas y, luego, disminuirla progresivamente en un plazo de 1 o 2 semanas. De forma alternativa, se puede usar dexametasona de 0,3 mg/kg/día a 0,6 mg/kg/día con la misma duración y usando el mismo método de disminución gradual de la dosis (2, 6). Con esta terapia se ha observado una disminución de la mortalidad y de la discapacidad que produce la enfermedad.

Otras indicaciones de esteroides son: pericarditis tuberculosa y adenopatías mediastinales cuando hay evidencia de compresión bronquial (7, 8). En todos los casos de administración de esteroides sistémicos se debe comenzar con el inicio previo de un tratamiento anti-TB apropiado.

Para la TB diseminada o miliar el manejo es el estándar, como para la TBP. Se debe descartar compromiso del sistema nervioso central (SNC). Si no hay compromiso del SNC, se administra el tratamiento por 6 meses (1).

## EFFECTOS SECUNDARIOS

- La hepatotoxicidad puede ser causada por H, R y Z.
- *Isoniacida*: puede causar en algunos niños hepatitis, neuritis periférica.
- *Rifampicina*: hepatitis, coloración anaranjada de las secreciones, trombocitopenia, prurito.
- *Pirazinamida*: efectos hepatotóxicos, hiperuricemia, artralgia, alteraciones gastrointestinales, prurito y erupción cutánea.
- *Etambutol*: puede producir neuritis óptica, generalmente reversible, y disminución de la discriminación de los colores rojo y verde (2).

La neuropatía se ve más en niños con desnutrición grave, niños con VIH positivo o que reciben TAR, lactantes alimentados exclusivamente con leche materna y adolescentes embarazadas. Se recomienda en lactantes el uso de piridoxina a dosis de 5 mg a 10 mg al día. En niños se aconseja tratamiento profiláctico de 1 mg/kg/día a 2 mg/kg/día. En adolescentes embarazadas o que amamanten y que reciban isoniacida, se recomienda piridoxina a la dosis de 25 mg a 50 mg al día (1). La dosis de piridoxina se puede aumentar de 2 mg/kg/día a 5 mg/kg/día cuando se desarrolle neuropatía periférica (6).

Estos medicamentos son seguros; sin embargo, algunos niños que reciben el tratamiento pueden presentar al inicio de este una elevación transitoria y leve de las transaminasas, que corresponde al proceso de adaptación hepática y no requiere suspensión del tratamiento anti-TB. Los niveles séri-

cos de las enzimas hepáticas no deben ser monitorizados rutinariamente en los niños, excepto los que tienen enfermedad hepática previa.

La elevación de las enzimas hepáticas (aspartato-aminotransferasa [AST] y alanina-aminotransferasa [ALT]) tres veces por encima de lo normal con síntomas o cinco veces por encima de lo normal sin síntomas (8), o valores de bilirrubina superiores a 2 mg/dL, o reacciones dermatológicas graves (eosinofilia, fiebre, exantema extenso y compromiso multiorgánico —hepatitis, nefritis, neumonitis, pancreatitis, miocarditis—) que configuran el síndrome de la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), el síndrome de Steven Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica son indicaciones para suspender el tratamiento (1). En caso de dolor hepático, hepatomegalia e ictericia, se deben tomar inmediatamente los niveles de enzimas hepáticas y suspender el tratamiento si se sospecha un potencial daño hepático.

Si hubo necesidad de suspender el manejo por toxicidad hepática, el Ministerio de Salud y Protección Social recomienda reiniciar el tratamiento cuando las transaminasas estén menos de dos veces el valor normal (1). Se requiere control de perfil hepático dos veces a la semana durante la reintroducción y un seguimiento estricto por parte del equipo de salud.

Los miembros del Comité de Tuberculosis de la Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica (ACNP) consideramos adoptar y adaptar la reintroducción del tratamiento, siguiendo las recomendaciones para adultos, de la siguiente manera:

- *Rifampicina*: iniciar con la cuarta parte de la dosis durante 2 días. Al tercer día, aumentar a la mitad de la dosis normal y, a partir del cuarto día, dar la dosis completa.
- *Isoniacida*: iniciar al quinto día de haber iniciado R, con el mismo esquema de aumento progresivo de la dosis como se utilizó R.
- *Pirazinamida*: iniciar al noveno día de haber introducido la R. Se recomienda iniciar con la tercera parte de la dosis normal durante 2 días, luego 75% de la dosis normal durante 2 días y luego la dosis completa.

También se puede empezar de una vez con la dosis total de cada medicamento, de la siguiente manera:

- *Rifampicina*: iniciar de primero a dosis completa. Al día quinto, agregar H y al día noveno agregar Z (1).

Las dosis son las recomendadas en las **Tablas 1 y 2** de acuerdo con el peso. En todos los casos se deberá hacer un seguimiento y manejo estricto de las

reacciones adversas a fármacos de manera que la familia del niño conozca dónde y cuándo acceder de manera prioritaria para la valoración médica.

## SEGUIMIENTO

Una vez iniciado el tratamiento se debe hacer un seguimiento para ver la evolución de la enfermedad y la adherencia al tratamiento. La recomendación es hacer un primer control a las dos semanas de iniciado el manejo; luego, a los dos meses, es decir, al finalizar la fase intensiva; más tarde, cada dos meses hasta completar el tratamiento (2). Es importante en el control de los dos meses iniciales valorar síntomas, adherencia al tratamiento, efectos adversos, además de tomar peso y talla y revisar la tarjeta de tratamiento. La dosis de los medicamentos se debe ajustar al peso del niño en cada control. Se debe tomar una muestra de esputo a los dos meses de iniciado el tratamiento a todo niño que haya tenido la prueba positiva en un inicio. En esta consulta se puede considerar como fracaso en el tratamiento si no hay resolución de los síntomas, se continúa con pérdida de peso y si la muestra de esputo es positiva (2). Entre las causas más frecuentes del fracaso del tratamiento se encuentran la falta de adherencia, la presentación de resistencia a la medicación o complicaciones de la TBP.

En enfermería se debe efectuar la consulta inicial y, luego, mensual del paciente para (1):

- La apertura de la ficha individual del tratamiento.
- Evaluar el riesgo de abandono en el tratamiento o factores que limiten la adherencia.
- Concertar la estrategia más adecuada de supervisión del tratamiento directamente observado (TDO): supervisión de persona no familiar del enfermo, llamada telefónica a teléfono fijo, vídeo llamada, visita del personal de salud, asistencia directamente al centro médico, etc.
- Mensualmente evaluar la adherencia al tratamiento y reforzar en el paciente los conocimientos, actitudes y cuidados frente a la enfermedad.

Para lograr una buena adherencia debe impartirse una buena educación a los niños, a los padres, a otros miembros de la familia, a los educadores, a promotores de salud sobre la importancia y el cumplimiento del tratamiento, así como todo lo relacionado con la enfermedad. De esta manera se logrará que colaboren en la administración de los medicamentos y en los controles médicos. El personal de salud debe realizar visitas periódicas do-

miciliarias para constatar la regularidad del tratamiento o en los sitios que se tenga la disponibilidad hacer controles a través de videollamadas, llamadas por teléfono celular o monitorizaciones digitales de la medicación.

Los adolescentes tienen alto riesgo de una pobre adherencia, por lo que se les debe brindar apoyo psicoemocional y vigilancia adecuada de su tratamiento. Igualmente, se los puede involucrar de forma activa en su plan de tratamiento, con asesorías individualizadas, entregando material de apoyo e involucrando al grupo familiar para lograr una buena adherencia al tratamiento.

Otro aspecto importante es velar por el estado nutricional del paciente, puesto que la desnutrición está asociada con un aumento de la mortalidad por TB. Es, pues, necesario asegurar una dieta adecuada sobre la base de los alimentos disponibles y asequibles localmente. Los niños menores de 6 meses que presenten desnutrición o insuficiencia en el crecimiento se deben remitir a un programa de recuperación nutricional.

## **Cómo se debe seguir el manejo en caso de suspensión del tratamiento**

Cuando se está llevando a cabo el manejo de la TB y por diferentes motivos se suspende el tratamiento, debemos tener en cuenta el tiempo de suspensión y la fase del tratamiento en la que se presentó dicha interrupción.

### **Fase intensiva**

1. *Interrupción del tratamiento de menos de 14 días:* se puede continuar el tratamiento hasta completar el número total de dosis, siempre y cuando no se sobrepasen los 3 meses de duración total de la fase intensiva. Si ocurriera lo anterior, debe reiniciarse la fase intensiva desde el comienzo.
2. *Interrupción del tratamiento de más de 14 días de duración:* debe reiniciarse la fase intensiva desde el comienzo.

### **Fase de continuación**

1. Si ha recibido más de 80% de las dosis y la prueba de esputo inicial fue negativa, una terapia adicional puede no ser necesaria.
2. Si ha recibido más del 80% de las dosis y la prueba de esputo inicial fue positiva, continuar la terapia hasta completar el número total de dosis.

3. Si recibió menos del 80% de la dosis y el tiempo de suspensión del tratamiento es menos de 3 meses, debe continuar el tratamiento hasta completar todas las dosis. Si la fase de continuación no puede completarse en un tiempo máximo total de 6 meses, debe reiniciarse el tratamiento completo, esto es, fase intensiva desde el comienzo y seguida de la fase de continuación también desde el comienzo (8).
4. Si recibió menos de 80% de la dosis y el tiempo de suspensión del tratamiento es mayor de 3 meses, debe reiniciarse el tratamiento desde el comienzo, es decir, fase intensiva desde el inicio y luego la fase de continuación como corresponde.

En Estados Unidos y en Europa recomiendan administrar todas las dosis del tratamiento para la fase intensiva en máximo 3 meses y las de la fase de continuación en máximo 6 meses, por lo que un tratamiento con suspensiones en la administración de medicamentos no debería durar más de 9 meses.

## TUBERCULOSIS EN LA MUJER GESTANTE

El embarazo está asociado con un aumento del riesgo de desarrollar TB en mujeres con infección TB previa, particularmente en el último trimestre y en el período posnatal, además, este implica un alto riesgo para el feto y el neonato. La TB materna se incrementó sustancialmente con el inicio de la pandemia de VIH. Alrededor del 2% de las madres embarazadas con VIH positivo son diagnosticadas con TB, siendo la TB la mayor causa de mortalidad en sitios endémicos. En estos lugares, es importante que toda mujer gestante con sospecha de TB se le practique una prueba de VIH (1).

Los riesgos de la TB durante el embarazo son TB congénita, parto prematuro, bajo peso al nacer, transmisión perinatal y posnatal y riesgo hasta seis veces mayor de mortalidad perinatal, además de un incremento de la mortalidad materna (1,9).

Es muy importante conocer si la paciente está embarazada y sus posibles comorbilidades antes de iniciar el tratamiento. Si se va a dar el manejo a una mujer embarazada, se recomienda uno multidisciplinario en el que se incluya la labor del médico obstetra. Si la paciente no está embarazada, se debe aconsejar la necesidad de anticoncepción en mujeres en edad fértil durante el tratamiento anti-TB (1). Una mujer gestante con TB debe ser considerada como de alto riesgo obstétrico.

Con todo, la TB no es contraindicación para la lactancia materna (6); las concentraciones de los medicamentos de primera línea en la leche materna son muy pequeñas y no producen toxicidad en el recién nacido. Se recomienda extraer la leche materna y darla en biberón al bebé en los siguientes casos: a) cuando la madre ha recibido menos de 2 semanas de tratamiento; b) cuando la madre sigue siendo bacilífera a pesar del tratamiento, y c) cuando cepa que produjo la TB es resistente a fármacos de primera línea (10). En estos casos, adicionalmente, la madre debe usar tapabocas y adoptar medidas de bioseguridad.

Los fármacos anti-TB de primera línea pueden ser empleados durante el embarazo debido a su seguridad y la disminución de las principales complicaciones obstétricas, maternas y fetales. Debe llevarse a cabo un estricto control de la función hepática antes y después de iniciado el tratamiento mediante la medición de las transaminasas, por el riesgo de hepatitis en la gestación y el posparto (1).

Las mujeres embarazadas o que amamanten y que estén tomando isoniazida deben recibir piridoxina suplementaria para prevenir neuropatía periférica a dosis de 25 mg/día a 50 mg/día (1).

La mujer embarazada con TBP sensible puede ser tratada con el régimen tradicional, que es el recomendado por la OMS (**Tablas 2 y 4**) (1, 2).

## **TUBERCULOSIS CONGÉNITA Y NEONATAL**

La TB congénita es rara; sin embargo, su frecuencia podría estar en crecimiento. En los neonatos, la TB es muy grave y puede provocar un deterioro rápido con alta mortalidad (11). Durante el embarazo el feto puede estar expuesto a infectarse por TB a través de la vena umbilical y el líquido amniótico, y durante el parto y en el posparto (12, 13).

En el diagnóstico deben tenerse en cuenta los diagnósticos diferenciales, como una sepsis con gérmenes comunes, una infección crónica neonatal con pobre respuesta a la terapia antimicrobiana, las infecciones congénitas o una neumonía atípica.

La tasa de transmisión fetal está entre 0% y 16%. Es muy rara en los casos en los que la madre tiene TB exclusivamente pulmonar, más aún si ha recibido tratamiento correcto antes del parto. Es más frecuente la transmisión en las formas miliares y del tracto genital de la madre. Se considera que la única lesión neonatal patognomónica de TB congénita es la presencia del complejo primario con granuloma caseificante en el hígado (13).

## Criterios diagnósticos

Los criterios diagnósticos utilizados actualmente son los propuestos por Cantwell y colaboradores en 1994, que actualizan los propuestos por Beitzke en 1935. Dichos criterios son los siguientes (13, 14):

1. TBP en el recién nacido confirmada microbiológicamente (PCR o cultivo).
2. Aparición de síntomas en la primera semana de vida.
3. Complejo hepático primario o granulomas caseificantes en el hígado.
4. Infección tuberculosa de la placenta o del tracto genital materno.
5. Exclusión de transmisión posnatal por investigación de contactos, incluyendo personal de salud en contacto con la pareja madre-hijo.

Los recién nacidos de madres con historia de TBP a quienes se les haya descartado enfermedad TB, que hayan sido detectados con TB activa en el momento del parto o con contacto posnatal conocido, asintomáticos y con todas las pruebas de primer nivel negativas, deben recibir profilaxis, preferentemente con 3RH 75/50 mg de dosis fija combinada.

Si el niño no ha estado expuesto al VIH, lo mejor es aplazar la vacunación con BCG hasta que el tratamiento preventivo sea completado (6, 12). El paciente pediátrico, además, debe tomar piridoxina de 5 mg a 10 mg al día durante el tratamiento. Si el niño sigue asintomático después de terminar el tratamiento preventivo, se debe solicitar una prueba de tuberculina (PPD) o un ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA). Si la prueba es negativa o no se dispone de ninguna de ellas y, además, el niño es VIH negativo, debe vacunársele con BCG a dosis normal tras 2 semanas de completar el tratamiento (6). Cuando el tratamiento preventivo es solo con H, este debe durar 6 meses. Algunas guías aconsejan a los 3 meses hacer PPD o IGRA: si el resultado es negativo, se podría suspender el tratamiento y, si es positivo, se deben completar los 6 meses de tratamiento (14). Si la madre está recibiendo el tratamiento correcto con buena adherencia, tiene cultivo de esputo negativo (no es infecciosa), no hay enfermos con TB en el medio familiar y el cribado para infección tuberculosa es negativo para el recién nacido, el tratamiento profiláctico podría considerarse. El niño debe ser seguido regularmente para confirmar que no desarrolla TB (6).

El tratamiento de la TB en el neonato se basa en los mismos parámetros del manejo ya descritos, ajustando las dosis de acuerdo con el peso

del recién nacido (6, 12). Una respuesta favorable a la terapia está indicada por mejoría clínica, aumento del apetito, ganancia de peso y resolución de la imagen radiológica.

## REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 227 de 2020: Por medio de la cual se adoptan los lineamientos técnicos del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis y se dictan otras disposiciones. Diario Oficial 51.233. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-227-de-2020.pdf>
2. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children [Internet]. 2.<sup>a</sup> edición. Ginebra: World Health Organization; 2014 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112360/9789241548748\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112360/9789241548748_eng.pdf)
3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020 [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 2020 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>
4. Chabala C, Turkova A, Thomason MJ, et al. Shorter treatment for minimal tuberculosis (TB) in children (SHINE): a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):237.
5. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 2022 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046832>
6. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis: module 5: management of tuberculosis in children and adolescents [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 2022 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1414333/retrieve>
7. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 2006 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69389/WHO\\_HTM\\_TB\\_2006.371\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69389/WHO_HTM_TB_2006.371_eng.pdf)
8. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update [Internet]. Ginebra: World Health Organization; 2017 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255052/9789241550000-eng.pdf>

9. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(7): e147-e195.
10. Mellado Peña MJ, Santiago García B, Baquero-Artigao F, et al. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. *Anales de Pediatría* [Internet]. 2018;88(1):52.e1-52.e12.
11. Gould JM, Aronoff SC. Tuberculosis and pregnancy—maternal, fetal, and neonatal considerations. *Microbiol Spectr*. 2016;4(6):4.6.23.
12. Getahun H, Sculier D, Sismanidis C, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of tuberculosis in children and mothers: evidence for action for maternal, neonatal, and child health services. *J Infect Dis*. 2012;205 Suppl. 2: S216-27.
13. Baquero-Artigao F, Mellado-Peña MJ, Del-Rosal-Rabes T, et al. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre tuberculosis en la embarazada y el recién nacido (I): epidemiología y diagnóstico. *Tuberculosis congénita. Anales de Pediatría*. 2015;83(4):285. e1-285.e8.
14. Mittal H, Das S, Faridi MM. Management of newborn infant born to mother suffering from tuberculosis: current recommendations & gaps in knowledge. *Indian J Med Res*. 2014;140(1):32-9.



# TUBERCULOSIS FARMACORRESISTENTE EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

# 10

Marcela Calle Páez, MD

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis farmacorresistente (TB FR) constituye un problema de salud pública en el mundo. La OMS estima que, en 2022, 410.000 personas presentaron TB multirresistente o resistente a la rifampicina (TB MDR/RR), de los cuales 3% correspondieron a casos nuevos y 17% a casos previamente tratados (1). Los niños representan una proporción significativa de estos casos, sin embargo, no cuentan con el mismo acceso al diagnóstico y al tratamiento que los adultos. Se estima que de 25.000 a 32.000 niños y adolescentes jóvenes menores de 15 años enferman cada año con TB MDR (2-5). Los resultados del tratamiento en niños menores de 15 años de una revisión sistemática y de un metaanálisis de datos de pacientes individuales mostraron un éxito de tratamiento de 78% en niños tratados para TB MDR (6). También se ha encontrado que, con excepción de medicamentos inyectables, los pacientes pediátricos toleraron bien los medicamentos de segunda línea (7,8). La mayoría de los niños pequeños desarrollan TB FR cuando son infectados por un adulto con cepas resistentes.

En Colombia se registró un aumento del total de casos del país de TB FR en el período comprendido entre 2009 y 2017 (9), luego se observó una reducción con un mayor descenso en 2020, probablemente debido a la pandemia por el SARS-CoV-2, con nuevos aumentos en 2021 y 2022. Los dos tipos de resistencia más frecuentes fueron la TB MDR/RR y la monoresistencia o la polirresistencia a la isoniacida. Al analizar los 55 casos de TB con algún tipo de farmacorresistencia en niños de 0 a 14 años durante el período comprendido entre 2009 y 2019, se observó que el tipo de re-

sistencia más frecuente en ellos, en ese período, fue la monorresistencia o la polirresistencia a la isoniacida, con un 49,1%, seguida de 38,2% de TB MDR/RR, 9,1% con resistencia a otros fármacos, 3,6% de diagnóstico clínico, y ningún caso de TB XDR. En el grupo de 15 a 19 años se analizaron 115 casos notificados entre 2009 y 2019; de ellos 63% de los casos eran TB MDR/RR, 32% tenían mono o polirresistencia a la isoniacida, 0,9% eran casos de TB XDR, y 4% tenían diagnóstico clínico (9).

La mayoría de las recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la TB MDR en niños se han extrapolado de las recomendaciones para adultos; sin embargo, se cuenta con algunas investigaciones específicas efectuadas en la población infantil, que han permitido sustentar las últimas indicaciones. Los niños pequeños requieren enfoques específicos diferentes a los requeridos para niños más grandes. Algunos expertos piensan que niños mayores de 10 años pueden ser manejados como adultos, empleando los mismos métodos diagnósticos y medicamentos, si bien deben tenerse en cuenta las necesidades emocionales de los adolescentes (7, 8).

## DEFINICIONES

- *Pruebas de sensibilidad a los fármacos (PSF)*: pruebas *in vitro* utilizando técnicas genotípicas o moleculares para detectar mutaciones que confieren resistencia o métodos fenotípicos para determinar la susceptibilidad a un medicamento (10).
- *Enfermedad tuberculosa (TB) extensa (o avanzada)*: presencia de enfermedad cavitaria bilateral o daño extenso del parénquima en la radiografía de tórax. En los niños menores de 15 años, la enfermedad avanzada generalmente se define por la presencia de cavitaciones o enfermedad bilateral en la radiografía de tórax (10).
- *Tuberculosis extrapulmonar (TBEP) grave*: presencia de TB miliar o meningitis tuberculosa. En niños y adolescentes jóvenes menores de 15 años, las formas extrapulmonares de la enfermedad distintas de las linfadenopatías (ganglios periféricos o masa mediastínica aislada sin compresión) se consideran graves (10).
- *Caso nuevo*: un episodio de TB registrado recientemente en un paciente que nunca ha recibido tratamiento para la TB o ha tomado medicamentos anti-TB durante menos de un mes (10).

- *Caso previamente tratado*: paciente que ha recibido 1 mes o más de medicamentos anti-TB en el pasado. Los casos tratados previamente pueden haber sido tratados con un régimen de primera línea para la TB sensible a fármacos o con un régimen de segunda línea para las formas resistentes (10).
- *Monorresistencia*: resistencia a solo un medicamento de primera línea (11).
- *Polirresistencia*: resistencia a más de un medicamento anti-TB de primera línea (que no sean isoniacida y rifampicina a la vez) (11).
- *TB MDR*: TB causada por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a isoniacida y rifampicina simultáneamente o combinada con otros fármacos anti-TB (11).
- *TB RR*: TB causada por cepas de *M. tuberculosis* resistentes a rifampicina; incluye cualquier resistencia a la rifampicina detectada utilizando métodos fenotípicos o genotípicos, con o sin resistencia a otros medicamentos anti-TB, es decir, puede ser un caso de monorresistencia, polirresistencia, MDR o XDR (11).
- *TB PreXDR*: TB causada por cepas de *M. tuberculosis* que cumplen la definición de TB MDR/RR y que también son resistentes a cualquier fluoroquinolona (10, 12).
- *TB XDR*: TB causada por cepas de *M. tuberculosis* que cumplen la definición de TB MDR/RR y que son resistentes a cualquier fluoroquinolona y al menos a un medicamento del grupo A (linezolid o bedaquilina) (10, 12).
- *Curación*: persona afectada por TBP con bacteriología confirmada al inicio del tratamiento y que tiene baciloscopia o cultivo negativo en el último mes de tratamiento y al menos en una ocasión anterior por lo menos con un mes de diferencia (11).
- *Tratamiento terminado*: persona afectada por TB que completó el tratamiento sin evidencia de fracaso, pero sin constancia que demuestre que la baciloscopia o el cultivo de esputo del último mes de tratamiento y al menos en una ocasión anterior fueron negativos, ya sea porque las pruebas no se hicieron o porque los resultados no están disponibles (11).
- *Tratamiento exitoso*: la suma de curados y tratamientos terminados (11).
- *Pérdida de seguimiento*: persona afectada por TB que no inició tratamiento o interrumpió el tratamiento durante 1 mes o más (11).

- *Fracaso*: persona afectada por TB cuya baciloscopia o cultivo de esputo es positivo en el cuarto mes del tratamiento (11).
- *Recaída*: persona que ha sido previamente tratada por TB, fue declarada como curada o con tratamiento terminado al final de su último ciclo de tratamiento y ahora se le diagnostica con un episodio recurrente de TB (11).

## DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS FARMACORRESISTENTE EN NIÑOS

La presentación clínica de la TB FR en un niño o un adolescente es similar a la de otras formas de TB (10). El diagnóstico de TB FR en niños se realiza teniendo en cuenta, además de los hallazgos clínicos y radiológicos, los factores de riesgo para TB FR (10) e, idealmente, las pruebas genotípicas o fenotípicas que comprueben la farmacorresistencia. Se debe sospechar TB FR en un niño o adolescente cuando:

- Haya estado en contacto con una persona con TB FR confirmada.
- Haya estado en contacto con paciente que murió estando en tratamiento para TB o que tuvo un fracaso del tratamiento.
- Padezca una TB que no responde al tratamiento de primera línea después de 2 a 3 meses a pesar de la buena adherencia (y no se considera probable que tenga un síndrome inflamatorio de reconstitución inmune o sea en un niño o adolescente que vive con el VIH y recibe TAR).
- Haya sido previamente tratado por TB (especialmente en los últimos 12 meses) y presente recurrencia de la enfermedad (ya sea una verdadera recaída o una reinfección) (10).

La investigación y la detección de contactos en niños y adolescentes de casos fuente infecciosos de TB MDR/RR son esenciales para el diagnóstico rápido de niños con enfermedad de TB MDR/RR y para el inicio oportuno del tratamiento (10, 13).

Si hay contacto conocido con una persona con TB FR, es importante obtener el patrón de resistencia del caso fuente más probable para guiar el tratamiento. Hay más de 80% de concordancia entre los patrones de la PSF en niños con TB y el caso fuente probable (10, 14). Si no se puede obtener esta información, se debe iniciar el tratamiento según el patrón de susceptibilidad más probable.

Siempre debe intentarse la confirmación bacteriológica, aunque en muchas oportunidades no es posible debido a una enfermedad paucibacilar o a una enfermedad extrapulmonar. Los resultados bacteriológicos muchas veces son negativos. La confirmación de la TB mejora la precisión diagnóstica, aumenta la conciencia y la competencia del médico y apoya la detección de la TB MDR/RR. A menudo el diagnóstico se basará en la presencia de factores clínicos (especialmente la presencia de signos y síntomas), la determinación de exposición a un caso de TB FR y la radiografía de tórax (10).

La recolección de especímenes respiratorios de calidad puede ser difícil en los niños pequeños, pero los niños mayores de 5 años generalmente pueden proporcionar esputo para la confirmación bacteriológica y PSF (7,8,10). En niños pequeños, los especímenes recomendados en la actualidad son esputo inducido, aspirado gástrico, aspirado con lavado gástrico, aspirado nasofaríngeo y recolección de heces. En un documento del año 2021, la OMS hace referencia del procesamiento de muestras de materia fecal por técnicas de PCR, ya que es un método no invasivo y permite la realización de pruebas bacteriológicas. Actualmente se trabaja en el país en los protocolos para su aplicación. La elección del espécimen depende de la aceptabilidad del niño y del cuidador y de la posibilidad de implementación en el contexto local. En casos de TBEP, se pueden utilizar otros especímenes (líquido cefalorraquídeo [LCR], líquidos de serosas, materiales obtenidos mediante biopsias o mediante punción aspiración con aguja fina) (10).

La TB MDR/RR confirmada bacteriológicamente se basa en la identificación del *M. tuberculosis* junto con la demostración de al menos resistencia a la rifampicina con una PSF genotípica o fenotípica. El tratamiento de los niños con TB MDR/RR confirmada debe basarse en los resultados demostrados de la PSF (si está disponible) (10).

El tratamiento sin confirmación bacteriológica debe ser considerado y debe basarse en las pruebas de sensibilidad del caso fuente. El inicio temprano de un tratamiento adecuado es esencial para obtener buenos resultados (10).

En caso de presentarse monorresistencia a la isoniacida o a la rifampicina o a los dos medicamentos, se deben practicar PSF de segunda línea. Si se detecta resistencia, se debe enviar el cultivo positivo al Laboratorio Nacional de Referencia del Instituto Nacional de Salud (INS) para vigilancia de la resistencia. En adición a las pruebas fenotípicas, se debe pro-

cesar una prueba molecular para fármacos de segunda línea al inicio del tratamiento (11).

La TB se debe reclasificar según los resultados del perfil de resistencia obtenidos con las pruebas genotípicas o fenotípicas que se practiquen durante el seguimiento del paciente (11).

## Pruebas diagnósticas para la tuberculosis farmacorresistente

En la actualidad existen múltiples pruebas que permiten el diagnóstico de TB FR y pueden realizarse en laboratorios de baja, media y alta complejidad. La realización de varias pruebas en una o más muestras de diferentes especímenes aumenta en forma importante el rendimiento diagnóstico. Entre la gran variedad de pruebas existentes, se cuenta en general con pruebas moleculares y las tradicionales PSF, basadas en cultivos. Las pruebas con sondas en línea (LPA) pueden detectar resistencia a la isoniacida y la rifampicina y, en su segunda versión, identifican la resistencia a los fármacos de segunda línea (quinolonas e inyectables) (10,15). Entre las múltiples pruebas moleculares de diagnóstico rápido se cuenta con:

- *Xpert MTB/RIF* y el *Xpert MTB/RIF ultra*: los cuales han sido aprobados por la OMS y se utilizan ampliamente en el mundo e identifican resistencia a la rifampicina. El *Xpert MTB/RIF ultra* tiene mayor sensibilidad y es el que se realiza en la actualidad.
- *Xpert MTB/XDR*: identifica resistencia a la isoniacida, etionamida, quinolonas e inyectables (10,15).
- *Anyplex™ II MTB/Anyplex™ II MTB MDR*: detecta resistencia a la isoniacida y rifampicina; *Anyplex™ II MTB/XDR*: detecta resistencia a quinolonas e inyectables.
- *Abbott Realtime MTB*, *BD MAX™ MDR-TB*, *MDR/MTB ELITe MGB*, *Cobas MTB/MTB-RIF/INH* y *AccuPower TB TB* y *MDR*: detectan resistencia a la isoniacida y rifampicina.
- *Truenat™ MTB*, *MTB Plus* y *MTB RIF*: identifica resistencia a la rifampicina, pero previamente debe haberse identificado la micobacteria mediante el *Truenat™ MTB/MTB Plus*; también ha sido aprobado por la OMS para practicarlo en muestras de esputo (10,15).
- *Genoscholar PZA TB II Nipro*: detecta resistencia a la pirazinamida.

La secuenciación de nueva generación es un método muy importante para la detección de resistencias, si bien requiere laboratorios de muy alta complejidad.

En relación con pruebas de sensibilidad para nuevos medicamentos, en el INS se practican pruebas para bedaquilina, linezolid, delamanid y clofazimina con base en Bactec MGIT.

## **TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS FARMACORRESISTENTE EN NIÑOS**

Los principios para el tratamiento de la TB MDR en niños son similares a los utilizados en los tratamientos de adultos. La clasificación de todos los casos de TB FR se debe realizar con base en los resultados de las PSF para determinar el esquema adecuado a cada caso. El equipo médico multidisciplinario que se encuentre a cargo de cada paciente, debe realizar su evaluación y presentarlo en el Comité Evaluador Regional de Casos Especiales de Tuberculosis CERCET de la regional correspondiente (11).

### **Tratamiento de casos de tuberculosis resistente a la isoniacida y con sensibilidad confirmada a la rifampicina**

Se presentan las recomendaciones de la OMS y los lineamientos del Ministerio de Salud y Protección Social actualmente vigentes en el país. Algunas de las recomendaciones se transcriben textualmente.

#### ***Recomendaciones de la OMS***

En pacientes con TB resistente a isoniacida y susceptibilidad confirmada a la rifampicina la OMS recomienda el tratamiento con rifampicina, etambutol, pirazinamida y levofloxacina durante un período de 6 meses (6 Lfx, R, E, Z).

En estos pacientes no se recomienda adicionar estreptomina u otros medicamentos inyectables. En la revisión de datos de pacientes individuales que hicieron los realizadores de la Guía de la OMS de 2019, solamente 2% eran niños, por lo cual no fue posible hacer un estimado separado del efecto para pacientes pediátricos. Así, los autores consideran que los componentes del esquema han sido medicinas pediátricas estándar por muchos años, de modo que las recomendaciones de tratamiento para los adultos pueden ser extrapoladas para ser administradas en niños (8).

## Recomendaciones del Ministerio de Salud y Protección Social

El Ministerio de Salud, en los casos de monorresistencia o polirresistencia a la isoniacida y sensibilidad a la rifampicina, da las siguientes recomendaciones (Ver **Tabla 1**) (11).

**Tabla 1.** Recomendaciones para el tratamiento de casos con monorresistencia o polirresistencia a la isoniacida y sensibilidad a la rifampicina

Patrón de resistencia	Régimen sugerido según el momento del diagnóstico del perfil de resistencia			Observaciones
	Durante el 1.º mes de la fase intensiva	Durante el 2.º mes de la fase intensiva	Durante la fase de continuación	
H				Se recomienda utilizar la fluoroquinolona únicamente si se conoce la resistencia a la isoniacida antes de iniciar el tratamiento o si se lleva menos de un mes con los medicamentos de primera línea (RHZE).
H y Z	RHZE + levofloxacina por 6 meses a partir del inicio de fluoroquinolona.	Continuar RHZE hasta completar 6 meses de tratamiento dependiendo de la evolución clínica y bacteriológica.	Si al tercer mes se identifica la resistencia a la isoniacida, se deberá reiniciar el tratamiento con RHZE por 6 a 9 meses, revisando la evolución clínica y bacteriológica.	La inadecuada indicación de la fluoroquinolona pone en riesgo de amplificación y puede generar casos de resistencia más complejos, por tanto, se deberá analizar cada caso de manera individual y con la posible orientación de un CERCET.
H y E				

Adaptada de: Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 227 de 2020: Por medio de la cual se adoptan los lineamientos técnicos del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis y se dictan otras disposiciones (11).

Se recomienda iniciar un esquema con una fluoroquinolona adicionada al tratamiento estándar para TB sensible (RHZE), en casos de resistencia

a la isoniacida y sensibilidad a la rifampicina, si dicha resistencia es identificada (usualmente por una prueba molecular) al inicio del tratamiento o durante el primer mes. El tratamiento con fluoroquinolona debe tener una duración de seis meses. Si bien se recomienda utilizar la levofloxacina, esta debe ser administrada en dosis altas. Igualmente, el Ministerio de Salud presenta las siguientes excepciones para la administración de levofloxacina cuando se presenta resistencia a la isoniacida como se indica a continuación (11) (citado textualmente):

- Cuando no se puede excluir la resistencia a la rifampicina.
- Si se conoce o se sospecha resistencia a la levofloxacina.
- En casos de intolerancia conocida a las fluoroquinolonas.
- Si existe un riesgo conocido o sospechado de intervalo QT prolongado.
- Durante el embarazo y la lactancia.

Se ha indicado que es conveniente mantener la isoniacida en los esquemas de tratamiento, aunque se presente resistencia a ella, recomendación sustentada en algunos estudios además de la facilidad operativa. La presentación recomendada es RHZE en dosis fija combinada, la cual permite mejor adherencia, al disminuir el número de tabletas por toma (11).

En los casos en los que se presente enfermedad cavitaria y en personas sin conversión de la baciloscopia o cultivo, se puede considerar extender el tratamiento más allá de los seis meses (11).

Siempre se debe descartar resistencia a la rifampicina y en lo posible realizar pruebas de resistencia a las fluoroquinolonas y a la pirazinamida, con objeto de descartar resistencias adicionales (11).

Cuando se conoce resistencia a la isoniacida después del primer mes y antes de terminar la fase intensiva, el tratamiento con RHZE se debe continuar hasta completar 6 meses; debe ser administrado diariamente; estas recomendaciones se aplican para niños, niñas, adolescentes y adultos (11).

Se puede adicionar fluoroquinolona cuando se conoce la resistencia a la isoniacida en el segundo mes y el paciente está todavía en la primera fase de tratamiento solo si el paciente presenta enfermedad cavitaria o enfermedad bacilífera. En el caso en el que el paciente se encuentra clínicamente bien con el tratamiento y presente baciloscopia negativa, en casos de conocer la resistencia a partir del segundo mes no se recomienda la adición de la fluoroquinolona en el tratamiento (11, 16).

Se recomienda que se realicen nuevas pruebas de sensibilidad en aquellos pacientes que no presentan una adecuada evolución clínica o bacteriológica, las cuales deben ser, como mínimo, para rifampicina y qui-

nolonas. De esta manera se podrá definir el esquema de tratamiento de acuerdo con el patrón de resistencia (11, 17).

Cuando a partir del tercer mes de tratamiento se identifica resistencia a la isoniacida y sensibilidad a la rifampicina se deben realizar evaluaciones y pruebas para descartar resistencia a la rifampicina. Es necesario efectuar una evaluación clínica, una evaluación radiológica y una bacteriológica que incluya PSF para descartar resistencia a la rifampicina (11).

En todos los pacientes en que se demuestre resistencia a la isoniacida con sensibilidad a la rifampicina, aunque tengan buena evolución clínica, se les debe practicar una prueba molecular a la muestra de esputo del segundo mes. En caso de resultar amplificación de resistencia a la rifampicina se les debe prescribir tratamiento para TB MDR y realizar PSF fenotípicas convencionales (11).

## **Tratamiento para TB MDR/RR**

Se presentan las recomendaciones para el tratamiento de la TB MDR/RR de la OMS y los lineamientos del Ministerio de Salud y Protección Social actualmente vigentes en el país. Algunas de las recomendaciones se transcriben textualmente.

## **Lineamientos de la OMS para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente y resistente a la rifampicina**

### ***Medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente o resistente a la rifampicina según la OMS***

La **Tabla 2** resume los medicamentos de segunda línea de acuerdo con los grupos indicados por la OMS.

### ***Empleo de bedaquilina y delamanid en niños***

En la actualidad la OMS recomienda utilizar tanto la bedaquilina como el Dlm en niños de todas las edades para el tratamiento de la TB MDR y de la TB RR (10).

### ***Principios para el tratamiento de casos de TB MDR/RR en niños (10)***

- El tratamiento debe basarse en PSF del niño o del caso fuente.
- La recomendación consiste en utilizar esquemas totalmente orales y, por lo tanto, evitar medicamentos inyectables de segunda línea (recomendación muy importante, en especial en los más pequeños).

- Las recomendaciones de los esquemas de adultos también se aplican en niños con TB MDR.
- Los esquemas deben consistir en al menos 4 medicamentos (4 o 5) a los que el organismo sea susceptible a lo largo de la duración de la terapia.
- En la actualidad la OMS recomienda la bedaquilina y el Dlm para el tratamiento de niños de todas las edades.
- Siempre que sea posible deben utilizarse formulaciones dispersables para los niños.
- Deben monitorizarse y manejarse los eventos adversos (igual que para adultos).

**Tabla 2.** Medicamentos para el tratamiento de la TB MDR/RR

Grupo	Medicamentos	Abreviaturas
A	Levofloxacina o moxifloxacina Bedaquilina Linezolid	Lfx o Mfx Bdq Lzd
B	Clofazimina Cicloserina o terizidona	Cfz Cs o Trd
C	Etambutol Delamanid Pirazinamida Imipenem-cilastatina o meropenem Amikacina (o estreptomina) <sup>a</sup> Etionamida o protionamida Ácido p-aminosalicílico	E Dlm Z Ipm-Cln o Mpm Am (o S) Eto o Pto PAS

<sup>a</sup>La amikacina y la estreptomina se deben considerar solo en adolescentes mayores de 18 años en casos particulares y solo si los resultados de la prueba de sensibilidad confirman la susceptibilidad y si se puede garantizar una monitorización audiométrica de alta calidad para la pérdida auditiva. La estreptomina se debe considerar solo si no se puede usar amikacina (es decir, si no está disponible o existe resistencia documentada hacia esta) y si los resultados de las PSF confirman la susceptibilidad (es decir, la resistencia a la estreptomina no es detectable con las LPA moleculares de segunda línea y se requiere la PSF fenotípica). Ya no se recomienda el uso de kanamicina y capreomicina en los regímenes de TB MDR.

Adaptada de: Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 227 de 2020: Por medio de la cual se adoptan los lineamientos técnicos del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis y se dictan otras disposiciones (11); World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019 (18).

## Esquemas de tratamiento de la tuberculosis multifarmacorresistente y de la tuberculosis resistente a rifampicina en niños y adolescentes

Para el tratamiento de la TB MDR/RR se han descrito principalmente dos tipos de esquemas: cortos estandarizados y esquemas largos individualizados compuestos por los medicamentos de los grupos A, B y C. Las pautas actuales de la OMS recomiendan priorizar los esquemas cortos (10). En 2022 dicha organización publicó esquemas individualizados para niños y adolescentes de todas las edades, tomando en consideración la resistencia a las fluoroquinolonas y a otros medicamentos y la elegibilidad para un esquema corto (10). Estos esquemas se presentan más adelante. El esquema seleccionado debe adaptarse a cada caso, así como debe ser evaluado y controlado por un profesional médico experto en TB o especializado en neumología pediátrica o infectología pediátrica. Por último, el paciente debe ser presentado y recibir seguimiento en el CERCET (11).

La elección de un esquema adecuado para niños con TB MDR/RR debe basarse en el análisis clínico y en la preferencia del paciente teniendo en cuenta (10):

- La historia de tratamiento (del niño y del caso fuente).
- El tipo de resistencia (de acuerdo a las PSF).
- La gravedad de la enfermedad (grave frente a no grave).
- La localización de la enfermedad (TB pulmonar [TBP], ósea o del sistema nervioso central [SNC]).
- La condición del VIH.
- El riesgo de efectos adversos.
- La disponibilidad de los medicamentos.

### **Definición de enfermedad tuberculosa en relación con la gravedad**

- *TBP*: En menores de 15 años la TBP grave se define por la presencia de cavidades o una enfermedad parenquimatosa pulmonar bilateral en la radiografía de tórax (10).
- *TBEP grave*: en niños y adolescentes jóvenes menores de 15 años se consideran graves la TB miliar, la meningitis tuberculosa y, en general, las formas extrapulmonares distintas a las adenopatías (ganglios periféricos o masas mediastínicas aisladas sin comprensión) (10).

Otras condiciones útiles para determinar la cantidad de medicamentos o la duración del tratamiento son la presencia de desnutrición aguda grave e inmunosupresión avanzada (10).

## Esquema corto de tratamiento para tuberculosis multirresistente y resistente a la rifampicina totalmente oral y que contiene bedaquilina

La OMS recomienda un régimen corto que contenga bedaquilina, totalmente oral, de 9 a 12 meses de duración en pacientes con TB MDR o con TB RR confirmada que no hayan estado expuestos al tratamiento con medicamentos anti-TB de segunda línea utilizados en este régimen durante más de 1 mes, y en los que se ha excluido la resistencia a las fluoroquinolonas (10, 19).

En este esquema, se utiliza la bedaquilina (durante 6 meses) en combinación con levofloxacina, clofazimina, pirazinamida, etambutol, isoniazida (en dosis altas) y etionamida durante 4 meses (con la posibilidad de extenderlo a 6 meses si el paciente permanece con baciloscopia positiva al final de los 4 meses), seguido de 5 meses de tratamiento con levofloxacina, clofazimina, pirazinamida y E (10, 19). La implementación de este esquema requiere acceso a PSF rápidas contra fluoroquinolonas.

Este esquema corto estandarizado totalmente oral que contiene bedaquilina se puede resumir así (10):

4-6 Bdq<sub>(6)</sub>-Lfx-Cfz-Z-E-H<sup>h</sup>-Eto / 5 Lfx-Cfz-Z-E

El régimen, además, se puede utilizar en niños de todas las edades bajo condiciones programáticas. Los criterios de elegibilidad para niños con TB RR/MDR confirmada son los mismos que para adolescentes y adultos (10):

- No tener resistencia a las fluoroquinolonas.
- No haber recibido durante más de 1 mes medicamentos de segunda línea utilizados en este esquema (a menos que se haya confirmado la susceptibilidad a estos medicamentos).
- No tener ninguna forma grave de TBEP (aparte de la linfadenopatía periférica).
- No tener TBP extensa (presencia de cavidades o enfermedad bilateral en la radiografía de tórax).

## Esquemas largos de tratamiento para tuberculosis farmacorresistente y resistente a la rifampicina totalmente orales y que contienen bedaquilina

El esquema largo totalmente oral estaría indicado en (10):

- Pacientes con TB MDR/RR que han recibido un tratamiento con medicamentos de segunda línea para la TB durante más de 1 mes (incluida la bedaquilina).

- Pacientes en los que no se ha excluido la resistencia a las fluoroquinolonas.
- Pacientes con TBP extensa o TBEP grave.
- Pacientes sin confirmación bacteriológica (p. ej.: con un diagnóstico clínico).

Este esquema combina entre 4 y 5 medicamentos de los anotados en la **Tabla 2**, entre los cuales se deberán priorizar los 3 del grupo A. Si solo pueden ser utilizados 1 o 2 medicamentos del grupo A, se deben incluir 2 del grupo B. Si no se logran completar 4 medicamentos con los de los grupos A y B, deben agregarse del grupo C (10).

Para los nuevos esquemas se deben priorizar los medicamentos de administración oral e, igualmente, se deben tener en cuenta los medicamentos que fueron utilizados previamente en la persona afectada, el perfil de resistencia del lugar de procedencia y de residencia de la persona, los resultados de las PSF y las comorbilidades. Las dosis de los medicamentos de segunda línea se presentan en la **Tabla 3**.

Se recomienda que los esquemas de tratamiento sean 100% orales. La duración estándar recomendada de tratamiento con bedaquilina es de 6 meses. La extensión de bedaquilina más allá de 6 meses puede ser considerada en algunos niños sin otras opciones (por ejemplo, niños con resistencia a las quinolonas o intolerancia al linezolid) presentando el caso en el CERCET (11). El linezolid se ha asociado con toxicidad hematológica dependiendo de su dosis y duración. La duración recomendada del DLM es de 6 meses.

Ventajas de estos esquemas (11):

- Menor número de medicamentos (4 o 5 en lugar de los 7 del esquema estandarizado), todos probablemente efectivos, priorizando los medicamentos del grupo A.
- En niños con TB MDR/RR no grave pueden ser tratados durante 6 a 9 meses (8).
- Esquemas más largos. Hasta 18 meses solo dependiendo de la extensión de la resistencia (p. ej.: XDR), la gravedad y el sitio de la enfermedad (p. ej.: TB meníngea o espinal).
- Se deben emplear los medicamentos de los grupos A, B y C de la OMS para TB MDR/RR al elegir los mejores medicamentos disponibles a los que la cepa de *M. tuberculosis* del niño (o del caso fuente) sea susceptible o probablemente lo sea.
- En la fase de continuación deben incluirse por lo menos 3 medicamentos efectivos.

**Tabla 3.** Dosis de medicamentos de segunda línea para tratamiento de tuberculosis multirresistente en menores de 46 kg

Grupo	Medicamento	Dosis diaria (siempre que no se mencione algo distinto) (mg/kg)	Presentación	Observaciones
<b>A</b>	Levofloxacin	15-20	TD: 100 mg T: 250 mg	
	Moxifloxacin	10-15	TD: 100 mg T: 400 mg	
	Bedaquilina	*	TD: 20 mg T: 100 mg	Dosis diaria de carga por las 2 primeras semanas; luego, una dosis de mantenimiento 3 veces por semana.
	Linezolid	15 en 1-15 kg o 12 en >15 kg	Susp.: 20 mg/mL TD: 150 mg T: 600 mg	Excelente penetración en el LCR. Altamente recomendado en meningitis en la TB MDR.
<b>B</b>	Clofazimina	2-5 (cuando se dosifica a diario)	Cap. o T: 50 mg Cap. o T: 100 mg	Para niños <24 kg se prefieren tableta de 50 mg.
	Cicloserina o Terrizidona	15-20 en 7 a <30 kg 10-15 en ≥30 kg	Minicap.: 125 mg Cap.: 250 mg	En niños de 3-7 kg, la dosis es más baja que la recomendada anteriormente dada por observaciones farmacocinéticas nuevas.

**Tabla 3.** Dosis de medicamentos de segunda línea para tratamiento de tuberculosis multirresistente en menores de 46 kg (continuación)

Grupo	Medicamento	Dosis diaria (siempre que no se mencione algo distinto) [mg/kg]	Presentación	Observaciones
	Etambutol	15-20	TD: 100 mg T: 400 mg	
	Delamanid	**	TD 25 mg T 50 mg	
	Pirazinamida	30-40	TD: 150 mg T: 400 mg T: 500 mg	
	Imipenem-clastatina	-	500 mg + 500 mg polvo para inyección vial (10 mL).	No usado en <15 años. Preferible usar meropenem.
<b>C</b>	Meropenem	20-40 IV cada 8 horas	1g de polvo para inyección vial (20 mL)	Solo para ser utilizado con ácido clavulánico.
	Amikacina	-	500 mg/2 mL vial	No recomendado por la OMS en niños y adolescentes <18 años, pero sí se usa como terapia de rescate. Calcular según la dilución utilizada.
	Estreptomina	-	1 g vial	No recomendado por la OMS en niños y adolescentes <18 años, pero sí se usa como terapia de rescate. Calcular según la dilución utilizada.
	Etionamida o protoniamida	15-20	TD: 125 mg T: 250 mg	En caso de intolerancia, se puede administrar la misma dosis diaria total en 2 dosis divididas o por separado de otros medicamentos anti-TB de segunda línea (opinión de experto).
	Ac p-aminosalicílico	200-300 dividido en dos dosis	Sobre de 4 g	La dosis completa se puede administrar una vez al día por la noche si se tolera (opinión de experto).

**Tabla 3.** Dosis de medicamentos de segunda línea para tratamiento de tuberculosis multirresistente en menores de 46 kg (continuación)

Grupo	Medicamento	Dosis diaria (siempre que no se mencione algo distinto) (mg/kg)	Presentación	Observaciones
Otros	Isoniacida	15-20 (dosis altas)	TD: 100 mg	La tableta de isoniacida de 300 mg se puede usar en pacientes $\geq 16$ kg. La piridoxina siempre se administra con dosis altas de isoniacida en niños (1-2 mg/kg).
	Ácido clavulánico (como amoxicilina/clavulanato)	-	62,5 mg de ácido clavulánico como amoxicilina/clavulanato 250 mg/62,5 polvo para solución oral, 5 mL	Solo para ser utilizado con carbapenémicos. Para niños y adolescentes que pesan $\geq 30$ kg, se puede usar la tableta de 500 mg/125 mg de amoxicilina/clavulanato

cap.: cápsula; minicap.: minicápsula; susp.: suspensión; T: tableta; TD: tableta dispersable. Nota: dosis aprobadas por OMS para menores de 46 kg.

Para dosificación según bandas de peso, revisar referencia (10).

\*Dosis de bedaquilina para niños (8):

- Menores de 3 meses: 30 mg/día por 14 días, seguido de 10 mg 3 v/s con independencia del peso.
- Niños de 3 a 6 meses: 60 mg/día por 14 días, seguido de 20 mg 3 v/s con independencia del peso.
- Niños mayores de 6 meses: dosificación por peso.
  - 3 kg a 6,99 kg: 60 mg diarios por 14 días, seguidos de 20 mg por 3 veces a la semana.
  - 7 kg a 9,99 kg: 80 mg diarios por 14 días, seguidos de 40 mg por 3 veces a la semana.
  - 10 kg a 15,99 kg: 120 mg diarios por 14 días, seguidos de 60 mg por 3 veces a la semana.
  - 16 kg a 29,99 kg: 200 mg diarios por 14 días, seguidos de 100 mg por 3 veces a la semana.
  - $>30$  kg: 400 mg diarios por 14 días, seguidos de 200 mg 3 veces a la semana.

\*\*Dosis de DLM para niños (8):

- Menores de 3 meses: 25 mg diarios, con independencia del peso.
- Mayores de 3 meses: la dosificación por peso.
  - 3 kg a 4,99 kg: 25 mg diarios en una sola dosis.
  - 5 kg a 15,99 kg: 25 mg por 2 veces al día.
  - 16 kg a 29,99 kg: 50 mg en la mañana y 25 mg en la noche.
  - 30 kg a 49,99 kg: 50 mg por 2 veces al día.
  - $>50$  kg: 100 mg por 2 veces al día.

Adaptada de: World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis: module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022 (10).

## Esquemas individualizados de tratamiento para la tuberculosis multirresistente y resistente a la rifampicina indicados por la OMS para niños

La **Tabla 4** resume los posibles esquemas individualizados de tratamiento para la TB MDR/RR para niños y adolescentes de todas las edades basados en los principios descritos anteriormente y teniendo en cuenta la resistencia a las fluoroquinolonas y a otros medicamentos y la elegibilidad para esquemas cortos (10).

**Tabla 4.** Posibles esquemas individualizados de tratamiento de la TB multirresistente y resistente a la rifampicina para niños de todas las edades y adolescentes, según la resistencia a las fluoroquinolonas

Susceptibilidad a las fluoroquinolonas	Esquema <sup>a</sup>	Medicamentos adicionales
Sensible a las fluoroquinolonas	Bdq-Lfx-Lzd-Cfz (Cs)	Cs, Dlm, PAS, Eto <sup>b,c</sup> (E,Z) <sup>d</sup>
Resistente a las fluoroquinolonas	Bdq-Lzd-Cfz-Cs (Dlm) <sup>e</sup>	Dlm <sup>e</sup> , PAS, Eto <sup>b,c</sup> (E, Z) <sup>d</sup>
Resistente a fluoroquinolonas y resistente a bedaquilina (±clofazimina)	Lzd-Cs-Dlm <sup>e</sup> -E-Z <sup>d</sup>	Mpm/Clav, Eto <sup>b,c</sup> PAS <sup>c</sup>

Bdq: bedaquilina; Cfz: clofazimina; Cs: cicloserina; Dlm: delamanid; E: etambutol; Eto: etionamida; Fq: fluoroquinolona; Lfx: levofloxacina; Lzd: linezolid; Mpm/Clav: meropenem-clavulanato; PAS: ácido P-aminosalicílico; Z: pirazinamida.

<sup>a</sup>Los medicamentos entre paréntesis en esta columna son sugerencias para un quinto medicamento cuando hay una enfermedad grave.

<sup>b</sup>Usar etionamida solo si el niño o el caso fuente no tienen una mutación inhA conocida o sospechada.

<sup>c</sup>El ácido p-aminosalicílico y la etionamida mostraron efectividad solo en regímenes sin bedaquilina, linezolid, clofazimina o delamanid, y se proponen solo cuando no son posibles otras opciones para componer un régimen.

<sup>d</sup>Se debe considerar etambutol y pirazinamida si existe evidencia de susceptibilidad y no se puede componer un régimen con suficientes medicamentos.

<sup>e</sup>Cuando se administran delamanid y cicloserina al mismo tiempo, es importante controlar los efectos secundarios neuropsiquiátricos.

Adaptada de: World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis: module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022 (10).

### Esquema BPaLM y variación del esquema corto OMS (20)

- Esquema de 6 meses de BPaLM compuesto de bedaquilina, pretomanid, linezolid (600 mg) y moxifloxacina, el cual puede ser empleado pro-

gramáticamente en pacientes de 14 años o más con TB MDR/RR durante 6 meses que no hayan recibido previamente esos medicamentos.

- Esquema de 9 meses totalmente oral que contiene bedaquilina para adultos y niños con TB MDR y TB RR: 2 meses de linezolid como alternativa a 4 meses de etionamida.

**4-6 Bdq<sub>[6]</sub>-Lfx[Mfx]-Lzd<sub>[2]</sub>-E-Z-H<sup>h</sup>-Cfz / 5 Lfx[Mfx]-Cfz-Z-E**

### **Esquema para la tuberculosis multirresistente con resistencia adicional a las fluoroquinolonas para adolescentes de 14 años o más (esquema BPaL)**

La OMS ha aprobado un esquema compuesto de bedaquilina, pretomanid y linezolid (BPaL) con una duración entre 6 y 9 meses. Este puede utilizarse en adolescentes de 14 años o mayores con TB MDR y resistencia adicional a las quinolonas, en condiciones de investigación operativa y que no hayan tenido exposición previa a bedaquilina y linezolid o hayan estado expuestos por no más de 2 semanas (10,19).

Los criterios de elegibilidad para el tratamiento con el régimen BPaL son todos los siguientes (10):

- TBP bacteriológicamente confirmada y resistencia confirmada por laboratorio a rifampicina y fluoroquinolonas con o sin resistencia a los agentes inyectables.
- Edad de al menos 14 años en el momento de la inscripción.
- Peso de 35 kg o más.
- Consentimiento informado para inscribirse en el proyecto de investigación operativa y cumplir con el programa de seguimiento (del padre o tutor legal del niño).
- Para las adolescentes, ausencia de embarazo o lactancia y voluntad de usar métodos anticonceptivos efectivos.
- Sin alergia conocida a ningún medicamento componente de BPaL.
- Sin evidencia en los resultados de la PSF de resistencia a cualquiera de los medicamentos componentes o sin exposición previa a cualquiera de estos durante 2 semanas o más.
- Sin TBEP, incluida meningitis, otra TB del SNC u osteomielitis tuberculosa.

## Observaciones sobre situaciones especiales

### ***Tuberculosis meníngea y osteoarticular***

Para niños y adolescentes con formas graves extrapulmonares de TB MDR/RR se recomiendan los esquemas largos. En casos de meningitis por TB MDR y TB RR, además de los principios descritos, el tratamiento debe guiarse por la capacidad de los medicamentos de cruzar la barrera hematoencefálica (10):

- *Medicamentos de segunda línea con buena penetración al LCR:* levofloxacina, moxifloxacina, linezolid, cicloserina, etionamida, meropenem y pirazinamida.
- *Mala penetración, excepto en presencia de inflamación meníngea:* isoniazida, ácido p-aminosalicílico, amikacina.
- *Mala penetración:* etambutol.
- *Datos limitados disponibles:* bedaquilina, delamanid, clofazimina.

Los esquemas deben contener idealmente tres medicamentos con buena penetración al LCR. Se deben adicionar otros medicamentos según las recomendaciones anteriores. El linezolid siempre debe estar incluido, dada su buena penetración (10).

La mayoría de las otras formas de TBEP se tratan con esquemas largos. Se recomienda que la TB MDR/RR osteoarticular debe tratarse durante al menos 18 meses debido al desconocimiento de la penetración ósea de los medicamentos y porque se considera una forma grave (10).

### ***Coinfección de tuberculosis MDR/RR y VIH***

El enfoque para elegir un esquema de tratamiento para TB MDR/RR es el mismo independientemente del estado serológico del VIH; sin embargo, se deben evitar posibles interacciones farmacológicas. La interacción farmacológica más importante con el TAR es la que ocurre con la bedaquilina. Según la OMS (10), los esquemas de TAR que incluyen inhibidores de la integrasa como dolutegravir son la mejor opción para los niños que viven con el VIH que reciben bedaquilina. Los esquemas de TAR que contienen efavirenz deben evitarse en niños y adolescentes mientras toman bedaquilina, ya que el efavirenz reduce sustancialmente las concentraciones de bedaquilina. Otras observaciones para los niños que viven con el VIH y están recibiendo TAR son (10):

- *Lopinavir y ritonavir (LPV-RTV)*: el tratamiento conjunto con LPV-RTV puede tener como resultado unas exposiciones elevadas a bedaquilina, pero la experiencia no ha demostrado que esto tenga como resultado un aumento de los efectos adversos, por lo que esto puede considerarse con un control cuidadoso.
- *Nevirapina (NVP)*: la eficacia reducida de los regímenes que contienen NVP significa que esta no es una opción ideal cuando hay otras opciones disponibles y, como se indicó antes, la sustitución con efavirenz (EFV) no es una opción.
- *Esquema de triple inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido*: no se recomienda de forma rutinaria si existen otras opciones, sobre todo en los casos en que la carga viral es alta, ya que este régimen tiene una potencia reducida.

## Lineamientos del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente y resistente a la rifampicina

A continuación, se presentan los esquemas normados en el país por la Resolución 227 de 2020, los cuales están vigentes; fueron publicados antes de las últimas recomendaciones de la OMS, en especial antes de la publicación de la guía infantil, publicada en 2022; debe aclararse que en ese momento no había sido aprobada la bedaquilina para menores de 6 años ni el delamanid para menores de 3 años. Estas recomendaciones están pendientes de ser actualizadas. También es muy importante poder contar con esquemas cortos totalmente orales con 4-5 medicamentos.

*Nota: no se presentan los esquemas cortos normados en el país debido a que incluyen medicamentos inyectables que no deben usarse en niños y porque en la actualidad existen mejores fármacos. Está pendiente actualizar la norma.*

Esquema terapéutico largo para la TB MDR/RR para adultos y niños mayores de 6 años (11):

**6 meses de Lfx-Lzd-Bdq-Cfz / 12 a 14 meses de Lfx-Lzd-Cfz**

Esquema largo para TB MDR/RR para niños menores de 6 años en 2020 (11):

**6 meses de Lfx-Lzd-Cfz-Cs / 12 a 14 meses de Lfx-Lzd-Cfz**

Se recomienda que las presentaciones de los medicamentos para niños sean dispersables. Las recomendaciones de los esquemas largos en niños pueden ser construidos a partir de la extrapolación de las recomendaciones de tratamiento en adultos. Sin embargo, cada caso debe ser evaluado con sus particularidades y debe ser presentado en un CERCET; teniendo en cuenta que la experiencia de casos de TB FR en niños es baja y que existen limitaciones por edad y toxicidad (11).

Otras recomendaciones para pacientes con TB MDR/RR del Ministerio Nacional de Salud y protección Social son (11) (cita textual):

- Se deben preferir esquemas estandarizados; sin embargo, siempre se deberán analizar los casos de forma individual para los ajustes de tratamiento a los que haya lugar.
- Se debe adaptar el esquema terapéutico a cada caso procurando que el seguimiento lo haga un profesional de la medicina experto en TB o especializado, y presentar el caso en un CERCET.
- La evaluación clínica y microbiológica con baciloscopia y cultivo en medio líquido debe realizarse cada mes hasta la conversión bacteriológica y se debe continuar cada dos meses hasta finalizar el tratamiento con baciloscopia y cultivo líquido, con el fin de evaluar la reversión bacteriológica.
- La evolución clínica y los efectos secundarios de los medicamentos deben vigilarse en los niños, ajustándolos cuando los niños ganen peso.
- Solicitar las PSF de segunda línea cuando se detecte TB MDR o TB RR. Se deben tener en cuenta las características técnicas de las pruebas para realizar una interpretación adecuada.
- Antes de iniciar esquemas de tratamiento de segunda línea, se deben practicar pruebas de sensibilidad genotípicas para quinolonas. Si la cepa es sensible a los fármacos de segunda línea o el resultado no es interpretable, se deben realizar, a partir del cultivo, lo más rápido posible, pruebas de sensibilidad a las quinolonas.

*Nota: Colombia se encuentra participando con otros países en una investigación de tratamiento de TB MDR (estudio ShORRT) en adultos, con esquemas cortos (entre 6 y 9 meses), donde se utilizan 4 a 5 medicamentos donde priorizan los de los grupos A y B (Lzd, Bdq, Lfx, Cfz). Tienen la ventaja de emplear menor número de medicamentos y tiempos más cortos, esquemas que probablemente sean de gran utilidad para los niños. Sin embargo, falta completar los resultados de esta investigación y el análisis de su aplicabilidad en los menores.*

## Esquema para la tuberculosis multirresistente con resistencia adicional a las fluoroquinolonas vigente en Colombia (Resolución 227 de 2020)

El Ministerio de Salud de Colombia adaptó en 2020 el siguiente esquema para el tratamiento de casos de TB resistente a cualquier fluoroquinolona o a un medicamento inyectable de segunda línea y casos de TB XDR. El esquema aún se encuentra vigente en el país (11):

### 6 meses de Lzd-Bdq-Cfz-Cs / 12 meses de Lzd-Cfz-Cs

No obstante, se debe evaluar cada caso en el CERCET para una mejor individualización de casos según cada situación (11).

El tratamiento debe durar como mínimo 12 meses después de la conversión del cultivo. Si al finalizar el sexto mes de tratamiento, la baciloscopia y el cultivo continúan resultando positivos, se debe considerar fracaso del esquema, proceder a reevaluación y someter a esquema individualizado (11).

Otras recomendaciones para pacientes con resistencia extendida a fluoroquinolonas (11):

- Todos estos casos deben ser presentados en un CERCET. El esquema de tratamiento debe ser definido en un tiempo no mayor a 15 días por el equipo médico tratante y de la EAPB.
- Se debe realizar un estudio riguroso de contactos.

## EFFECTOS ADVERSOS DE LOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA LA TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE Y RESISTENTE A LA RIFAMPICINA

El control de seguridad de los medicamentos debe guiarse por los efectos adversos de cada uno de ellos. A continuación, se muestran los efectos adversos más comunes de los medicamentos empleados para el tratamiento de la TB MDR/RR (10).

- *Levofloxacin*a: alteración del sueño, trastorno gastrointestinal, artralgia o artritis, cefalea y presión intracraneal elevada.
- *Moxifloxacin*a: igual que para levofloxacin y prolongación del intervalo QT.
- *Bedaquilina*: cefalea, náuseas, disfunción hepática, prolongación del intervalo QT y artralgia.

- *Linezolid*: toxicidad de la médula ósea (anemia, trombocitopenia o neutropenia), neuropatía periférica y neuritis óptica.
- *Clofazimina*: decoloración de la piel, ictiosis, prolongación del intervalo QT y dolor abdominal.
- *Cicloserina o terizidona*: efectos adversos neurológicos y psicológicos, y depresión grave e ideas suicidas en adolescentes.
- *Etambutol*: neuritis óptica.
- *Delamanid*: náuseas y vómitos, mareo, parestesia, ansiedad, prolongación del intervalo QT, alucinaciones y terrores nocturnos.
- *Pirazinamida*: artralgia o artritis (especialmente junto con el uso de fluoroquinolonas), toxicidad hepática y erupciones en la piel.
- *Meropenem*: reacciones de hipersensibilidad, convulsiones, náuseas y vómitos, diarrea y disfunción hepática y renal.
- *Amikacina o estreptomycin*: ototoxicidad (irreversible) y nefrotoxicidad.
- *Etionamida o protionamida*: intolerancia gastrointestinal, sabor metálico, hipotiroidismo.
- *Ácido p-aminosalicílico*: intolerancia gastrointestinal, hipotiroidismo, toxicidad hepática.
- *Isoniacida dosis altas*: toxicidad hepática y neuropatía periférica.
- *Amoxicilina-clavulanato*: intolerancia gastrointestinal, reacciones de hipersensibilidad, convulsiones y disfunción hepática y renal.
- *Pretomanid*: neuropatía periférica, acné, anemia, náuseas y vómitos, cefalea, disfunción hepática, exantema, prurito e intolerancia gastrointestinal.

Los pacientes que reciben alguna combinación de medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT deben tener un control electrocardiográfico periódico. Idealmente en niños se debe practicar un electrocardiograma al inicio, tras la segunda y cuarta semana y, luego, cada 4 semanas durante el tratamiento, así como cada vez que esté indicado clínicamente. El manejo de QT corregido por la fórmula de Fridericia (QTcF) prolongado en niños debe seguir los mismos pasos que en adultos con evaluación de síntomas y la repetición de los electrocardiogramas. El QTcF por encima de 450 ms se considera prolongado. En caso de QTcF por encima de 500 ms, el riesgo de una arritmia es elevado y potencialmente mortal, por lo que en este punto es necesario suspender la medicación (10, 19).

También podrán evaluarse y reponerse los electrolitos si es lo adecuado. Lo mismo ocurre con la evaluación nutricional, el estudio de funciones tiroideas (etionamida y ácido p-aminosalicílico) y la revisión de efectos de otros medicamentos.

En personas tratadas con linezolid se observa con frecuencia toxicidad de la médula ósea (anemia, trombocitopenia o neutropenia). En un pequeño estudio en niños de 10 a 17 años tratados con linezolid se observó anemia en 59% (21). Idealmente, se debe llevar a cabo un hemograma completo con un diferencial antes de comenzar el tratamiento, luego cada 2 semanas durante los primeros 2 meses y luego cada 4 semanas mientras dure la administración de linezolid (10). También deben revisarse otros efectos del linezolid, como son la neuropatía periférica y la neuritis óptica.

Es importante evaluar efectos neuropsiquiátricos en niños que reciben delamanid y cicloserina (10). Se debe monitorizar el hipotiroidismo en niños que reciben etionamida, protionamida y ácido p-aminosalicílico. Los controles de laboratorio deben hacerse cada dos meses. Finalmente, deben también realizarse mediciones de la hepatotoxicidad al inicio, luego cada 4 semanas durante los primeros seis meses, luego cada 8 semanas y, además, cuando estas estén clínicamente indicadas.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Dodd PJ, Sismanidis C, Seddon JA. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(10):1193-201.
3. Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, et al. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. *Lancet.* 2014;383(9928):1572-9.
4. Jenkins HE, Yuen CM. The burden of multidrug-resistant tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018;22(5):3-6.
5. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
6. Harausz EP, Garcia-Prats AJ, Law S, et al. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med.* 2018;15(7):e1002591.

7. The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis. Management of Drug-Resistant Tuberculosis in Children: A Field Guide. 4.<sup>a</sup> edición. Boston, Massachusetts: The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis; 2018.
8. The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis. Management of Drug-Resistant Tuberculosis in Children: A Field Guide. 5.<sup>a</sup> edición. Boston, Massachusetts: The Sentinel Project for Pediatric Drug-Resistant Tuberculosis; 2021.
9. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis. Comportamiento de la Tuberculosis y avances en la implementación del Plan Estratégico hacia el fin de la tuberculosis en Colombia 2016-2025. Bogotá, 31 de julio de 2020. [Documento oficial sin edición].
10. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis: module 5: management of tuberculosis in children and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
11. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 227 de 2020: Por medio de la cual se adoptan los lineamientos técnicos del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis y se dictan otras disposiciones. Diario Oficial 51.233. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-227-de-2020.pdf>
12. World Health Organization. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2021.
13. Shah NS, Yuen CM, Heo M, et al. Yield of contact investigations in households of patients with drug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):381-91.
14. Chiang SS, Brooks MB, Jenkins HE, et al. Concordance of Drug-resistance Profiles Between Persons With Drug-resistant Tuberculosis and Their Household Contacts: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2021;73(2):250-63.
15. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis: module 3: diagnosis: rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021.
16. Stagg HR, Bothamley GH, Davidson JA, et al. Fluoroquinolones and isoniazid-resistant tuberculosis: implications for the 2018 WHO guidance. *Eur Respir J*. 2019;54(4):1900982.
17. Nahid P, Mase SR, Migliori GB, et al Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(10):e93-e142.
18. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2019.

19. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis: module 4: treatment: drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020.
20. World Health Organization. Rapid communication: key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2022.
21. Garcia-Prats AJ, Schaaf HS, Draper HR, et al. Pharmacokinetics, optimal dosing, and safety of linezolid in children with multidrug-resistant tuberculosis: Combined data from two prospective observational studies. *PLoS Med.* 2019;16(4):e1002789.



# TRATAMIENTO DEL NIÑO Y DEL ADOLESCENTE CON COINFECCIÓN DE TUBERCULOSIS Y VIH

# 11

Iván Felipe Gutiérrez Tobar, MD  
Claudia Beltrán Arroyave, MD  
Juan Pablo Londoño Ruiz, MD, MSc

## INTRODUCCIÓN

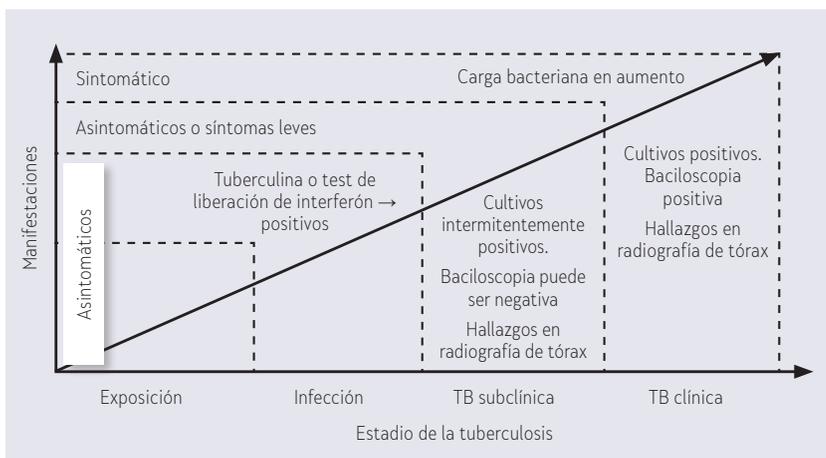
Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2021 se estimaba que 38,4 millones de personas en el mundo vivían con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y, de estos, 1,7 millones eran menores de 14 años. A pesar de que la supervivencia de los pacientes con VIH ha mejorado significativamente con el uso de terapia antirretroviral (TAR), se calcula que, alrededor del mundo, 46% (37%-68%) de los niños menores de 14 años no tiene acceso a la TAR y solo 40% de la población pediátrica con diagnóstico de VIH alcanzó la supresión viral en 2020. Más preocupante aún es que se estima que aproximadamente 40% de niños no conocen su estado de infección por el VIH (1).

La tuberculosis (TB) es la principal causa de muerte entre pacientes que viven con la infección por el VIH, tanto así que en 1990 Chretien acuñó el término *el dúo maldito* para referirse a estas dos enfermedades (2,3). En 2019, la OMS estimó que 1,2 millones de niños enfermaron por TB en todo el mundo y que las personas con VIH tienen entre quince y veintiún veces mayor probabilidad de enfermar por TB que una persona sin la infección por VIH (4).

Los niños con la infección por VIH se consideran una población de alto riesgo para morbilidad relacionada con la TB. En el África Subsahariana se estima que cerca de la mitad de los niños con TB están infectados por VIH. Estos pacientes no solo tienen mayor riesgo de exposición y progresión a una TB activa sino también de insuficiencia de supresión virológica ante la coinfección por TB, por lo cual la OMS recomienda la

búsqueda activa de TB en esta población a través del cribado de signos y síntomas, la formulación de un interrogatorio dirigido para identificar posibles contactos con casos sospechosos o confirmados y la realización de tuberculina rutinariamente para identificar la exposición de forma temprana e inicio de profilaxis en caso de estar indicado (5).

Se estima que solo el 30% de las personas expuestas resultan infectadas y, de estas, el 90% controlan la infección, aunque se han descrito infecciones tras solo 15 a 20 minutos de exposición ocasional a individuos altamente bacilíferos. La historia natural de la enfermedad se puede ver en la **Figura 1**.



**Figura 1.** Historia natural de la infección por tuberculosis. Adaptada de: Roya-Pabón CL, et al. *Pneumonia*. 2016;8(1):1-18.

## GENERALIDADES EN EL DIAGNÓSTICO

El abordaje diagnóstico de la TB en el niño que vive con VIH es similar al abordaje diagnóstico de aquellos sin VIH; sin embargo, teniendo en cuenta el riesgo de exposición e infección, es necesario el interrogatorio dirigido y la búsqueda activa de signos y síntomas sugestivos como tos, adenomegalias, fiebre, pérdida de peso o falla de medro, disminución de la actividad y sudoración nocturna de cualquier duración. La presencia de alguno de los anteriores obliga a descartar la infección y, aunque el diagnóstico microbiológico es la prueba de oro, en pediatría no se puede desestimar el diagnóstico ante la evidencia de un contacto, la presencia

de síntomas o los signos y los hallazgos radiológicos (6). Los niños con TB casi siempre son infectados por un adulto que convive con ellos cuya infección es usualmente primaria y no una TB de reactivación, mucho más característica de los adolescentes y adultos.

La presentación clínica de la TB de los niños con coinfección con VIH es similar a la de aquellos sin coinfección. La mayoría de los niños infectados son asintomáticos. Cabe resaltar que en niños se ha descrito la fatiga o disminución del juego como el hallazgo más sensible en 94% de los casos, seguido por tos que no mejora. Este porcentaje aumenta si, además, se añade la presentación de pérdida de peso (7). Se debe tener en cuenta, además, que en los niños con infección por VIH sin supresión viral o con compromiso inmunitario profundo, el diagnóstico de TB es un reto pues las manifestaciones clínicas son inespecíficas y comparten similitudes con otras enfermedades pulmonares, como la neumonitis intersticial linfocítica y las bronquiectasias, entre otras (8).

En todo paciente con VIH, además del cribado clínico periódico, se debe indicar la realización de tuberculina o derivado proteico purificado (PPD) al menos una vez al año, teniendo en cuenta que se considera positiva cuando presenta un diámetro  $\geq 5$  mm. Los ensayos de liberación de interferón gamma (IGRA) también pueden ser empleados, pero su disponibilidad aún es limitada (8). Esto es de especial relevancia en aquellos asintomáticos en los que se tratará como TB latente. La tuberculina, por sí sola, no es adecuada para descartar o confirmar la infección, dado que hasta en el 10% de los niños con cultivos positivos para MTB esta será negativa. Su sensibilidad es especialmente baja en aquellos con  $CD4 < 15\%$  o  $200$  células/mm<sup>3</sup>.

Para el diagnóstico por laboratorio de TB activa en pacientes pediátricos con VIH se recomienda el mismo algoritmo diagnóstico recomendado para niños sin VIH, que debe incluir, además de la imagenología y los métodos tradicionales como baciloscopias seriadas (mínimo 3 muestras óptimas) y cultivos para micobacterias, la realización de pruebas moleculares como Xpert MTB/RIF en cada muestra ante la sospecha de una infección (8,9). El uso de la tinción ácido alcohol resistente es positiva en menos del 20% de los niños con TB pulmonar, por lo que algunas guías ya no incluyen su realización rutinaria.

En el enfoque de un recién nacido expuesto a TB y VIH aún asintomático se recomienda el estudio completo para descartar una TB activa. Se debe incluir, además de los estudios microbiológicos, radiológicos y

clínicos, el ultrasonido abdominal. Si se descarta la TB, deberá recibir tratamiento preventivo con isoniacida (8).

## TRATAMIENTO PREVENTIVO

Por considerarse un grupo de alto riesgo para progresión de enfermedad por TB, los pacientes con VIH que tengan evidencia de un contacto con una persona con enfermedad por TB deben recibir profilaxis posexposición. En pacientes con VIH, incluso tener una PPD negativa no descarta la presencia de una infección. En pacientes con PPD positiva se debe practicar, antes del inicio de profilaxis, radiografía de tórax e interrogar indagando de manera específica la presencia de síntomas o signos sugestivos para descartar una enfermedad activa. En caso de descartarse enfermedad activa, se procederá a administrar manejo para TB de infección latente (TBL). En aquellos que son asintomáticos y la radiografía de tórax es normal no se requiere de forma rutinaria la toma de muestras de esputo o aspirado gástrico para cultivos y pruebas de biología molecular.

Ante exposiciones repetidas se recomienda el uso de profilaxis en cada evento. Existen varios esquemas para tratar a estos niños, como se describe en la **Tabla 1**. Todos los pacientes deben recibir piridoxina de 1 mg/kg a 2 mg/kg de peso corporal una vez al día (máx. 25 mg/día-50 mg/día) (9).

## TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS DE INFECCIÓN LATENTE

Los niños sanos, mayores de 5 años después de estar en contacto e infectarse con TB, tienen un riesgo de 10% a lo largo de su vida de desarrollar TB activa, mientras que el riesgo de desarrollar TB en pacientes con VIH es de 10% por año de vida (sin tratamiento). En niños menores de 5 años, especialmente en pacientes menores de 1 año, el riesgo es aún mayor, pues se estima que desarrollar TB activa estaría entre 30% y 40% mientras TB miliar o meningitis tuberculosa, entre 10% y 20%. Por esta razón, todos los niños menores de 5 años o con condición de inmunosupresión —como ocurre con la infección por el VIH— deben recibir tratamiento cuando se define una TBL (5, 6, 8, 10).

Diversos estudios han demostrado que los tratamientos preventivos extensos disminuyen la adherencia al medicamento (8, 9). Por ello, se han propuesto regímenes diarios con esquemas combinados con rifampicina e isoniacida por 3 meses o incluso rifapentina e isoniacida semanal du-

rante 12 semanas, con resultados favorables en términos de tolerancia y aceptabilidad del tratamiento (**Tabla 1**). En casos particulares en los que el contacto conocido de TB sea sospechoso o confirmado como farma-corresistente, se deberá consultar el caso con el grupo de expertos para definir el esquema apropiado, de acuerdo con el caso.

**Tabla 1.** Profilaxis posexposición y tratamiento de tuberculosis de infección latente en pacientes pediátricos con el VIH

Esquema	Duración	Dosis diaria por kilogramo	Frecuencia	Dosis máxima
<b>Rifapentina + isoniacida</b>	<b>3 meses (12 dosis)</b>	Edad entre 2 y 11 años: isoniacida 25 mg Edad ≥12 años: isoniacida 15 mg Rifapentina según peso corporal: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10,0 kg-14,0 kg = 300 mg</li> <li>• &gt;14 kg-25,0 kg = 450 mg</li> <li>• &gt;25 kg-32,0 kg = 600 mg</li> <li>• &gt;32 kg-50,0 kg = 750 mg</li> <li>• &gt;50 kg = 900 mg</li> </ul>	Semanal (supervisada)	Isoniácida: 900 mg Rifapentina: 900 mg
Isoniácida en monoterapia	6 meses	Niños*: 10 mg (rango 7 mg-15 mg) Adultos: 5 mg	Diaria (autoadministrada con seguimiento mensual)	300 mg

\*En niños con peso mayor de 30 kg se administran dosis de adultos  
Adaptada de: Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 227 de 2020: Por medio de la cual se adoptan los lineamientos técnicos del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis y se dictan otras disposiciones (13).

Al ordenar un esquema con rifamicinas se debe tener en cuenta las múltiples interacciones que tienen estos medicamentos, especialmente con los inhibidores de proteasa —como lopinavir y ritonavir (LPV-RTV)—, los inhibidores de integrasa —como raltegravir y dolutegravir— y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa, excepto efavirenz (8).

## TRATAMIENTO TUBERCULOSIS ACTIVA

El éxito del tratamiento depende de los niveles terapéuticos de un medicamento, la disminución de la posibilidad de eventos adversos y la buena adherencia, la cual representa uno de los mayores predictores de mortali-

dad (8). Por estas razones, antes del inicio del tratamiento para TB en un paciente con infección por VIH, se debe:

- Establecer el estado inmunitario y virológico del paciente.
- Verificar si recibe una TAR adecuada y corroborar la adherencia a esta.
- Analizar las posibles interacciones medicamentosas entre la TAR y el tratamiento anti-TB.
- Evaluar los riesgos de efectos adversos relacionados con los medicamentos anti-TB, como hepatotoxicidad (8).

Se ha demostrado que el tratamiento inadecuado con TAR en pacientes con tuberculosis aumenta el riesgo de mortalidad debido a complicaciones de la infección por VIH (10). A pesar que todos los pacientes con coinfección por TB y VIH deben recibir tratamiento de forma simultánea para ambas condiciones, el momento del inicio de la TAR puede variar; por ejemplo, si el paciente aún no ha iniciado TAR o tiene un diagnóstico reciente de VIH, se debe priorizar el inicio de antituberculosos mientras se identifican eventos adversos y se evalúa la tolerancia a estos. Previamente se recomendaba postergar el inicio de la TAR hasta 8 semanas según los niveles de CD4 (10); sin embargo, en marzo de 2021 la OMS recomendó el inicio de la TAR tan pronto sea posible dentro de las 2 semanas del inicio del tratamiento anti-TB, sin importar el estado de inmunosupresión (11).

Esta recomendación fue actualizada luego de evaluar la evidencia que, aunque en niños es limitada, se extrapola de lo encontrado en adultos, en los que se ha demostrado que el inicio temprano de antirretrovirales sí puede aumentar el riesgo de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI), si bien no aumenta la mortalidad por esta condición, ni la insuficiencia por supresión virológica, ni la morbilidad. La única condición para retrasar el inicio de la TAR es una meningitis tuberculosa en la que la incidencia de SIRI es mayor (12) (**Tabla 2**). Además, se han demostrado los beneficios del inicio temprano de la TAR, especialmente en pacientes con bajos recuentos de CD4 en cuanto a mortalidad (12) y la baja incidencia de SIRI en población pediátrica (11).

Las dosis de tratamiento son las mismas indicadas para pacientes pediátricos sin VIH. Para ver los esquemas y el tratamiento de TB resistente, el lector debe dirigirse al capítulo correspondiente (1).

**Tabla 2.** Escenarios planteados para inicio de terapia antituberculosa y TAR en pediatría

Escenario	Inicio TAR	Inicio antituberculoso	Comentarios
<i>Paciente con TAR al momento del diagnóstico de TB</i>	No aplica	Se debe iniciar inmediatamente	El inicio de tratamiento para tuberculosis siempre deberá ser la prioridad, garantizando una adecuada tolerancia a los fármacos anti-TB y una adecuada educación y seguridad de adherencia a los dos tratamientos
<i>Paciente sin TAR al momento del diagnóstico de TB*</i>	Iniciar TAR lo más pronto posible dentro de las 2 semanas de inicio de tratamiento para tuberculosis	La prioridad será el tratamiento de la TB	Mayor riesgo de SIRI
<i>Paciente sin TAR al momento del diagnóstico de meningitis tuberculosa</i>	Iniciar TAR >4 semanas después de inicio de tratamiento anti-TB y dentro de las primeras 8 semanas		

Nota: estas recomendaciones también aplican para pacientes con TB MDR o TB XDR.

Adaptada de: Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 227 de 2020: Por medio de la cual se adoptan los lineamientos técnicos del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis y se dictan otras disposiciones (13).

La terapia inicial recomendada es con cuatro fármacos en la fase intensiva y dos en la fase de continuación similar a los niños sin VIH. La duración del tratamiento es la misma: 56 dosis en la fase intensiva y 112 dosis en la fase de continuación, siempre y cuando el paciente lo reciba de acuerdo con lo previamente indicado en la TAR y se encuentre una adecuada respuesta clínica. En casos con inadecuada respuesta (incluyendo  $CD4 < 200$  células/mm<sup>3</sup>) o con inicio inadecuado de la TAR, se deberán completar en total 196 dosis en la fase de continuación. De igual forma, según el tipo de TB se deberá modificar la duración del tratamiento. En caso de TB ósea y meningitis tuberculosa, deberán completarse 280 dosis diarias (13).

En casos de TB extrapulmonar (TBEP) —TB ósea, TB miliar y meningitis tuberculosa— el tratamiento en la fase inicial será similar, pero la fase de mantenimiento se prolongará por 10 meses hasta completar en total 12 meses, con los mismos medicamentos (isoniacida y rifampicina) (8).

## GENERALIDADES DE LA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL Y LAS INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Se deben efectuar los ajustes necesarios en las TAR para disminuir la potencial de toxicidad y las interacciones de los fármacos. El principal medicamento a evaluar es la rifampicina, teniendo en cuenta que es un potente inductor del sistema enzimático CYP3A, de modo que lleva a una reducción importante de los antirretrovirales, específicamente de los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINN) y los inhibidores de proteasa (IP) como LPV-RTV, lo que amerita el aumento de la dosis de los IP (8, 14).

Los niveles de medicamentos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIN) y el efavirenz son los menos afectados por la rifampicina; por lo tanto, se recomienda mantener un tratamiento a base de dos medicamentos del grupo ITIN. En este caso, el tercer fármaco puede ser un ITINN; efavirenz suele ser el preferido, pero se deben considerar opciones alternativas en niños en los que este último está contraindicado o no sea bien tolerado. El uso de efavirenz con isoniacida puede aumentar el riesgo de alteraciones psiquiátricas (14, 15).

Otra de las opciones es el ajuste de todo el esquema antirretroviral a tres análogos nucleósidos de la transcriptasa reversa ITIN, especialmente en la primera fase de tratamiento anti-TB. La rifampicina también aumenta la eliminación de los inhibidores de integrasa (p. ej.: raltegravir); en adultos se recomienda duplicar la dosis, en el caso de raltegravir, o dar una dosis adicional, en el caso de dolutegravir. En niños, los datos hasta ahora publicados también soportan hasta el momento la misma recomendación (8). Asimismo, en niños de 4 semanas a 12 años con coinfección de TB y VIH y que reciban rifampicina se debe administrar dos veces al día raltegravir de 12 mg/kg por dosis (15).

En los países en que esté disponible, se puede considerar la sustitución de rifampicina por rifabutina en dosis de 2,5 mg/kg/día, que induce menos el citocromo P450 3A4. Aunque hay pocos datos en niños, un estudio reciente demostró resultados favorables en su farmacocinética en niños que tenían TAR con LPV-RTV (16).

La **Tabla 3** resume los efectos de la terapia con rifampicina y los diferentes fármacos antirretrovirales.

**Tabla 3.** Efectos sobre diferentes antirretrovirales en conjunto con rifampicina

Antirretroviral	Inducción	Efecto	Ajuste sugerido	Comentarios
<b>Inhibidores nucleósidos de TR</b>				
Abacavir	UGT	Reducción	Sin cambios en la dosis	
Zidovudina	UGT	Reducción	Sin cambios en la dosis	
Tenofovir disoproxil fumarato	P-gp	Reducción	Sin cambios en la dosis	
Tenofovir alafenamida	P-gp	Reducción	Sin cambios en la dosis	
<b>Inhibidores no nucleósidos de TR</b>				
Efavirenz	CYP2B6, CYP2A6, UGT2B7	Reducción de AUC y niveles valle	Sin cambios en la dosis	
Nevirapina	CYP3A	Reducción de AUC y niveles valle	Incremento a 200 mg/m <sup>2</sup> /dosis	No se recomienda
Doravirina	CYP3A4	Reducción de AUC y niveles valle	No hay estrategias probadas	No usar
Etravirina	CYP3A4	Reducción de AUC y niveles valle	No hay estrategias probadas	No usar
Rilpivirina	CYP3A4	Reducción de AUC y niveles valle	No hay estrategias probadas	No usar
<b>Inhibidores de proteasa</b>				
Lopinavir/Ritonavir 4:1	CYP3A	Reducción de AUC y niveles valle	Adicionar ritonavir hasta conseguir razón 1:1 En las formulaciones sólidas se dobla la dosis	
Atazanavir		Reducción de AUC y niveles valle	No hay estrategias probadas	No usar
Darunavir		Reducción de AUC y niveles valle	No hay estrategias probadas	No usar
<b>Inhibidores de integrasa</b>				
Dolutegravir	UGT1A1, CYP3A	Reducción de AUC y niveles valle	Dos veces al día	
Raltegravir	UGT1A1	Reducción de AUC y niveles valle	Duplicar la dosis	
Bictegravir	UGT1A1, CYP3A	Reducción de AUC y niveles valle	No hay estrategias probadas	No usar

AUC: área bajo la curva; UGT: UDP glucuronosiltransferasa; P-gp: glicoproteína P. Adaptado de: Kay AW et al. Pathogens. 2021;11(1):33.

Se recomienda, además, la monitorización de la carga viral de VIH durante el tratamiento para TB al menos cada 6 meses, ya que esta enfermedad incrementa cuatro veces el riesgo de que no haya supresión viral a pesar de la TAR (17).

En casos de TB MDR debe utilizarse, al igual que en los adultos, un mínimo de cuatro medicamentos anti-TB nunca antes utilizados, incluidos dos o más bactericidas a los que la cepa de TB sea sensible. El esquema a utilizar debe basarse en el perfil de resistencia del caso índice cuando se trata de un contacto o de acuerdo con el resultado de las pruebas de sensibilidad. En general, las fluoroquinolonas no tienen interacciones medicamentosas significativas con los antirretrovirales; se debe tener en cuenta que linezolid usado con zidovudina aumenta la probabilidad de neutropenia y acidosis láctica (8).

## Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune

El SIRI hace referencia a una serie de alteraciones inflamatorias asociadas con el empeoramiento de la enfermedad infecciosa de base o existente, posterior al inicio de la TAR. El SIRI se caracteriza por un deterioro clínico en los primeros meses de la TAR (en adultos descrito desde las primeras 3 semanas de inicio de TAR, en pediatría se ha descrito desde 14 días después de su inicio). Se cree que el SIRI se debe a la rápida restauración de la respuesta inmunitaria específica a diferentes patógenos, lo que da lugar a la respuesta a una infección parcialmente tratada (SIRI *paradójico*), a la progresión de una TBL o a una infección subclínica (SIRI *desenmascarador*). Aunque varios patógenos están asociados con el SIRI, *Mycobacterium tuberculosis* representa casi la mitad de todos los casos (16). Esta reacción inflamatoria suele ser autolimitada, especialmente si la infección preexistente se trata de manera eficaz. Sin embargo, en raras ocasiones pueden producirse secuelas a largo plazo y desenlaces mortales, sobre todo cuando las estructuras neurológicas se encuentran afectadas (3).

Las infecciones preexistentes en personas con SIRI pueden haber sido diagnosticadas y tratadas previamente o pueden ser incluso subclínicas o desenmascaradas por la posterior capacidad inmunitaria recuperada del huésped que le permite generar una respuesta inflamatoria (18). La presentación puede ser como una manifestación clínica de una TB no diagnosticada previamente o una exacerbación paradójica de la TB previamente diagnosticada, a pesar del tratamiento anti-TB ya iniciado.

En pediatría no se han descrito o validado criterios para el diagnóstico del SIRI. Las características clínicas del SIRI incluyen aparición de nuevas adenopatías o crecimiento de las preexistentes, crecimiento de tuberculomas intracerebrales o empeoramiento de los hallazgos radiológicos a pesar de un tratamiento adecuado. Se describe con poca frecuencia compromiso respiratorio grave, incluso en adultos. Siempre se deben excluir causas adicionales que expliquen el deterioro clínico (18,19).

Existe poca evidencia relacionada con su tratamiento, especialmente en pediatría. Por tratarse en general de una condición autolimitada, no debe modificarse ni suspender el TAR ni el tratamiento anti-TB. En casos con sintomatología significativa (p. ej.: mayor compromiso respiratorio o compromiso vascular por crecimiento de adenopatías mediastinales), se debe considerar el uso de esteroides; se ha sugerido el uso de prednisona 1 mg/kg/día, evaluando su dosificación, duración o incluso vía de administración según la gravedad (18,19).

## **CONCLUSIONES**

- La coinfección de TB y el VIH acelera de forma sinérgica la progresión de ambas enfermedades, por lo tanto, debe existir una búsqueda activa y programática de TB en pacientes con VIH. Asimismo, en todo paciente con TB se deben indicar estudios para descartar una infección por VIH.
- El tratamiento de la TB en pacientes con VIH debe considerar las interacciones medicamentosas que influyen sobre los niveles terapéuticos de los medicamentos antirretrovirales y los eventos adversos relacionados con estos medicamentos. Esto aplica especialmente cuando el paciente recibe rifampicina para tratamiento de TB.
- El inicio de la TAR debe hacerse lo más pronto posible, dentro de las 2 semanas posteriores al diagnóstico. Solo se retrasa más de 4 semanas en los casos de meningitis tuberculosa, por el riesgo incrementado de SIRI.
- El SIRI en pediatría parece ser menos frecuente que en adultos, la mayoría de casos autolimitados, pero debe tenerse presente especialmente en pacientes con adecuado tratamiento que empeoran clínicamente en las primeras semanas de iniciada la TAR. En casos de mayor gravedad, se puede indicar el uso de esteroides. En general, no se debe modificar el tratamiento anti-TB ni la TAR.

## REFERENCIAS

1. Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida. 2021 UNAIDS Global AIDS Update – Confronting inequalities – Lessons for pandemic responses from 40 years of AIDS [Internet]. Ginebra: Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/sida; 2021 [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/2021-global-aids-update\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2021-global-aids-update_en.pdf)
2. Chretien J. Tuberculosis and HIV. The cursed duet. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis.* 1990;65(1):25-8.
3. Venturini E, Turkova A, Chiappini E, et al. Tuberculosis and HIV co-infection in children. *BMC Infect Dis.* 2014;14(Supl. 1):S5.
4. Organización Mundial de la Salud. Tuberculosis [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2022 [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
5. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children [Internet]. 2.ª edición. Gineva: WHO; 2014 [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112360/9789241548748\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112360/9789241548748_eng.pdf)
6. Marais BJ, Gie RP, Hesselning AC, et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. *Pediatrics.* 2006;118(5):e1350-9.
7. Bobat R. HIV infection in children and adolescents. Cham, Suiza: Springer; 2020.
8. Organización Panamericana de la Salud. Infección latente por tuberculosis. Coinfección TB/VIH. Guía Clínica Regional. Actualización 2017 [Internet]. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2017 [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34855/9789275319857\\_spa.pdf](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34855/9789275319857_spa.pdf)
9. Ministerio de Salud y Protección Social, Empresa Nacional Promotora del Desarrollo Territorial, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Guía de Práctica Clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/SIDA en niñas, niños y adolescentes. Guía para padres y cuidadores [Internet]. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social; 2021 [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/Biblioteca-Digital/RIDE/VS/PP/ET/gpc-atencion-infeccion-vih-ninos-ninas-adolescentes-para-padres-cuidadores.pdf>
10. Fry SHL, Barnabas SL, Cotton MF. Tuberculosis and HIV—an update on the “cursed duet” in children. *Front Pediatr.* 2019;7:159.

11. World Health Organization. Updated recommendations on HIV prevention, infant diagnosis, antiretroviral initiation and monitoring [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1336192/retrieve>
12. Burke RM, Rickman HM, Singh V, et al. What is the optimum time to start antiretroviral therapy in people with HIV and tuberculosis coinfection? A systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc.* 2021;24(7):e25772.
13. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 227 de 2020: Por medio de la cual se adoptan los lineamientos técnicos del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis y se dictan otras disposiciones. Diario Oficial 51.233. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-227-de-2020.pdf>
14. Siberry GK, Abzug MJ, Nachman S, et al. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from the National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32 Supl. 2(2):i-KK4.
15. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection [Internet]. Washington D.C.: United States Department of Health and Human Services; 2023 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/pediatric-arv/guidelines-pediatric-arv.pdf>
16. Rawizza HE, Oladokun R, Ejeliogu E, et al. Rifabutin pharmacokinetics and safety among TB/HIV-coinfected children receiving lopinavir/ritonavir-containing second-line ART. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2021;76(3):710-7.
17. Afrane AKA, Goka BQ, Renner L. HIV virological non-suppression and its associated factors in children on antiretroviral therapy at a major treatment centre in Southern Ghana: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):731.
18. Link-Gelles R, Moultrie H, Sawry S, et al. Tuberculosis Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in children initiating Antiretroviral Therapy for HIV infection: A systematic literature review. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(5):499-503.
19. Van Rie A, Sawry S, Link-Gelles R, et al. Paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in children. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(2):157-64.



# TUBERCULOSIS EN PERSONAS INMUNOSUPRIMIDAS SIN VIH

# 12

Rosalba Díaz Castro, MD

La inmunosupresión se define como la disminución de la respuesta inmune del huésped a los diferentes microorganismos debido a una variedad de causas. Es uno de los principales factores de riesgo para el progreso de una tuberculosis latente (TBL) a una enfermedad tuberculosa (TB), el cual conlleva una alta morbimortalidad. En esta categoría se incluyen los pacientes con desnutrición grave, VIH positivo, inmunodeficiencia celular, así como con tratamientos inmunosupresores, antineoplásicos o tratamientos biológicos, que pueden reactivar una infección (1).

La expresión clínica de la TB en pacientes inmunosuprimidos está condicionada por el grado de inmunosupresión del paciente. El diagnóstico precoz de la TB es la clave para mejorar el pronóstico y evitar la transmisión. Las bases del tratamiento son las mismas aplicadas a la población general, pero tiene peculiaridades derivadas principalmente de interacciones farmacológicas (2). En este capítulo se revisarán los aspectos relacionados con la TB en inmunosupresión, diferente a la coinfección de TB y VIH, que fue abordada en el **Capítulo 11**.

## **¿QUÉ PRUEBAS Y QUÉ ESQUEMAS DE TRATAMIENTO PREVENTIVO SE RECOMIENDAN PARA TUBERCULOSIS LATENTE EN NIÑOS INMUNOSUPRIMIDOS?**

En los niños inmunosuprimidos por cualquier causa, tanto la prueba de derivado proteico purificado (PPD) como los ensayos de liberación de interferón gamma (IGRA) tienen una sensibilidad disminuida, de modo

que existe la posibilidad de que ocurran un falso negativo en el resultado. Para el diagnóstico de TBL en niños menores de 5 años, las guías de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan el uso de la prueba de tuberculina: si es  $\geq 5$  mm se considera positiva. No obstante, para niños mayores de 5 años con alto riesgo para progresión a enfermedad, como es el caso de los niños con inmunosupresión, no existen datos suficientes que respalden la preferencia entre los IGRA o PPD; solo se debe tener en cuenta su disponibilidad, los costos y la necesidad de flebotomía para los IGRA.

Una estrategia para aumentar la sensibilidad cuando la prueba inicial es negativa es practicar una segunda prueba entre la primera y la tercera semana subsiguiente, aunque esto disminuye la especificidad. Siempre debe recordarse que una prueba positiva no distingue una infección de la enfermedad como tal (3).

La OMS recomienda a los pacientes a quienes se les inicia tratamiento antifactor de necrosis tumoral (anti-FNT), quienes están en diálisis o quienes vayan a recibir trasplante hematológico o de órganos que, primero, se les debe descartar la enfermedad y, luego, excluir un estado de TBL, para así tratarlos. El mayor beneficio se espera en los casos con una conversión reciente de las pruebas para infección. Para pacientes con desnutrición sin otro factor de riesgo no se han encontrado beneficios en practicarles pruebas ni en administrarles tratamiento preventivo (4).

Los esquemas de tratamiento preventivo recomendados son los mismos utilizados para otras poblaciones. En pacientes candidatos para trasplante o tratamiento anti-FNT alfa que requieren un manejo profiláctico rápido, los esquemas cortos pueden ofrecer una ventaja. Debe evitarse la profilaxis con rifampicina en casos que requieran medicamentos que induzcan enzimas citocromo P450, porque aceleran la eliminación de anticonvulsivantes, antifúngicos, antidepresivos, esteroides, fluoroquinolonas, anticonceptivos y la ciclosporina (5).

## **¿CUÁNDO DEBE SOSPECHARSE TUBERCULOSIS EN UN NIÑO INMUNOCOMPROMETIDO?**

El diagnóstico de TB en inmunosuprimidos por cualquier causa generalmente es tardío, pues no se presentan ni signos ni síntomas sensibles o específicos que permitan hacer el diagnóstico. Por ser población de alto riesgo, siempre se debe tener una alta sospecha clínica de TB. Se aplica

la misma estrategia diagnóstica que la aplicada a un niño inmunocompetente, que consiste en: combinar una historia clínica detallada; identificar posibles contactos, factores de riesgo alto y uso de medicamentos que comprometan el estado inmune; y la realización de pruebas diagnósticas. Se debe garantizar el procesamiento de una prueba molecular, un cultivo en medio líquido con identificación de especie y una prueba de sensibilidad a fármacos (PSF). Un examen físico detallado ayuda a evaluar signos clínicos específicos como: estado nutricional, linfadenopatías y localización en otros órganos para considerar la realización de las diferentes pruebas diagnósticas e imágenes. La radiografía de tórax puede no ser concluyente y, como se describió antes, la tuberculina y los IGRA pueden ser negativos por el compromiso de los linfocitos T.

Los pacientes pediátricos inmunosuprimidos, especialmente los adolescentes, tienen mayor riesgo de desarrollar formas extrapulmonares, mientras las formas pulmonares son más prevalentes en los niños menores. La búsqueda de TB en estos pacientes no es necesaria en ausencia de síntomas (5).

## **MEDICAMENTOS QUE PUEDEN REACTIVAR LA TUBERCULOSIS LATENTE**

- Inmunosupresores: esteroides
- Antimetabolitos: metotrexato, azatioprina, leflunomida.
- Inhibidores de los linfocitos T: ciclosporina, tacrolimus.
- Agentes alquilantes: ciclofosfamida, clorambucilo.
- Agentes biológicos: etanercept, infliximab, adalimumab.
- Antiinflamatorios no esteroideos: ibuprofeno, diclofenaco (6).

## **¿POR QUÉ LA DESNUTRICIÓN CONLLEVA UN ESTADO DE INMUNODEFICIENCIA Y UN RIESGO DE TUBERCULOSIS?**

La desnutrición es la causa más común de inmunodeficiencia secundaria en el mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que la malnutrición es un factor de riesgo significativo para la TB infantil, mientras que la desnutrición puede preceder o ser el resultado de una TB. Datos sobre la prevalencia de TB en niños malnutridos muestra una prevalencia entre 2% y 24% de desnutrición aguda en sitios con alta prevalencia de TB. Los niños que reciben tratamiento nutricional terapéutico o suplementos

nutricionales y que no ganan peso o continúan con pérdida de peso se les debe descartar una enfermedad crónica, dentro de ellas, la TB (5, 7, 8).

Aunque es difícil establecer la causalidad de la nutrición sobre la TB, existe evidencia de que la malnutrición afecta la expresión genética y la función inmune que predispone al niño a la progresión de la enfermedad. Esta última, a su vez, empeora el estado nutricional, todo lo cual constituye un ciclo devastador. En otras palabras: existe una clara relación bidireccional entre la TB y un pobre estado nutricional (9). Esto es particularmente importante cuando la asociación entre desnutrición y TB es un problema de enorme magnitud en países de bajos y medianos recursos, que afecta principalmente a la población pediátrica y contribuye al aumento de la incidencia de la enfermedad.

Algunos resultados de estudios experimentales en animales desnutridos muestran defectos en la fagocitosis de macrófagos, el tráfico de los linfocitos T, la proliferación inducida por antígenos y la formación de granulomas. También se ha descrito una disminución en la producción de citocinas protectoras (interleucina-2 [IL-2], interferón [IFN], FNT) y de moléculas efectoras contra las micobacterias y una mayor supresión por parte de las células adherentes, quizá secundaria a una mayor producción de factor de crecimiento transformante (TGF) (10).

La desnutrición también se asocia con una pobre respuesta protectora de la inmunidad innata de las mucosas, de la inmunidad adaptativa y también de una pobre respuesta de anticuerpos a las vacunas (9). Esto significa que la capacidad del sistema inmunitario para aclarar el organismo infeccioso termina limitándose, lo que favorece el ambiente para la multiplicación del bacilo. Los niños desnutridos pueden desarrollar formas graves de enfermedad dentro de los 12 meses de la infección y tienen una recuperación más tardía y con el doble de mortalidad en comparación con los bien nutridos; sin embargo, se ha observado que el estado nutricional mejora cuando se inicia un tratamiento nutricional óptimo y un tratamiento anti-TB efectivo.

La alta prevalencia de coinfección de TB y VIH agrava el problema de desnutrición. Estudios realizados en África han visto que la TB pulmonar (TBP) puede ser una causa común de neumonía aguda en niños con coinfección (5, 7). Otros determinantes socioeconómicos que se vinculan a la desnutrición, como la pobreza, la escolaridad, los ingresos bajos y el hacinamiento, tienen efecto directo sobre la TB.

El niño con desnutrición aguda tiene alto riesgo de progresión a enfermedad. Se recomienda en estos casos usar los algoritmos de decisión de

tratamiento integrado, incluyendo los índices de síntomas y pruebas moleculares planteados por la OMS. Si el niño tiene contacto con personas con bacteriología confirmada para TB debe iniciarse un tratamiento con un esquema de 6 meses (existe evidencia muy limitada con los esquemas de 4 meses). En ausencia de contacto, el tratamiento debe iniciarse si el puntaje del índice de signos y síntomas es mayor de 10 y si la radiografía se muestra alterada (8).

Además de la terapia anti-TB, los pacientes necesitan un buen aporte nutricional durante la fase de tratamiento y recuperación. Algunos estudios que evalúan el aporte de complementos demuestran que la administración de micronutrientes ayuda a la conversión negativa de tinciones y cultivos de *M. tuberculosis*, pero otros refieren que su impacto es difícil de establecer por su baja calidad. La fase de recuperación se ha visto afectada en países de bajos ingresos debido a los factores socioeconómicos, como la pobreza, la falta de trabajo y la poca disponibilidad de alimentos (10, 11).

Aunque faltan investigaciones, se conoce que la respuesta a un tratamiento tiene una variabilidad individual y la nutrición es una de las fuentes. Estudios han demostrado que los medicamentos metabolizados en el hígado (isoniacida [H] y rifampicina [R]) no afectan su nivel en los niños malnutridos, pero sí los medicamentos excretados por el riñón. Se ha observado que la concentración pico ( $C_{\text{máx}}$ ) y la exposición al medicamento (área bajo la curva) para pirazinamida [Z] disminuye en niños desnutridos menores de 3 años (12, 13).

Con base en estudios de farmacocinética, la OMS reajustó las dosis de los medicamentos; siempre se debe estar atento al aumento de las dosis de acuerdo con el aumento de peso con la recuperación nutricional (2HRZE/4HR) (12, 13).

En caso de alta probabilidad de TB drogorresistente, se les debe iniciar a los pacientes esquemas de segunda línea o remitir a centros especializados (8). Por último, es necesaria una evaluación nutricional en todos los pacientes con TB. La malnutrición grave debe tratarse de acuerdo con las recomendaciones de la OMS (8).

## ¿CUÁNDO SOSPECHAR UNA TUBERCULOSIS EN PACIENTES TRASPLANTADOS?

La TB es la infección oportunista más frecuente en personas con trasplante de órgano sólido (TOS), en quienes tiene una alta morbimortalidad. Se

describe una prevalencia de TB entre 1,5% y 15% y un riesgo relativo de entre 20 a 74 veces más que en la población general. El riesgo varía según el tipo de trasplante, pues es 5,6 veces más alto en trasplante pulmonar. La mayoría de veces la TB es causada por una reactivación de una TBL, que tiende a ocurrir durante el primer año del trasplante en un receptor que inicia tratamiento inmunosupresor. Los receptores de TOS tienen un tratamiento tardío causado por las dificultades en el diagnóstico y por la toxicidad farmacológica de los medicamentos utilizados (1, 2).

La TBP es la forma prevalente; sin embargo, las formas extrapulmonares, así como las diseminadas, son más frecuentes que en la población general, que se presentan durante los primeros 6 meses postrasplante, coincidiendo con el período de inmunosupresión máxima. La TB en estos casos puede presentarse sin síntomas; una tercera parte de los pacientes pueden tener una radiografía normal. Cuando la PPD o los IGRA son positivos, siempre se debe descartar enfermedad TB; estos pacientes generalmente requieren lavado broncoalveolar (LBA) para pruebas inmunológicas y cultivos. La vigilancia se establece mediante cultivos. En trasplantes de células madre, la TB es menos frecuente que en los TOS mientras las manifestaciones clínicas son similares a las de la población en general.

Cuando se ha descartado la enfermedad, se recomienda administrar una profilaxis con isoniacida más piridoxina durante 6 meses antes del trasplante o, si no es posible, se debe iniciar antes y continuarlo después del trasplante (1, 2, 4).

El tratamiento de la enfermedad es el estándar, excepto en los casos de interacciones de las rifamicinas con medicamentos como los inhibidores de la calcineurina, o cuando exista disminución de niveles de otros inmunosupresores requeridos para el manejo postrasplante; una alternativa de la rifampicina es el rifabutin. Finalmente, se recomienda la monitorización estrecha de enzimas hepáticas (4).

## **TUBERCULOSIS EN PACIENTES CON CORTICOTERAPIA CRÓNICA**

Se ha observado un aumento en la incidencia de tuberculosis en pacientes tratados con esteroides en forma crónica, especialmente pacientes con enfermedades reumatológicas, oncológicas y pacientes trasplantados, de los cuales el 80% es explicado por una reactivación de una TBL. El desarrollo de TB depende de la dosis de esteroides, de la duración y del empleo combinado con otros medicamentos inmunosupresores (2). Los glucocorticoides inhiben muchos de los eventos iniciales de la respuesta

inflamatoria; un mecanismo de acción es a través de la unión a receptores citoplasmáticos de glucocorticoides produciendo interferencias en las señales de la transcripción de genes que codifican la producción de mediadores inflamatorios, por mecanismos de transrepresión y también porque modulan la composición del infiltrado celular producido en las reacciones inmunes (14).

Los pacientes tratados con corticoides orales tienen un alto riesgo de desarrollar TB. Para evaluar esta asociación, un estudio retrospectivo de casos y controles en adultos identificó una razón de probabilidades (OR) para TB de 2,8 (IC 95%: 1-7,9) cuando se tomaron dosis <15 mg/día y OR de 7,7 (IC 95%: 2,8-21,4) para dosis >15 mg/día de prednisona (15). Para pacientes con EPOC y TB previa, el uso de altas dosis de corticoides inhalados (>500 µg/día para fluticasona) o >10 mg/día de prednisona oral también ha mostrado un mayor riesgo de TB. Por lo tanto, antes de iniciar un tratamiento con esteroides, se debe descartar TBL o TB y establecerse una profilaxis o un tratamiento anti-TB, según sea el caso (1).

## **RIESGO DE TUBERCULOSIS ACTIVA EN PACIENTES CON CÁNCER**

Hay un riesgo aumentado de TB en pacientes con cáncer. Una revisión sistemática con un correspondiente metaanálisis llevado a cabo en Estados Unidos durante 60 años informó 593 casos de TB entre 324.041 pacientes con cáncer. Se encontró que la incidencia acumulativa de TB disminuyó entre 3 y 6,5 veces en pacientes con cáncer hematológico y de órgano sólido, respectivamente, comparando antes y después de 1980. No obstante, el riesgo relativo para desarrollar TB fue 9 veces mayor en la población con tumor hematológico, de cabeza y cuello, y de pulmón con respecto a la población sin cáncer, por tanto, requieren cribado para TB en este país (16). La incidencia de riesgo relativo (RR) más alta para TB se encontró en niños con neoplasias hematológicas o cáncer sólido con un RR de 16,82 (IC 95%: 8,81-32). Se recomienda siempre descartar o tratar la TBL o la TB en estos pacientes.

## **RIESGO DE TUBERCULOSIS EN PACIENTE CON TERAPIAS BIOLÓGICAS**

El uso de terapias biológicas, incluyendo antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ), genera preocupación debido al bloqueo o la

inhibición de citocinas o sus receptores (FNT, IL-1, IL-6R) o de linfocitos B y T por largo tiempo: estas desempeñan un papel esencial en la defensa del sistema inmune contra las infecciones y el cáncer. En el 2000, la Sociedad Española de Reumatología creó el registro de eventos adversos de las terapias biológicas (BIOBADASER) y el principal problema allí encontrado es el de un moderado aumento de infecciones serias cuando se les compara con terapias convencionales (riesgo relativo de 20 para TB en artritis reumatoide con infliximab durante las primeras 12 semanas). Por esta alerta, se recomendó en 2002 el uso de profilaxis con isoniacida y el riesgo se redujo en 80%. Los protocolos de terapia biológica recomiendan descartar una TBL o una TB antes de iniciar una terapia inmunosupresora (3); en caso de que esta sea necesaria y si la condición del paciente lo permite, debería aplazarse su inicio hasta que termine el tratamiento anti-TB (17).

## **¿CÓMO DEBEN SER TRATADOS LOS NIÑOS CON TUBERCULOSIS E INMUNOSUPRESIÓN?**

La OMS recomienda iniciar tratamiento para TBL a las personas que están comenzando un tratamiento con inhibidores del FNT alfa, las que están en diálisis y las que se están preparando para recibir un trasplante de órgano o hematológico. El esquema de tratamiento preventivo más recomendado es con isoniacida por 6 a 9 meses, pero también se están recomendando tratamientos cortos teniendo cuidado de las interacciones medicamentosas (8).

Para el manejo de la enfermedad TB en niños existe poca evidencia en cuanto al esquema óptimo y su duración. En general, para pacientes con TB con una inmunosupresión por desnutrición se usan los esquemas habituales y, para los demás escenarios, se recomienda manejo por grupos multidisciplinarios en centros especializados en TB. Los pacientes tratados con inhibidores de FNT- $\alpha$  que desarrollan TB deben suspender este tratamiento e iniciar un esquema anti-TB.

Cuando existe la concurrencia de TB y cáncer, la red prestadora debe garantizar la atención integral de ambas patologías asegurando un estricto seguimiento de reacciones adversas o posibles interacciones farmacológicas que puedan surgir con la quimioterapia (18).

El manejo de la TB postrasplante es un reto por la interacción de medicamentos anti-TB con los inmunosupresores (esteroides e inhibidores de calcineurina con rifamicinas), debido a que se reducen las concentracio-

nes de estos, produciéndose un riesgo de rechazo del órgano trasplantado. Se recomienda monitorizar los niveles de medicamentos (2).

A todos los niños con inmunodeficiencia y TB se les debe realizar un primer control a los 15 días de inicio de tratamiento, al terminar la fase intensiva y luego cada 2 meses hasta finalizar el tratamiento.

Cuando se presenta toxicidad, resistencia o interacciones entre medicamentos, así como en todo paciente inmunosuprimido que desarrolle TB, la persona debe remitirse a un centro de referencia y su caso debe presentarse en el CERCET (18).

## REFERENCIAS

1. Lancella L, Galli L, Chiappini E, et al. Recommendations Concerning the Therapeutic Approach to Immunocompromised Children with Tuberculosis. *Clin Ther.* 2016;38(1):180-90.
2. Machuca I, Vidal E, de la Torre-Cisneros J, et al. Tuberculosis in immunosuppressed patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2018;36(6):366-74.
3. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis.* 2017;64(2):111-5.
4. World Health Organization. Target product profiles for tuberculosis preventive treatment [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1296908/retrieve>
5. Cegielski JP, McMurray DN. The relationship between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(3):286-98.
6. Marais BJ, Lönnroth K, Lawn SD, et al. Tuberculosis comorbidity with communicable and non-communicable diseases: integrating health services and control efforts. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(5):436-48.
7. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children [Internet]. 2.ª edición. Geneva: WHO; 2014 [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112360/9789241548748\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112360/9789241548748_eng.pdf)
8. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis: module 5: management of tuberculosis in children and adolescents [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1414333/retrieve>

9. Sinha P, Davis J, Saag L, Wanke C, Salgame P, Mesick J, Horsburgh CR, Hochberg NS. Undernutrition and Tuberculosis: Public Health Implications. *J Infect Dis.* 2019;219(9):1356-63.
10. Grobler L, Nagpal S, Sudarsanam TD, et al. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(6):CD006086.
11. Oshikoya KA, Senbanjo IO. Caution when treating tuberculosis in malnourished children. *Arch Dis Child.* 2018;103(12):1101-3.
12. Dayal R, Singh Y, Agarwal D, et al. Pharmacokinetic study of isoniazid and pyrazinamide in children: impact of age and nutritional status. *Arch Dis Child.* 2018;103(12):1150-4.
13. Martin SJ, Sabina EP. Malnutrition and Associated Disorders in Tuberculosis and Its Therapy. *J Diet Suppl.* 2019;16(5):602-610.
14. Coutinho AE, Chapman KE. The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;335(1):2-13.
15. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, et al. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum.* 2006;55(1):19-26.
16. Cheng MP, Abou Chakra CN, Yansouni CP, et al. Risk of Active Tuberculosis in Patients with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis.* 2017;64(5):635-44.
17. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(10):1551-63.
18. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 227 de 2020: Por medio de la cual se adoptan los lineamientos técnicos del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis y se dictan otras disposiciones. Diario Oficial 51.233. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-227-de-2020.pdf>

# IMPACTO DE LA PANDEMIA POR COVID-19 EN LA TUBERCULOSIS

# 13

Iván Francisco Álvarez Orozco, MD

La tuberculosis (TB) y la enfermedad por COVID-19 constituyen problemas de salud pública con una carga multidimensional elevada y, por ende, un impacto altamente desfavorable para la humanidad.

Por una parte, la TB es una enfermedad infecciosa con una estimación anual de 10 millones de casos nuevos y es responsable por 1,5 millones de muertes por año, es decir, más de 4000 muertes diarias, cifra que la mantiene como la entidad más letal en el mundo (1). La cobertura de tratamiento y su tasa de éxito siguen siendo importantes desafíos para los países de medianos y bajos ingresos (2), a pesar de la iniciativa “Cero Tuberculosis” promulgada en 2015 y enfocada en su eliminación mediante un abordaje integral de la prevención, la búsqueda de casos y el manejo adecuado (3).

La COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2, el cual fue detectado por primera vez a finales de 2019 en China (4) y que se reconoció como pandémico desde marzo de 2020 por la Organización Mundial de la salud (OMS) (5). A partir de esta declaración, los esfuerzos de los diferentes países se han centrado en su control y prevención (6); sin embargo, la proporción de infectados es bastante alta. A fecha del 12 de junio de 2022 alrededor de 6,3 millones de personas habían fallecido a nivel mundial a consecuencia de la COVID-19, con una afectación significativa en América y Europa (7).

Estas dos entidades parecen tener en común la desregulación de la respuesta inmune, lo que sugiere un riesgo doble derivado de la coinfección: una mayor gravedad de la COVID-19 y una progresión de la TB. Hasta el

momento, la evidencia es insuficiente para establecer si la COVID-19 puede reactivar o empeorar la TB o afectar los resultados de su tratamiento. La edad, la pobreza y algunas comorbilidades como la malnutrición, la diabetes y la coinfección por el VIH constituyen determinantes de mortalidad por COVID-19, que también tienen un impacto en la mortalidad por TB (8).

Aunque ambas enfermedades continúan empeorando el panorama en salud con múltiples y devastadoras consecuencias, la situación de pandemia por la COVID-19 contribuyó a peores desenlaces en TB y con un impacto negativo cada vez mayor. La situación más evidente fue la caída global en el número de diagnósticos nuevos de TB, que pasó de 7,1 millones en 2019 a 5,8 millones en 2020, lo que corresponde a una disminución de 18%, una cifra semejante de casos a la observada en el 2012. De los 16 países que contribuyeron al 93% de esta reducción, India, Indonesia y Filipinas fueron los más afectados (9).

La mortalidad por TB en 2020 se estimó en 1,3 millones de muertes entre personas VIH negativas y 214.000 entre aquellas con VIH; para 2017 estas cifras fueron menores: 1,2 millones y 209.000, respectivamente. Las principales causas atribuidas a este incremento se relacionan con la disminución del acceso al diagnóstico y al tratamiento. Específicamente en la provisión del tratamiento para TB tuberculosis multirresistente (MDR), pasamos de 177.100 pacientes que lo recibieron en 2019 a 150.359 en 2020, lo que equivale a una reducción de 15%. El número de personas que accedieron al tratamiento preventivo disminuyó de 3,6 millones a 2,8 millones, es decir, 21%. El gasto global de los servicios de prevención, diagnóstico y tratamiento pasó de 5,8 billones a 5,3 billones, menos de la mitad de lo que realmente se necesita (9).

En Colombia, el quinto país con mayor carga de casos de TB en la Región de las Américas (10), el Ministerio de Salud y Protección Social publicó el 26 de mayo de 2020 el comportamiento programático de la TB en el marco de la emergencia sanitaria a causa de la COVID-19 con las siguientes cifras: 12.582 casos de TB de todas las formas, con una disminución de 2304 casos en relación con 2019. La tasa de incidencia se redujo de 27,3 a 22 por 100.000 habitantes. El porcentaje de menores de 15 años notificados disminuyó de 2,7% en 2019 a 2,5% en 2020 (11). Con corte a 26 de agosto de 2020, se informaron 562.128 casos de COVID-19, de los cuales 404 correspondieron a coinfecciones de TB y COVID-19. La tasa de detección de la TB fue 9% menor en el primer semestre de 2020 con

respecto al mismo período de 2019, y se observó una disminución en la tasa de diagnóstico de 31,9% en los niños menores de 15 años, 31,5% en personas privadas de la libertad, 19,7% en la población indígena y 2,9% en los pacientes con TB e infección por el VIH (10).

Varios laboratorios de referencia de TB fueron impactados negativamente en algún grado debido a la situación de la pandemia por COVID-19 y, por ende, los procesos de diagnóstico y tratamiento se vieron afectados. Por ejemplo, los resultados de una encuesta que cobijó la mayoría de los laboratorios europeos durante los meses de marzo a junio de 2020 señalaron algún impacto de menor a muy significativo durante al menos 1 de los 4 meses, especialmente en las actividades relacionadas con entrenamiento, investigación y desarrollo, además de haber padecido afectación en los tiempos de respuesta a solicitudes, la suspensión de algunos servicios (como es el caso de la prueba de susceptibilidad a fármacos para micobacterias no tuberculosas) y la disminución del acceso a evaluación externa de la calidad. Entre 30% y 40% de ellos presentaron problemas asociados con la adaptación a nuevos requerimientos (como el distanciamiento físico y la conexión remota) (12).

En una investigación en la que participaron diferentes centros de diagnóstico y tratamiento de la TB en 19 países se encontró una reducción en el número promedio de pacientes identificados con TB y TB MDR durante el primer año de pandemia por el nuevo coronavirus, incluso en los países con baja incidencia de la enfermedad. A esto se sumó la disminución en el número de pruebas diagnósticas para TBL y TB. En Australia y Virginia (Estados Unidos) se apreció un aumento modesto en las notificaciones de casos, posiblemente explicado por contar con sistemas de salud avanzados que permitieron la atención de personas con ambas entidades (13).

Con la disminución de los diagnósticos de TB en el mundo se espera un exceso de más de 6 millones de casos de la enfermedad en los siguientes 5 años y 400.000 muertes adicionales en solo 2020 (14). Las medidas adoptadas para evitar la propagación del SARS-CoV-2 posiblemente influyeron en el aumento de la transmisión del bacilo de la TB en los hogares, las demoras en el diagnóstico y la falta de un inicio oportuno de la farmacoterapia contra la TB (15). Se prevé que el cambio en el foco de atención y la destinación de los recursos podría tener un efecto deletéreo para el abordaje diagnóstico y terapéutico de la enfermedad, especialmente en los países de bajos y medianos ingresos. Una reducción del 25%

en la detección de casos durante tres meses podría conducir a un aumento del 13% en las muertes por TB, con cifras de mortalidad semejantes a las informadas en 2015 (6). Asimismo, en nueve países con una alta carga de TB y que contribuyeron al 60% de los casos de TB en el mundo, el diagnóstico y el tratamiento de la TB disminuyeron en 23%, lo que equivale a un millón de casos perdidos (16).

De forma concomitante, la pandemia de COVID-19 agravó el empobrecimiento y la nutrición para millones de hogares vulnerables, y las medidas de encierro y permanencia en casa brindaron un mayor riesgo de transmisión de la TB, en especial por el hacinamiento concomitante. Para aquellos pacientes diagnosticados con TB, la atención holística y el apoyo centrados en la persona no fueron garantizados. A pesar de los potenciales beneficios de las consultas virtuales en cuanto a la adherencia y la supervisión del tratamiento, la telesalud no está disponible de forma rutinaria en muchos países (16). A la par, fue preocupante la dificultad para la entrega de alimentos, así como el apoyo económico y psicosocial a los hogares afectados por la TB durante la pandemia por COVID-19, lo que pudo aumentar la probabilidad de eventos catastróficos y los costos relacionados con la TB (3).

Datos preliminares de la OMS (registro aproximado de 80 países) establecieron que 1,4 millones de personas menos recibieron atención para la TB en 2020 en comparación con 2019. Los países con las mayores disparidades relativas fueron Indonesia (42%), Sudáfrica (41%), Filipinas (37%) y la India (25%) (17). Fue preocupante la falta de acceso a la atención médica debido a interrupciones del transporte, la restricción de movilidad, la reducción de horarios y de personal, el miedo y la estigmatización (18). De manera similar a lo ocurrido con los brotes de enfermedad por el virus del ébola en 2014 y 2015, el acceso limitado a la atención de la salud dio lugar a un incremento en las presentaciones de la TB, resultados adversos del tratamiento y mortalidad (19). Se anticipó que la pandemia aumentaría globalmente las muertes por TB en 20% durante los siguientes 5 años (20).

En cierta forma, los niños y adolescentes representan una población vulnerable que no fue muy tenida en cuenta en las respuestas mundiales frente a COVID-19 y TB (21). A esto se sumó que el comportamiento biológico de la TB y las dificultades diagnósticas en estos grupos de edad (22) pudieron agravar el efecto de la COVID-19 sobre la transmisión de la TB y las limitaciones para el funcionamiento de los servicios de salud (15).

Este contexto llevó a la definición por parte de la OMS de estrategias que incluían regímenes terapéuticos preventivos para los individuos de alto riesgo dentro de los que se consideraron aquellos expuestos a formas de TB resistentes a rifampicina y los contactos expuestos en el domicilio (15). No obstante, el informe global sobre TB de 2020 señaló que un número bajo de contactos expuestos en el hogar, 782.952 contactos menores de 5 años y 179.051 contactos de mayor edad, recibieron la terapia preventiva contra TB, lo que correspondió a menos de 20% de la requerida para 2022 y menos de un 1% de la meta trazada a 5 años, después de la exposición conocida a TB en el hogar en 2018 y 2019 (2).

Las reflexiones iniciales sobre esta realidad, además de advertir el impacto de la COVID-19 sobre la TB, reconocieron los desafíos que la COVID-19 creó para el control de la enfermedad, en particular acerca del desarrollo de estrategias integradas para abordar las dos emergencias sanitarias. Aunque es más difícil el camino para la eliminación de la TB, sigue existiendo una necesidad urgente por reactivar los esfuerzos colectivos y dar curso a la toma de decisiones y la implementación de acciones efectivas secuenciales o paralelas que permitan reducir las brechas en cuanto a prevención, cuidado y seguimiento, y faciliten la cobertura sanitaria universal (23). La prioridad ha sido la restauración del acceso y la provisión de los servicios esenciales de TB para el logro de al menos la recuperación de los niveles de detección de casos y de tratamiento correspondiente a 2019 (9).

Los focos de discusión y las estrategias que se propusieron para promover y mejorar la atención en torno a la TB y, con ello, mitigar su impacto en esta era de COVID-19, se resumen a continuación:

- Activar el liderazgo y la acción de alto nivel en múltiples sectores para reducir urgentemente las muertes por TB, aumentar la financiación, avanzar en la cobertura sanitaria universal con respecto a la prevención y la atención de la TB, abordar la resistencia a los medicamentos, promover los derechos humanos e intensificar la investigación sobre la TB (17).
- Desarrollar campañas de salud pública en torno a la prevención y el cuidado de la TB que promuevan un compromiso significativo por parte de comunidades, representantes de la sociedad civil y otros grupos. Este compromiso es imperativo para disipar los mitos, reducir el estigma y el miedo, cambiar el comportamiento de la salud y mejorar el acceso a los servicios para la población y el abordaje de la COVID-19, la TB y otras enfermedades respiratorias (16).

- La integración de los mensajes de salud pública basados en evidencias con respecto a la COVID-19, la TB y otras afecciones respiratorias bajo el liderazgo de los gobiernos y los sistemas de salud, y la consecuente información y educación esenciales (16).
- La sensibilización acerca de la situación de la TB en la época de pandemia por COVID-19, en el marco del Día Mundial de la Tuberculosis. Por ejemplo: “Una persona muere de TB cada 20 segundos. El reloj está corriendo” (16).
- La restauración y mejoramiento del cribado de la TB para identificar rápidamente a las personas infectadas o enfermas de TB. Las nuevas orientaciones publicadas por la OMS en el Día Mundial de la Tuberculosis tienen como propósito ayudar a los países a identificar las necesidades específicas de las comunidades, las poblaciones con mayor riesgo de contraer TB y los lugares más afectados para garantizar que las personas puedan acceder a los servicios de prevención y atención más adecuados. Esto puede lograrse mediante un uso más sistemático de los enfoques de detección que emplean herramientas novedosas. Entre estas se encuentran el uso de pruebas moleculares de diagnóstico rápido, el uso de la detección asistida por computador para interpretar las radiografías de tórax y el uso de una gama más amplia de enfoques para el cribado de la TB en personas con VIH. Las recomendaciones van acompañadas de una guía operativa para facilitar su aplicación (17).
- La reactivación de la práctica de las pruebas diagnósticas de TB (según resalta la Alianza Alto a la Tuberculosis) mediante: el aumento de la financiación, la logística, la formación, la dotación de personal y los sistemas de transporte. El uso de GeneXpert® podría mejorar el diagnóstico de TB, la detección temprana de casos y el fortalecimiento de las pruebas de resistencia (16). Se sugiere, en el mejor de los escenarios, contar con cámaras de bioseguridad al manipular el esputo o cualquier muestra infecciosa (18).
- La planificación proactiva y el seguimiento adecuado de procesos de compra y suministro de los medicamentos e insumos de diagnóstico de la TB para garantizar la atención sin demoras y la gestión de riesgo (18).
- El funcionamiento ininterrumpido de los servicios esenciales siguiendo protocolos estandarizados para el control de las infecciones (17).
- Usar precauciones especiales para la recolección y el transporte de muestras de esputo y líquido de lavado broncoalveolar (LBA), y du-

rante la recepción y el desembalaje en el laboratorio. Se recomendó la recolección del esputo en el hogar con instrucciones específicas (en una zona al aire libre fuera del hogar y lejos de otras personas) en la medida de lo posible, o considerar la alternativa de recolección en un espacio abierto y con buena ventilación, fuera de la institución de salud y guardando distancia del personal durante el procedimiento (18).

- La atención ambulatoria centrada en el paciente y la atención basada en la comunidad de los pacientes con TB deben elegirse sobre el tratamiento en un entorno hospitalario con el propósito de disminuir las posibilidades de transmisión, exceptuando los casos graves que ameritan hospitalización (18). Continúa siendo fundamental la anamnesis cuidadosa para el proceso diagnóstico y terapéutico.
- Considerar el uso de tratamientos exclusivamente orales contra la TB MDR y la TB extensamente resistente (XDR), y los esquemas acortados recomendados para el tratamiento preventivo de la TB (18).
- Ampliar el uso de las tecnologías digitales para proporcionar asesoramiento y apoyo a distancia, y ofrecer servicios de prevención y atención de la TB en los hogares (17). El uso de monitores electrónicos de la medicación y el apoyo por video pueden contribuir a que los pacientes completen el tratamiento de la TB (18), así como la notificación de eventos adversos.

Un ejemplo de adaptaciones en torno a fortalecer el objetivo de la eliminación de la TB en la era de la COVID-19 es una experiencia sudafricana:

- Utilización de evaluaciones de contactos en el domicilio basadas en el hogar y la comunidad mediante trabajadores comunitarios de la salud o equipos médicos con elementos de protección personal adecuados.
- Disponibilidad de las pruebas diagnósticas para los individuos con indicaciones clínicas.
- Inicio basado en el domicilio y la comunidad de la terapia preventiva de la TB en las personas que se encuentran bien.
- Dispensación basada en el domicilio y la comunidad de varios meses de medicación para los individuos quienes reciben la terapia preventiva de la TB.
- Seguimiento y asesoría telefónica para todos los individuos quienes reciben la terapia preventiva de TB, con visitas directas solamente para aquellos con dificultades o retos relacionados con el cumplimiento del manejo.

- Provisión de soporte socioeconómico con el apoyo de organizaciones para disminuir los riesgos de inseguridad alimentaria y nutricional (15).

En nuestro país, aún en la pandemia por COVID-19, la TB continúa siendo una prioridad en salud pública, de manera que se combinan los recursos humanos, técnicos y financieros con el fin de garantizar el mantenimiento de los servicios en salud. El Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis ha entrenado de forma virtual a más de mil trabajadores de la salud y a líderes comunitarios y brinda una atención regular a los pacientes, incluyendo aquellos con TB MDR. Varias actividades se destacan dentro de la gestión: la creación de un observatorio social virtual de la enfermedad, la adopción de la declaración de derechos y deberes de las personas afectadas por la TB, la integración de la prevención de la TB y la COVID-19 mediante el uso de tapabocas, el lavado de manos, el distanciamiento social y la divulgación de lineamientos sobre las medidas de protección personal, ambiental y administrativa para el control de la infección, el fortalecimiento del diagnóstico molecular, el suministro eficaz de medicamentos, el enfoque mixto de la supervisión y el tratamiento, y la evaluación y el seguimiento permanente (10).

El escenario local y mundial orientó a maximizar las acciones en torno a la eliminación de la TB concomitante a la situación de la COVID-19 (24), lo cual implicaba el fortalecimiento de la articulación de los diferentes actores del sistema de seguridad social en salud, las sociedades científicas y la comunidad, para poner en marcha las estrategias que más se ajusten a la realidad y el entorno sin perder de vista que esto no significa minimizar esfuerzos, soluciones o recursos, sino canalizar y medir las intervenciones buscando mejores resultados en la lucha contra la TB infantil. Como Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica (ACNP) tenemos los compromisos de sensibilizar y educar en torno a la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el control de la enfermedad, de modo que se facilite la toma de decisiones clínicas y se optimice el cuidado de los niños. Del mismo modo, es nuestra misión liderar y participar de manera interdisciplinaria y continua en las actividades asistenciales y administrativas que contribuyan a mejores desenlaces en salud.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1257851/retrieve>
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>
3. Malik AA, Safdar N, Chandir S, et al. Tuberculosis control and care in the era of COVID-19. *Health Policy Plan.* 2020;35(8):1130-2.
4. Wang R, Zhang X, Irwin DM, et al. Emergence of SARS-like coronavirus poses new challenge in China. *J Infect.* 2020;80(3):350-71.
5. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 — 11 March 2020 [Internet]. World Health Organization; 2020 [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
6. Comella-Del-Barrio P, De Souza-Galvão ML, Prat-Aymerich C, et al. Impact of COVID-19 on Tuberculosis Control. *Arch Bronconeumol.* 2021;57:5-6.
7. Orús A. Número de personas fallecidas a consecuencia del coronavirus a nivel mundial a fecha de 12 de junio de 2022, por continente [Gráfica en Internet]. Statista [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/1107719/covid19-numero-de-muertes-a-nivel-mundial-por-region/>
8. Visca D, Ong CWM, Tiberi S, et al. Tuberculosis and COVID-19 interaction: A review of biological, clinical and public health effects. *Pulmonology.* 2021;27(2):151-65.
9. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/363752>
10. World Health Organization. Programmatic innovations to address challenges in tuberculosis prevention and care during the COVID-19 pandemic [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1347317/retrieve>
11. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Lineamientos para la prevención y control de la tuberculosis ante la contingencia de la pandemia generada por el COVID-19 en Colombia año 2020 [Internet]. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia; 2020 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/GIPS23.pdf>

12. Nikolayevskyy V, Holicka Y, van Soolingen D, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis laboratory services in Europe. *Eur Respir J*. 2021;57(1):2003890.
13. Migliori GB, Thong PM, Alffenaar JW, et al. Gauging the impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis services: a global study. *Eur Respir J*. 2021;58(5):2101786.
14. Cilloni L, Fu H, Vesga JF, et al. The potential impact of the COVID-19 pandemic on the tuberculosis epidemic a modelling analysis. *EclinicalMedicine*. 2020;28:100603.
15. Mohr-Holland E, Douglas-Jones B, Apolisi I, et al. Tuberculosis preventive therapy for children and adolescents: an emergency response to the COVID-19 pandemic. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(3):159-61.
16. Wingfield T, Karmadwala F, MacPherson P, et al. Challenges and opportunities to end tuberculosis in the COVID-19 era. *Lancet Respir Med*. 2021;9(6):556-8.
17. André MH. El COVID-19 pone en evidencia por qué necesitamos el multilateralismo más que nunca [Internet]. Organización Internacional del Trabajo; 2020 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible: [https://www.ilo.org/global/about-the-ilo/newsroom/news/WCMS\\_744390/lang-es/index.htm](https://www.ilo.org/global/about-the-ilo/newsroom/news/WCMS_744390/lang-es/index.htm)
18. Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis y COVID-19: lo que el personal de salud y las autoridades deben saber [Internet]. Organización Panamericana de la Salud; 2020 [citado el 7 de febrero de 2023]. <https://www.paho.org/es/noticias/20-3-2020-tuberculosis-covid-19-lo-que-personal-salud-autoridades-deben-saber>
19. Stop TB Partnership. 12 Months of COVID-19 Eliminated 12 Years of Progress in the Global Fight Against Tuberculosis [Internet]. Ginebra: Stop TB Partnership; 2021 [citado el 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.stoptb.org/news/12-months-of-covid-19-eliminated-12-years-of-progress-global-fight-against-tuberculosis>
20. Hogan AB, Jewell BL, Sherrard-Smith E, et al. Potential impact of the COVID-19 pandemic on HIV, tuberculosis, and malaria in low-income and middle-income countries: a modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(9):e1132-e1141.
21. Reuter A, Seddon JA, Marais BJ, et al. Preventing tuberculosis in children: A global health emergency. *Paediatr Respir Rev*. 2020;36:44-51.
22. Seddon JA, Furin JJ, Gale M, et al. Caring for children with drug-resistant tuberculosis: practice-based recommendations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(10):953-64.
23. Alene KA, Wangdi K, Clements ACA. Impact of the COVID-19 Pandemic on Tuberculosis Control: An Overview. *Trop Med Infect Dis*. 2020;5(3):123.
24. Ministerio de Salud y Protección Social Colombia. Comportamiento programático de la TB en el marco de la emergencia sanitaria a causa de la COVID-19. Bogotá, 26 de mayo de 2022. [Documento oficial sin edición].

# VACUNA BCG

# 14

Jairo Bedoya Giraldo, MD

## INTRODUCCIÓN

La vacuna BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*) es un aislamiento derivado y purificado del *Mycobacterium bovis* en una forma atenuada que se utiliza para prevenir formas graves de tuberculosis extrapulmonar (TBEP) (meníngea y diseminada) en la población infantil. Tras la aplicación de la vacuna puede aparecer una pápula roja, sensible e indurada, que generalmente deja una cicatriz superficial de un tamaño entre 5 mms y 9 mms. También se considera normal la aparición de adenopatías regionales de menos de 15 mm, sin eritema ni vesículas. Se deberá evaluar la existencia de la cicatriz de la BCG en el estudio de contactos de casos de tuberculosis; no obstante, ni la ausencia de cicatriz, ni una reacción a negativa a la tuberculina o derivado proteico purificado (PPD) indican falta de protección (1, 2). Una segunda vacuna (revacunación) no muestra beneficios adicionales contra la enfermedad, aunque la PPD o el ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA) sean negativos (1-3).

La vacuna ofrece una protección (eficacia) entre 64,4% y 78% para TB meníngea y miliar y una protección global de 50% (4). La protección contra la TB pulmonar (TBP) es incierta y oscila entre 0% y 80% (5, 6). Algunos estudios de cohortes encuentran una protección de la BCG de 59 % en lactantes VIH negativos y de 0% en lactantes VIH positivos (7). Las razones para esta variabilidad pueden ser múltiples, incluyendo las diferentes cepas de BCG usadas, los diferentes niveles de exposición e inmunidad a micobacterias no tuberculosas, los errores en la técnica de inmunización,

las muestras pequeñas de pacientes, el inadecuado seguimiento, las poblaciones no comparables, entre otras. No existe una prueba disponible para determinar la duración de la inmunidad; su capacidad de protección es inconstante y transitoria y no dura más de 15 años (8).

En Colombia, la vacuna de BCG es gratuita y está autorizada también para la aplicación a convivientes de personas afectadas por la enfermedad de Hansen, es decir, personas que residen intra - domiciliariamente con el caso durante un período mínimo de seis meses, incluyendo a niños menores de seis meses (1), y es utilizada en otras regiones para la prevención de la úlcera de Buruli, causada por el *M. ulcerans* (3).

De acuerdo con los lineamientos del Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) de Colombia, la aplicación de la BCG se indica al momento del nacimiento, antes del egreso hospitalario del recién nacido para evitar una infección comunitaria. Se deberá tener en cuenta para aplicarla que el peso del recién nacido debe ser superior a los 2000 g, para lo cual se aplica en dosis única hasta los 11 meses y 29 días del nacimiento. En lactantes con peso menor de 2000 g, deberá evaluarse por especialista la indicación de la vacunación y, en dado caso, podrá retrasarse la aplicación de la dosis hasta tanto se obtenga una indicación prescrita por el especialista tratante (1). La vacunación no se debe diferir si el riesgo de exposición a la infección tuberculosa es alto, pero, si el riesgo es pequeño o no existe, la vacunación se debe retrasar hasta los 3 o 6 meses (4), o hasta que se cumplan los 2000 g de peso (1). Si la BCG no puede ser aplicada al nacimiento, debería administrarse tan pronto como sea posible, ojalá en el contacto siguiente que se tenga con el niño (3) En niños pertenecientes a pueblos indígenas, víctimas del conflicto armado, en condiciones de desplazamiento o provenientes de comunidades de áreas rurales dispersas, se podrá aplicar hasta los 5 años (1).

Las contraindicaciones de la vacunación con BCG son:

- Deficiencia de la respuesta inmunitaria primaria o secundaria, fundamentalmente en niños afectados de inmunodeficiencia congénita o niños afectados de respuesta inmune disminuida por la acción de ciertos medicamentos (corticosteroides, agentes alquilantes, antimetabolitos), la radiación o por procesos oncológicos (linfoma, leucemia, enfermedad de Hodgkin u otros tumores del sistema retículo-endotelial) (9). Aquí debemos incluir a niños expuestos *in utero* a tratamientos inmunosupresores y a los que, habiendo nacido, están lactando de

madres sometidas a este tipo de medicamentos, incluyendo además a los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ) (10).

- Niños afectados de malnutrición del tipo Kwashiorkor y marasmo, sin antecedentes de BCG.
- Niños afectados por quemaduras.
- Angiopatías o hemopatías graves (4).

Frente a las contraindicaciones de la vacunación con BCG en relación con el VIH, se encuentran (con recomendación fuerte y calidad de la evidencia no graduada):

- Lactantes y niños con diagnóstico confirmado de VIH (1, 2). Aunque la evidencia es limitada, para los recién nacidos, los lactantes y los niños con infección por VIH confirmado por pruebas virológicas tempranas, la vacunación con BCG debe retrasarse hasta que se haya iniciado el tratamiento antirretroviral y estén clínicamente bien e inmunitariamente estables ( $CD4 >25\%$  para niños menores de 5 años y recuento de  $CD4 \geq 200$  si tiene más de 5 años) (7, 11).
- Los recién nacidos hijos de madres infectadas por el VIH en los que se desconoce si están o no infectados, pero que tienen síntomas compatibles con infección por el VIH, no deberían ser inmunizados, ya que los riesgos de la vacunación exceden a los beneficios (2, 4).
- En lactantes cuyo estado de VIH es desconocido, no tienen signos ni síntomas que hagan sospechar la presencia del virus y cuyas madres son VIH positivas, la vacuna BCG debería ser aplicada después de considerar algunos factores locales (2):
  - Que haya cobertura y se garantice la funcionalidad del programa de Prevención de la Transmisión de Madre a Hijo (PMTCT).
  - Posibilidad de diferir la vacunación BCG en niños expuestos a VIH, hasta que la infección se descarte.
  - Disponibilidad de diagnóstico VIH rápido o temprano.
  - Administración oportuna de tratamiento antirretroviral a los niños VIH positivos.

Si no se dispone de ninguno de los anteriores factores locales, los neonatos deberían ser vacunados si no tienen evidencia clínica sugestiva de in-

fección por el VIH, sin tener en cuenta si la madre tiene o no tratamiento antirretroviral (11).

- Los niños nacidos de madres en las que se desconoce su estado con respecto a la infección por el VIH deberían recibir la BCG al nacimiento, ya que los beneficios exceden los riesgos potenciales (2,7,4).

## **INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

La vacuna BCG puede ser administrada al mismo tiempo que las vacunas atenuadas, incluyendo vacunas combinadas contra sarampión, rubéola y paperas. Si no es así, deben separarse por, al menos, 4 semanas de intervalo. No existe ningún problema con las vacunas inactivadas, que se pueden administrar en cualquier momento, antes, durante o después de esta vacuna (4). Si se administran otras vacunas al mismo tiempo que la vacuna BCG, no deben aplicarse en el mismo brazo debido al riesgo de linfadenitis regional. Se debe dejar pasar 3 meses para utilizar el mismo brazo donde se aplicó la BCG.

No se debe administrar la vacuna a pacientes que hayan sido tratados con medicamentos anti-TB (9).

La prueba de tuberculina (PPD) no necesita ser aplicada de rutina antes de la vacunación con BCG en niños menores de 6 años, a menos que ellos tengan una historia de residencia o de estancia de más de 1 mes en un país con alta incidencia de TB (10). Esto se aplica para aquellos niños que no les colocaron la BCG al nacimiento.

Es recomendado que la vacunación con BCG dependa de la prevalencia de la TB en el país. En países con alta prevalencia de TB, los beneficios de la vacunación con la BCG sobrepasan los riesgos; la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda una política de vacunación rutinaria con BCG para todos los neonatos. La BCG no debería aplicarse a niños VIH positivos en países de baja prevalencia.

## **REACCIONES ADVERSAS**

En general, la vacunación con BCG puede generar entre 1% y 2% de reacciones adversas, de las cuales la mayoría se resolverán en unos pocos meses. No suele causar fiebre o malestar. Algunos días después de la vacunación se desarrolla un nódulo de induración en el sitio de la inyección,

que disminuye gradualmente y es reemplazado por una lesión local que puede ulcerarse semanas más tarde. Esta lesión local no requiere tratamiento ni deben usarse apósitos, ya que se cura espontáneamente con la formación de una pequeña escara plana. Ocasionalmente puede observarse un engrosamiento de los nódulos linfáticos, cervicales o axilares, que tampoco requiere tratamiento.

Una respuesta exagerada a la vacuna BCG puede provocar una úlcera supurante. Esto puede atribuirse a una inyección subcutánea inadvertida o a una dosis excesiva. Se recomienda mantener la úlcera seca y evitar el roce con la ropa, por ejemplo, evitando la ropa ajustada.

Dependiendo de su ubicación en relación con el lugar de la inyección, las complicaciones de la vacunación con BCG se pueden clasificar en cuatro categorías (12):

- *Complicaciones locales*: están ubicadas en el sitio de la vacuna. Están representadas por un absceso por BCG que se produce, en promedio, 2,4 meses después de la vacunación, y una ulceración por BCG que persiste durante más de 4 meses o que sea igual o mayor de 10 milímetros. El lupus vulgar inducido por BCG ocurre muy raramente, y suele hacerlo, en promedio, un año después de la vacunación, con un aspecto idéntico al lupus tuberculoso.
- *Complicaciones regionales*: producen adenitis por BCG ipsilateral al sitio de la vacuna, axilar, supraclavicular, cervical o en la parte superior del brazo. La adenitis por BCG puede ser sencilla o supurativa y aparece en promedio de 3 a 28 semanas después de la vacunación.
- *Complicaciones remotas*: se localizan fuera del sitio local o regional ipsilateral a la vacunación. Llegan a un solo sitio (p. ej.: pulmón, líquido cefalorraquídeo, orina, hueso o recubrimiento de piel distante). La osteomielitis por BCG es la más común de ellas. El cuadro clínico es insidioso e inespecífico. La lesión suele ser única, con afectación de las epífisis o las metáfisis de los huesos largos, especialmente en las extremidades inferiores. Ocurre en promedio 1 año después de la vacunación.
- *Complicaciones diseminadas (becegeitis)*: la becegeitis (*BCGosis*) es una infección que afecta a varios sistemas orgánicos. El germen está presente en al menos 2 sitios anatómicos alejados de la región de vacunación, o al menos en la sangre o la médula ósea. La becegeitis siempre se manifiesta por afectación sistémica (fiebre, pérdida de peso, anemia), a menudo con adenopatías y hepatoesplenomegalia. Ocurre durante el primer año de vida, siempre por inmunosupresión.

El retraso en el diagnóstico es frecuente y la tasa de mortalidad alcanza el 80%, incluso bajo tratamiento. La becegeitis también puede ocurrir en la infección dual por *M. tuberculosis* y *M. bovis*, por ejemplo, una complicación regional de la BCG, asociada con una infección pulmonar por *M. tuberculosis*.

El diagnóstico de becegeitis es difícil y el tratamiento es especializado, debido a que el *M. bovis* es resistente natural a pirazinamida y requiere altas dosis de los otros medicamentos de primera línea; por ejemplo, los expertos recomiendan una dosis diaria de isoniacida de hasta 15 mg/kg (máximo 300 mg) y una dosis diaria de rifampicina de hasta 20 mg/kg (máximo 600 mg) por al menos 9 meses de tratamiento, monitorizando de forma continua los efectos tóxicos y la respuesta al tratamiento (2). El *M. bovis* es sensible al resto de los medicamentos de primera línea. Rara vez se han informado cepas multirresistentes (MDR). Aunque no existen guías claras para el tratamiento de la BCG diseminada, la terapia inicial para enfermedad por *M. bovis* debería incluir 3 o 4 medicamentos, excluyendo la pirazinamida, por lo que se puede tratar con rifampicina, isoniacida y etambutol durante 9 meses (6,13), con o sin levofloxacina (3). Estos pacientes requieren manejo por experto en tuberculosis.

El síndrome inflamatorio de reconstitución inmune inducido por la vacuna BCG (BCG-SIRI) se notifica cada vez más en niños que viven con VIH y que han iniciado terapia antirretroviral (ARV). Generalmente se desarrolla en los 3 primeros meses de recuperación inmune y se presenta como abscesos locales o linfadenitis regional, usualmente sin diseminación. El inicio temprano de la terapia ARV, antes de la progresión inmunológica o clínica del VIH, ha mostrado una reducción sustancial del riesgo de BCG-SIRI (3). El BCG-SIRI puede causar morbilidad significativa, aunque, a diferencia de la enfermedad de BCG diseminada, rara vez es mortal (2).

Otros eventos raros incluyen sarcoidosis, lesiones oculares (conjuntivitis, coroiditis o neuritis óptica), eritema nodoso y, más raramente, meningitis (3).

## NUEVAS VACUNAS EN INVESTIGACIÓN

En la actualidad existen 5 preparados en distintas fases de investigación que pueden clasificarse en 3 grandes categorías estratégicas (4):

1. *Prevención preexposición*: dirigidas a recién nacidos y lactantes antes de la primera exposición.
2. *Prevención posexposición*: dirigidas a adolescentes y adultos jóvenes vacunados.
3. *Vacunas terapéuticas destinadas a ser usadas complementando a los fármacos anti-TB*.

En cuanto a los tipos de vacunas en investigación, se dispone de:

- *Vacunas de subunidades*: utilizan antígenos seleccionados por la respuesta en personas enfermas o antígenos recombinantes.
  - Vacunas que utilizan virus como vehículo.
  - Vacunas de proteínas recombinantes que se formulan con adyuvantes.
- *Vacunas vivas, atenuadas*:
  - *M. tuberculosis* atenuada (MTBVAC)-.
  - BCG recombinante que sobre expresa Ag85B.
  - BCG recombinante que introduce una región (RD1) del *M. tuberculosis* ausente en la BCG.
  - BCG recombinante que introduce un gen de *L. monocytogenes*.
- *Vacunas inactivadas*:
  - *M. no tuberculosis* inactivado por calor.
  - *M. no tuberculosis* (VACCAE).
  - Vacuna inactivada poliantigénica de fragmentos liposomales de *M. tuberculosis* inactivado (RUTI).

Entre las vacunas en investigación destacan las siguientes:

- *M72/AS01E (GSK)*: el informe de la OMS destaca esta vacuna como prometedora por los resultados mostrados en un ensayo en fase II b, para la prevención del desarrollo de enfermedad en individuos adultos con TBL. La eficacia vacunal es de 54 % (IC de 90%: 13,9%-75,4%; IC de 95%: 2,9%-78,2%;  $p=0,04$ ) después de 2 años de seguimiento. Aunque quedan numerosas incertidumbres por aclarar (protección en personas no infectadas y en personas con VIH). Si los resultados mostrados se confirman en los estudios fase III tendría potencial para llegar a transformar la historia de la tuberculosis.
- *MTBVAC (de la Universidad de Zaragoza, España)*: esta vacuna es la primera y única vacuna atenuada basada en *M. tuberculosis* que ha

alcanzado la fase IIa de investigación en humanos. Los experimentos practicados durante los últimos 20 años han demostrado que MTB-VAC es una vacuna segura, inmunogénica y que protege mejor que la vacuna BCG frente a la infección por *M. tuberculosis* en distintos modelos animales. Una hipótesis es que MTBVAC conserva la mayor parte de antígenos del microorganismo, entre ellos ESAT-6 y CFP-10, lo que da lugar a una mejor respuesta inmune. La población diana son los neonatos, lo que reemplazaría a la BCG, y también, como refuerzo de la BCG previa, los adolescentes y los adultos.

- *RUTI (Archivel Farma. España)*: se investiga su uso terapéutico como agente inmunomodulador con capacidad para activar una respuesta amplia del sistema inmune complementario al tratamiento anti-TB, en particular en enfermos con resistencias a los fármacos.

En resumen, el panorama del desarrollo de nuevas vacunas frente a la TB es moderadamente optimista, aunque no se vislumbran resultados a corto plazo y los retos pendientes son muchos y complejos.

## FICHA TÉCNICA

### Nombre del biológico

- Vacuna BCG 0,75 mg/mL polvo y disolvente para suspensión inyectable (9).

#### Composición cualitativa y cuantitativa

- Tras la reconstitución, 1 dosis (0,1 mL) para adultos y niños a partir de 12 meses contiene: *M. bovis* BCG, con entre  $2 \times 10^5$  UFC y  $8 \times 10^5$  UFC de bacilos vivos atenuados (9).
- Tras la reconstitución, 1 dosis (0,05 mL) para niños menores de 12 meses de edad contiene: *M. bovis* BCG con  $1 \times 10^5$  UFC y  $4 \times 10^5$  UFC de bacilos vivos atenuados (9).
- Envase multidosis de 10 dosis para adultos y 20 dosis para niños después de reconstituida (9).
- Actualmente existen varias vacunas disponibles, todas ellas derivadas de la cepa original, aunque la cepa francesa Pasteur 1173 P2, la cepa danesa 1331, la cepa Glaxo 1077 y la cepa Tokio 172 constituyen alrededor de 90% de las vacunas BCG en todo el mundo (5).

## Forma farmacéutica

- Polvo y disolvente para suspensión inyectable (9).
- Polvo blanco cristalino, el cual, debido a la pequeña cantidad de polvo que contiene el vial, es difícilmente perceptible a la vista. El disolvente es una solución incolora sin partículas visibles (9).

## Reconstitución

Para la reconstitución, debe utilizar únicamente el disolvente suministrado con la vacuna BCG. El tapón de goma no debe ser limpiado con ningún antiséptico o jabón. Si se utiliza alcohol para limpiar el tapón del vial, es necesario esperar a que se evapore antes de que la aguja de la jeringa lo atraviese. La vacuna se debe inspeccionar visualmente antes y después de la reconstitución para detectar cualquier partícula extraña antes de la administración. Usando una jeringa con una aguja larga, se debe transferir al vial el volumen de disolvente especificado en la etiqueta. No deben emplearse otros disolventes, ya que podrían estropear la vacuna. Hace falta invertir el vial cuidadosamente varias veces para mezclar el liofilizado completamente y *jamás* debe agitarse. Antes de la extracción de cada dosis de vacuna previamente reconstituida, es necesario mezclar suavemente el vial. Cuando se extraiga en la jeringa, la suspensión de vacuna debe parecer homogénea, ligeramente opaca e incolora (9).

## Posología

- *Niños mayores de 1 año y adultos*: una dosis única de 0,1 mL.
- *Niños menores de 1 año*: una dosis única de 0,05 mL (9).

## Forma de administración (técnica)

La vacuna BCG se administra estrictamente por *vía intradérmica* en el cuadrante superior externo del brazo izquierdo (zona deltoidea). El lugar donde va a aplicarse la inyección debe estar limpio y seco. Si se utiliza un antiséptico (p. ej.: alcohol) para limpiar la piel, hay que dejar que se evapore completamente antes de la inyección. La vacuna BCG debe ser administrada por personal entrenado en la técnica intradérmica (9).

La manera como de aplicarse en la piel es la siguiente (3):

- Aguja corta y delgada (15 mm, calibre 26).
- La jeringa debe estar en un ángulo entre 5° y 15° en relación con la piel.
- La aguja debe ser colocada casi plana con respecto a la piel del paciente, con el bisel hacia arriba.
- El bisel de la aguja debe introducirse hasta que la piel lo recubra por completo.
- Durante la aplicación debe sentirse una resistencia a la entrada del líquido y aparecer una pequeña ampolla, lo que indica que el líquido está dentro de la dermis.

## Precauciones especiales y de conservación

- Período de vigencia de la vacuna: 18 meses (9).
- Disolvente (medio Sauton diluido): 36 meses (9).
- Debe utilizarse inmediatamente después de su reconstitución (9).
- Es necesario almacenarla en una nevera entre 2°C y 8°C. No debe congelarse (9).
- Los viales en el embalaje exterior deben mantenerse conservados para protegerlos de la luz (9).

## REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 227 de 2020: Por medio de la cual se adoptan los lineamientos técnicos del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis y se dictan otras disposiciones. Diario Oficial 51.233. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-227-de-2020.pdf>
2. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programs on the management of tuberculosis in children [Internet]. 2.ª edición. Geneva: WHO; 2014 [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112360/9789241548748\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112360/9789241548748_eng.pdf)
3. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis: module 5: management of tuberculosis in children and adolescents [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1414333/retrieve>

4. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Tuberculosis. BCG. Manual de inmunizaciones en línea de la AEP [Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2021. [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-40>
5. Calle M, Niederbacher J, Cala LI, Bedoya J, Montes A. Tuberculosis. En: Posada Saldarriaga R, ed. Neumología Pediátrica. Bogotá: Distribuna; 2016. p. 503-23.
6. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programs on the management of tuberculosis in children [Internet]. Geneva: WHO; 2006 [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69389/WHO\\_HTM\\_TB\\_2006.371\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69389/WHO_HTM_TB_2006.371_eng.pdf)
7. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Vacunación en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Manual de inmunizaciones en línea de la AEP [Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2023. [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-15>
8. Recomendaciones SEPAR. Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2002;38(9):441-51.
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica vacuna BCG 0,75 mg/ml polvo y disolvente para suspensión inyectable [Internet]. Centro de información de medicamentos; 2020 [citado 8 de marzo de 2021]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/40773/FT\\_40773.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/40773/FT_40773.html)
10. National Institute for Health and Care Excellence. Tuberculosis [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2019 [citado 7 de febrero de 2023]. (National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553007/>
11. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 5: management of tuberculosis in children and adolescents [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046832>
12. Kourime M, Akpalu ENK, Ouair H, et al. Bécégites de l'enfant : diagnostic, classification et exploration. Archives de Pédiatrie. 2016;23(7):754-9.
13. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. En: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, et al. editores. Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases. 32.ª edición. Itasca, Illinois: American Academy of Pediatrics; 2021. p. 786-814.



# BIOSEGURIDAD Y PREVENCIÓN DE INFECCIÓN EN LA TUBERCULOSIS

# 15

Jairo Bedoya Giraldo, MD

La bioseguridad se define como el conjunto de medidas preventivas destinadas a mantener el control de factores de riesgo procedentes de agentes biológicos, físicos o químicos que tienen como fin prevenir impactos nocivos y así asegurar que el desarrollo o producto final de dichos procedimientos no atenten contra la salud y la seguridad de los trabajadores de la salud, los pacientes, los visitantes y el medioambiente (1).

## **PREGUNTA 1. CUANDO EXISTEN MENORES DE 18 AÑOS QUE HAN TENIDO CONTACTO DOMÉSTICO CON UN CASO DE TUBERCULOSIS (TB) ¿QUÉ MEDIDAS SE DEBEN TENER EN CUENTA PARA PREVENIR LA PROPAGACIÓN DE LA TB?**

Se deben tener en cuenta las siguientes recomendaciones (2):

- Mantener limpias las superficies al interior de la vivienda.
- Suspender las visitas a menores de 5 años y de personas que vivan con el VIH u otras inmunodeficiencias, o con diabetes durante los primeros 15 días tras haber iniciado el tratamiento.
- Ventilar muy bien la casa. Esta debe tener ventanas que permitan circular el aire y acceso a la luz del sol.
- Cubrir la boca y la nariz con un pañuelo desechable o con el antebrazo al toser o estornudar. Toser sobre un papel desechable, como papel higiénico o servilletas, es una medida aceptable. Las secreciones que se producen al toser o estornudar deben recogerse en el papel desecha-

ble y guardarse en una bolsa de plástico, la cual se cerrará y se arrojará a la basura del hogar.

- Lavar las manos después de toser o expectorar.
- Usar mascarilla quirúrgica desechable que cubra la boca y la nariz de la persona afectada por tuberculosis (TB) los primeros 15 días de tratamiento, si se trata de una TB pulmonar sensible.
- No fumar. El humo de cigarrillo no produce TB, pero sí favorece el desarrollo de la enfermedad y puede complicarla.
- Evitar el consumo de bebidas alcohólicas durante el tratamiento.
- La alimentación debe ser adecuada en horarios, cantidad y calidad.
- Buscar apoyo en los familiares, amigos y compañeros de trabajo del paciente para el tratamiento, seguimiento y para mejorar su adherencia.
- Tomar todas y cada una de las dosis ordenadas de medicamentos tal y como se lo ha indicado el médico. Esto disminuye el riesgo de transmisión de la enfermedad a sus contactos cercanos. Si omitió alguna dosis, infórmelo al personal de salud.
- Los exámenes diagnósticos para esta enfermedad, los controles médicos y los medicamentos para el tratamiento de la TB sensible y resistente son gratuitos.
- Cualquier síntoma relacionado con la toma del tratamiento, tales como molestias gástricas, rasquiña, vómito, coloración amarilla en la piel u otra molestia, debe ser informado de inmediato al personal de salud. No debe suspenderse el tratamiento hasta tanto el médico no evalúe el caso.
- Aunque haya disminución de síntomas o una mejoría completa de la enfermedad, el tratamiento debe hacerse durante todo el tiempo que se haya indicado.
- Es necesario que el tratamiento se tome 1 hora después de las comidas principales, ya sea después del desayuno o del almuerzo, siempre a la misma hora y con abundante agua.
- Alimentarse con una dieta rica en proteínas, frutas y verduras; evitar la ingesta de grasas.
- Asistir a las diferentes interconsultas solicitadas por el médico tratante.
- Efectuar un estudio de contacto a todas las personas que viven en la casa con el caso fuente.
- No se requiere separar los cubiertos ni los utensilios personales del enfermo, pues la TB no se transmite por compartir alimentos o por

la saliva. El lavado adecuado de estos elementos con agua y jabón es suficiente.

- Ante duda o inquietud, el paciente debe referirla al personal de salud.

## **PREGUNTA 2. PARA EL PERSONAL QUE LABORA EN UNA INSTITUCIÓN DE SALUD, INCLUYENDO LOS ESTUDIANTES, ¿QUÉ ESTRATEGIAS Y ACTIVIDADES SE DEBEN FOMENTAR PARA EL CONTROL DE LA INFECCIÓN Y LA REDUCCIÓN DE LA EXPOSICIÓN LABORAL A LA TUBERCULOSIS?**

Se deben fomentar las estrategias y actividades que se relacionan a continuación (2,3).

### **Etiqueta de la tos**

Enseñar a las personas para que cubran su boca y nariz con el antebrazo o un pañuelo desechable o de tela antes de toser y estornudar, de modo que se minimice el número de partículas expulsadas al ambiente. El personal de salud deberá incentivar esta práctica, particularmente en las salas de espera, urgencias, consulta externa, entre otros.

### **Higiene de manos**

Esta medida se debe adoptar para la prevención de enfermedades de tipo respiratorio y por contacto en los ámbitos institucional y comunitario (4).

### **Aislamiento respiratorio por aerosoles**

Esta medida debe estandarizarse con el fin de limitar la exposición del personal de salud, los pacientes y los visitantes ante la existencia de un caso presuntivo o confirmado de tuberculosis pulmonar (TBP) (5).

El criterio de interrupción del aislamiento para casos de TBP sensible será dado tras 15 días de iniciado el tratamiento, teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

- *Control bacteriológico negativo en tres días diferentes*: se consigue por medio de una muestra obtenida del esputo a la primera hora de la mañana. Si bien los niños son menos contagiosos por ser menos bacilíferos, aun así, se recomienda su aislamiento hasta 15 días después

de iniciado el tratamiento, aunque sea imposible obtener muestras de esputo y no se tomen las muestras de jugo gástrico.

- *Mejoría clínica*: disminución de la tos y la expectoración.
- *Estar recibiendo tratamiento directamente observado*: el criterio de interrupción del aislamiento para casos de tuberculosis farmacorresistente (TB FR) será dado tras 30 días de haberse iniciado el tratamiento, evaluando los criterios ya mencionados (2).

Las instituciones de salud tienen la responsabilidad de tener habitaciones individuales para el aislamiento respiratorio para casos confirmados de TB FR y sensible. Para los casos de tuberculosis extrapulmonar (TBEP) sin compromiso respiratorio, no se requiere aislamiento,

### Minimizar tiempos en servicios de salud

Debe priorizarse la atención de las personas con diagnóstico o con presunción de TB en los servicios de urgencias, consulta externa o donde acudan a recibir el tratamiento diariamente. Además, es fundamental que se ofrezca y se asegure el uso de la mascarilla quirúrgica y la etiqueta de la tos a las personas con síntomas y expectoración de más de 15 días.

### **PREGUNTA 3. ¿CUÁLES ACTIVIDADES ESPECÍFICAS DE OBLIGATORIO CUMPLIMIENTO EN EL ÁMBITO ADMINISTRATIVO Y GERENCIAL DEBEN ADOPTAR Y ADAPTAR LAS INSTITUCIONES PRESTADORAS DE SALUD PARA FOMENTAR EL CONTROL DE LA INFECCIÓN Y LA REDUCCIÓN DE LA EXPOSICIÓN LABORAL A LA TB EN EL PERSONAL DE SALUD?**

Se deben adoptar las siguientes actividades mínimas de obligatorio cumplimiento (2, 3, 6):

- Contar con una persona o un equipo responsable para la implementación de las medidas de control de infecciones en la institución.
- Definir en protocolos o guías de manejos la priorización de atención de sintomáticos respiratorios o de personas afectadas por TB.
- Efectuar como mínimo una jornada anual de capacitación al personal de salud sobre las medidas de control de infecciones en TB y uso de los elementos de protección respiratoria.

- Identificar las zonas de mayor riesgo de transmisión de la enfermedad para generar las medidas correspondientes
- Identificar los procedimientos de mayor riesgo de transmisión de la TB para el personal de salud, por ejemplo: inducción de esputo, realización del cultivo, intubación traqueal, micronebulizaciones, administración de medicamentos inhalatorios, entre otros, e incluir estándares de uso de respiradores N-95.
- Buscar activamente sintomáticos respiratorios, por ejemplo, con tos de más de 15 días, en el personal hospitalario y los pacientes. Además, debe incluirse una pregunta obligatoria en la historia clínica y el registro de enfermería que indague sobre síntomas respiratorios en el triaje, sin tener en cuenta el motivo de consulta.
- Crear una ruta para el sintomático respiratorio de modo que tenga acceso prioritario a cualquier servicio.
- Garantizar la recepción de las muestras de esputo en el laboratorio sin restricción de horarios y contar con resultados en menos de 48 horas.
- Iniciar el tratamiento de la TB en las primeras 24 horas después de haber hecho el diagnóstico.
- Aplicar la prueba de tuberculina al personal de salud durante su ingreso a la institución y repetir acorde al riesgo, como se describe en la **Tabla 1 y 2** (2, 6).
- La prueba de tuberculina para el personal de salud debe garantizarse y proveerse por el empleador, sin restricciones de ninguna clase.
- Generar estrategias de información y educación para la salud sobre prevención de la TB y su tratamiento, según con las características de la población objeto.
- El empleador deberá garantizar la compra y distribución de los elementos de protección respiratoria (N-95) al personal de salud.
- El personal de salud deberá ser instruido para el adecuado uso de estos elementos.
- Efectuar informe de casos de TB existentes en los trabajadores de la salud al Sistema de Vigilancia en Salud Pública, en el registro del Programa de Tuberculosis y realizar su debido informe a la administradora de riesgos laborales (ARL).

**Tabla 1.** Clasificación del riesgo de exposición de los trabajadores de la salud a la tuberculosis

Parámetros	Bajo riesgo	Mediano riesgo	Alto riesgo
<200 camas de hospitalización	Atención anual de <3 pacientes con TB	Atención anual de ≥3 pacientes con TB	Lugares donde haya atención de casos de TBP y que se hayan informado casos de transmisión al personal de salud
≥200 camas de hospitalización	Atención anual <6 pacientes con TB	Atención anual de ≥6 pacientes con TB	
Consulta externa	Atención anual <3 pacientes con TB	Atención anual de ≥3 pacientes con TB	
Tratamiento de Pacientes con TB	Contacto con personas en tratamiento para TBL o TB activa Contacto con personas asintomáticas Permanencia en lugares donde no se practiquen procedimientos de inducción de esputo	Contacto con personas con TB presunta o confirmada sin tratamiento	
Laboratorio de TB	Lugares donde no se procesen muestras de esputo o se practique su toma	Personal de laboratorio que procese muestras de <i>M. tuberculosis</i>	

Adaptada de: Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 227 de 2020: Por medio de la cual se adoptan los lineamientos técnicos del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis y se dictan otras disposiciones (2); The Tuberculosis Coalition for Technical Assistance; Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. Implementing the WHO Policy on TB Infection Control in Health-Care Facilities, Congregate Settings and Households A framework to plan, implement and scale-up TB infection control activities at country, facility and community level. Stop TB Partnership; 2009 (7).

Todas las instituciones del país que atiendan personas con síntomas presuntivos o casos de TBP deberán priorizar la disposición de recursos técnicos, humanos y financieros para mitigar la exposición laboral a la TB. Se deberá utilizar la clasificación del riesgo de exposición en los trabajadores de la salud según se indica en la **Tabla 1** (2, 6).

**Tabla 2.** Recomendaciones para aplicación de derivado proteico purificado según criterio de riesgo en trabajadores de la salud

Criterio de riesgo	Bajo riesgo	Mediano riesgo	Alto riesgo
Aplicación de la PPD	No se aplica PPD en trabajadores clasificados con bajo riesgo	Aplicación de PPD al ingreso (Si el resultado es negativo, se debe repetir anualmente*)	Aplicación de PPD al ingreso. (Si el resultado es negativo, se debe repetir anualmente*) Buscar síntomas presuntivos de TB en trabajadores de la salud, tales como tos y expectoración de más de 15 días.

Adaptada de: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings, 2005. Atlanta, Georgia: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades; 2005 (6).

\*Si existe una PPD positiva al inicio no se requerirá repetir la prueba; si a partir de una PPD inicial negativa se obtiene un resultado posterior positivo entre las 12 semanas a 2 años de la prueba inicial o de la última prueba practicada, se considera un viraje tuberculínico reciente, para lo cual se deberá descartar una TB activa y, en dado caso, iniciar tratamiento quimioproláctico.

#### **PREGUNTA 4. ¿CUÁLES ACTIVIDADES AMBIENTALES ESPECÍFICAS DE OBLIGATORIO CUMPLIMIENTO DEBEN ADOPTAR Y ADAPTAR LAS INSTITUCIONES PRESTADORAS DE SALUD PARA FOMENTAR EL CONTROL DE LA INFECCIÓN Y LA REDUCCIÓN DE LA EXPOSICIÓN LABORAL A LA TB EN EL PERSONAL DE SALUD?**

Las recomendaciones mínimas para ser implementadas son (2):

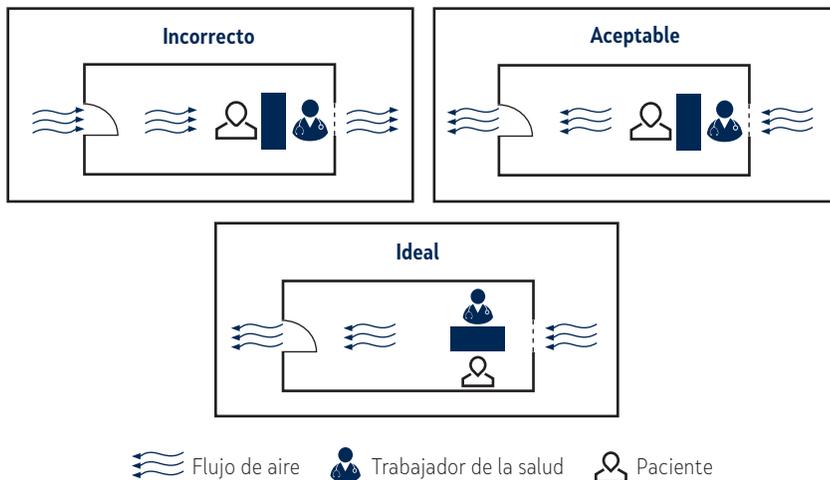
- Maximizar la ventilación y la iluminación natural siempre y cuando la temperatura ambiental lo permita, brindando comodidad térmica a la persona afectada.
- Tener un lugar ventilado e iluminado, preferiblemente al aire libre, para la recolección de esputos, siempre respetando la privacidad del usuario.

No practicar la técnica de esputo inducido en cuartos cerrados, baños o consultorios por el riesgo de generar aerosoles con partículas infecciosas.

- Verificar el movimiento de los flujos de aire observando la direccionalidad del flujo; si se observa turbulencia de aire y recirculación, será necesario reubicar de diferentes elementos del consultorio para

facilitar el ingreso y la salida del flujo de aire natural. La dirección de la ventilación y la ubicación del puesto de trabajo debe hacerse según la **Figura 1**.

- Donde exista internación de pacientes y un alto número de diagnósticos de TB, se debe disponer como mínimo de una sala de aislamiento con sistema de ventilación mecánica (inyección y extracción de aire controlado) en los diferentes servicios de internación según la disponibilidad de recursos. También son importantes los sistemas de filtración de aire de alta eficiencia para partículas (HEPA).
- Las salas de aislamiento con presión negativa deberán cumplir con mínimo 6 a 12 recambios de aire por hora y ser capaces de extraer el aire hacia el exterior del edificio, en lugar del pasillo, las salas o los consultorios adyacentes. Los cuartos con presión negativa deberán permanecer con la ventana y las puertas cerradas para evitar turbulencias del aire contaminado y salida hacia zonas limpias donde se halle personal de salud u otros pacientes (7).
- Se recomienda contar con un sistema de presión negativa en el cual puedan programarse los recambios de aire por hora. Cuanto mayor sea el recambio, menor tiempo será requerido para lograr una eficiencia en la limpieza; por ejemplo, para una eficiencia de limpieza del 99,9% con un recambio de aire de 12 por hora, se requerirá un total de 35 min (2,6).
- Medir los recambios de aire por hora en las rejillas de inyección y eyección de aire, utilizando anemómetro y cálculos de la tasa de flujo de aire.
- Para la inactivación del *M. tuberculosis* se pueden utilizar métodos efectivos como el uso de la luz ultravioleta en salas de hospitalización de pacientes con TB FR o en el laboratorio, siempre y cuando no exista sobreexposición del paciente ni del personal de salud. El límite de exposición de luz ultravioleta es de 6000  $\mu$ joules en 8 horas de exposición; no deberá existir exposición directa de los ojos o la piel.
- Disponer de sistemas complementarios como ventiladores axiales o filtros HEPA en áreas donde no se logre contar con sistemas de ventilación natural o de presión negativa.
- Cuando los recursos son limitados se deberá disponer medidas de control de infecciones básicas, como disposición de flujos de aire, de acuerdo con lo que se presenta en la **Figura 1**.
- Implementar y evaluar las medidas de control ambiental en cada uno de los servicios para reducir el riesgo de transmisión de la enfermedad al personal de salud.



**Figura 1.** Dirección de la ventilación y ubicación del puesto de trabajo en las áreas de atención de personas con diagnóstico de tuberculosis.

Adaptada de: Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 227 de 2020: Por medio de la cual se adoptan los lineamientos técnicos del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis y se dictan otras disposiciones (2).

## **PREGUNTA 5: ¿CUÁLES ACTIVIDADES ESPECÍFICAS DE OBLIGATORIO CUMPLIMIENTO PARA LA PROTECCIÓN RESPIRATORIA DEBEN ADOPTAR Y ADAPTAR LAS INSTITUCIONES PRESTADORAS DE SALUD PARA FOMENTAR LAS MEDIDAS DE PROTECCIÓN PERSONAL PARA EL CONTROL DE LA INFECCIÓN Y LA REDUCCIÓN DE LA EXPOSICIÓN A LA TB EN EL PERSONAL DE SALUD?**

Las medidas de protección personal son las últimas que se deben establecer (2).

### **Mascarilla quirúrgica**

Son desechables y deben ser utilizadas por las personas que tengan tos de más de 15 días, lo que disminuye la propagación de gotas contaminadas al toser o estornudar. No confiere protección al personal de salud frente a la exposición a la TB, debido a que el diámetro del poro que tiene esta

mascarilla es mayor de  $10\ \mu\text{m}$  (micras) y el tamaño de las partículas infecciosas de TB es igual o menor de  $5\ \mu\text{m}$  (micras).

## **Respirador de alta eficiencia, denominado también *respirador purificador de aire***

Se dividen de acuerdo con su capacidad de filtración. “N95” se refiere a que el respirador remueve al menos el 95% del particulado del aire. Se encuentran con diferentes eficiencias de filtración (N95, N99, N100, R95, R99, R100, P95, P99, P100). Cada letra significa una denominación distinta: N (no resistente al aceite), R (algo resistente al aceite), y P (fuertemente resistente al aceite) (8, 9).

Este elemento se recomienda para el personal de salud porque filtra las partículas infecciosas menores o iguales a  $5\ \mu\text{m}$  (micras). Su uso es obligatorio por el personal de salud que practique procedimientos que generen aerosoles. Es responsabilidad del empleador suministrar este elemento a sus trabajadores (8). Como mínimo, se deberá adoptar y adaptar las siguientes recomendaciones (2):

- El respirador N-95 es de uso individual e intransferible.
- Se recomienda que al colocarse el N-95 se verifique que siempre cubra boca y nariz, de manera que exista una adecuada sujeción a la cara del trabajador.
- Será obligatorio el uso del N-95 al ingresar a un cuarto de aislamiento respiratorio.
- El personal de laboratorio clínico que procese muestras de esputo y cultivos, así como aquellos que transporten a los pacientes con TB en ambulancias terrestres o aéreas, deberán utilizar el respirador de alta eficiencia.
- El respirador N-95 se debe conservar en una bolsa protegido del polvo, grasa y humedad en caso de ser reutilizado.
- Se deberá cambiar el respirador siempre que se encuentre húmedo o deteriorado o cuando este haya sido utilizado en la realización de procedimientos de alto riesgo. Se deberán tener en cuenta las especificaciones técnicas del fabricante.
- Para el retiro del N-95 se deberá tomar con los dedos los sujetadores elásticos, sin tocarlo directamente con la mano, y desecharlo en bolsa roja.
- Se debe practicar una prueba de ajuste de la mascarilla N-95 de la siguiente manera:

- Inhalar y exhalar fuerte verificando que no exista fuga de aire en los bordes del respirador.
- Si existe fuga del aire ajuste la reglilla metálica sobre el tabique nasal, ajuste los bordes a la cara y realice nuevamente la prueba de sellado.
- Si persiste la fuga de aire en los bordes, cambie de respirador N-95 por otro de menor tamaño (10).
- Aplicar diez atomizaciones de olor amargo manteniendo el respirador N-95 colocado correctamente sobre la boca y nariz del trabajador.
- Si el trabajador manifiesta sentir sabor u olor, deberá reemplazar la mascarilla N-95 o verificar su postura.
- El personal masculino deberá mantener la barba corta o rasurada para evitar fugas de ingreso de aire con el uso del respirador N-95.

Es necesario mencionar que la mayoría de los conceptos de este capítulo son adoptados y adaptados de los lineamientos del Ministerio de Salud y Seguridad Social de Colombia. Debe señalarse, además, que, en el país, la TB ha sido incluida como uno de los contaminantes biológicos que puede derivar en enfermedad de origen laboral, siempre y cuando se demuestre su causalidad o riesgo, según lo dispuesto en el Decreto 1477 de 2014 sección II parte B, norma expedida por el Ministerio de Trabajo.

## REFERENCIAS

1. Ministerio de Salud de Colombia. Dirección general de promoción y prevención. Programa nacional de prevención y control de las ETS/VIH/SIDA. [Internet]. Bogotá: Ministerio de Salud de Colombia; 1997 [citado 18 de agosto de 2020]. Disponible en: <http://www.saludcapital.gov.co/sitios/SectorBelleza/Galera%20de%20descargas/Publicaciones/Bioseguridad/Conductas%20Basicas%20Bioseguridad%20Manejo%20Integral%20-%20Ministerio%20de%20Salud%20-1997.pdf>
2. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 227 de 2020: Por medio de la cual se adoptan los lineamientos técnicos del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis y se dictan otras disposiciones. Diario Oficial 51.233. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-227-de-2020.pdf>
3. Organización Panamericana de la Salud. Lineamientos para la implementación del control de infecciones de tuberculosis en las Américas [Internet]. Washing-

- ton, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2014 [citado 1 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/2014-cha-lineamientos-implementacion-tb.pdf>
4. Organización Mundial de la Salud. Guía de aplicación de la estrategia multimodal de la OMS para la mejora de la higiene de las manos [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2008 [citado 1 de septiembre de 2023]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/102536/WHO\\_IER\\_PSP\\_2009.02\\_spa.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/102536/WHO_IER_PSP_2009.02_spa.pdf)
  5. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. Higiene respiratoria y manejo de la tos en entornos de atención de la salud [Internet]. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades; 2009 [citado 1 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/resphygiene.htm>
  6. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings, 2005 [Internet]. Atlanta, Georgia: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades; 2005 [citado 5 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5417.pdf>
  7. The Tuberculosis Coalition for Technical Assistance; Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. Implementing the WHO Policy on TB Infection Control in Health-Care Facilities, Congregate Settings and Households A framework to plan, implement and scale-up TB infection control activities at country, facility and community level [Internet]. Stop TB Partnership; 2009 [citado 5 de septiembre de 2020]. Disponible en: [https://stoptb.org/wg/tb\\_hiv/assets/documents/TBICImplementationFramework1288971813.pdf](https://stoptb.org/wg/tb_hiv/assets/documents/TBICImplementationFramework1288971813.pdf)
  8. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. Laboratory performance evaluation of N95 filtering facepiece respirators, 1996. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1998;47(48):1045-9.
  9. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades; National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD and TB prevention. Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know [Internet]. 7ª edición. Atlanta, Georgia: Centers for Disease Control and Prevention; 2021 [citado 7 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/CoreCurriculumTB-508.pdf>
  10. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. Cómo Ponerse y Quitarse Adecuadamente un Respirador Desechable [Internet]. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades; 2015 [citado 8 de septiembre de 2020]. Disponible en: [https://www.cdc.gov/spanish/niosh/docs/2010-133\\_sp/default.html](https://www.cdc.gov/spanish/niosh/docs/2010-133_sp/default.html)

## **ANEXO**

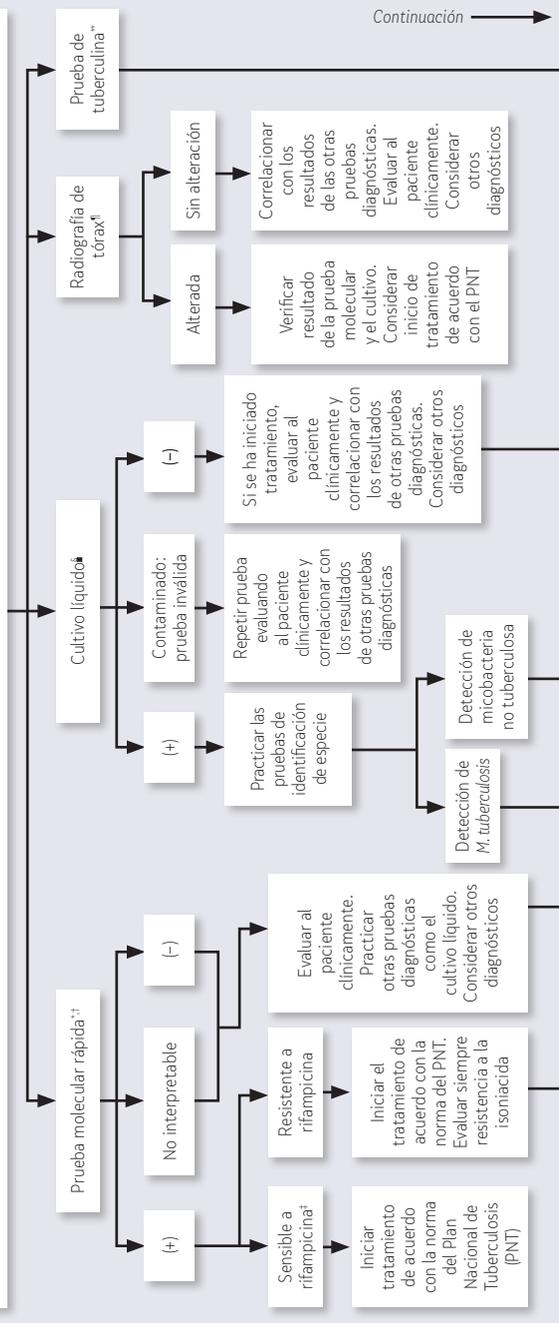
### **ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR ACTIVA EN MENORES DE 15 AÑOS**

Se presenta el algoritmo diagnóstico de la tuberculosis activa pulmonar para niños y niñas, que fue adoptado por el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia según la Resolución 227 del 20 de febrero de 2020.

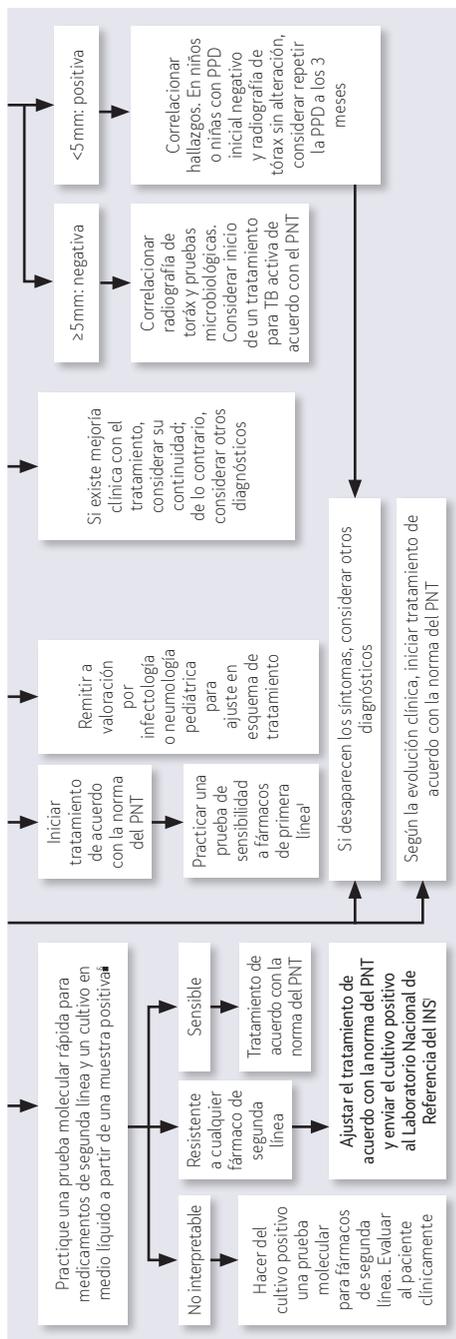
Niños o niñas menores de 15 años

Indagar si se ha presentado tos con o sin expectoración durante  $\geq 15$  días, fiebre por  $\geq 8$  días, pérdida o ausencia de ganancia de peso en los 3 meses precedentes, disminución del nivel de actividad o juego, e historia de contacto con un adulto con tuberculosis

Siempre que sea posible, se debe buscar la confirmación bacteriológica, usando las pruebas de diagnóstico rápido recomendadas por la OMS en muestras pediátricas adecuadas, que incluyen esputo inducido o expectorado, aspirado gástrico o aspirado/lavado gástrico, aspirado nasofaríngeo y heces.  
Practicar una prueba molecular y un cultivo en medio líquido a cada espécimen obtenido, además de radiografía de tórax y prueba de tuberculina



Continuación →



\* Muestra de esputo, la primera de la mañana.

† Preferiblemente pruebas avaladas por la OMS y controladas por el INS, con un tiempo de respuesta menor a 48 horas. Toda prueba molecular debe proporcionar un cribado de resistencia a fármacos, mínimo a rifampicina y preferiblemente isoniacida y rifampicina. Se recomiendan pruebas con una alta sensibilidad para detección —entre 16 UFC/mL-130 UFC/mL— a partir de muestras de esputo positivas o negativas.

‡ En caso de no conocer la sensibilidad a isoniacida por prueba molecular, debe obtenerse esa información practicando un cultivo en medio líquido. En caso de que se detecte resistencia a isoniacida que sea también sensible a rifampicina, debe administrarse un tratamiento de acuerdo con la norma del PNT.

§ Cultivo en el medio líquido recomendado por la OMS.

¶ Todos los cultivos de muestras con resistencia a cualquier medicamento se deben enviar al Laboratorio Nacional de Referencia del INS para vigilancia.

\* Radiografía de tórax anteroposterior y lateral.

\*\* Se debe realizar siempre la lectura entre las primeras 48 y 72 horas luego de su aplicación. Siempre se deberá medir y reportar en milímetros el diámetro de la induración.

Tomado de: Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Resolución 227 de 2020; Por medio de la cual se adoptan los lineamientos técnicos del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis y se dictan otras disposiciones. Diario Oficial 51.233. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-227-de-2020.pdf>



# ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

## A

ACNP: Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica.

ADA: adenosina deaminasa.

ADN: ácido desoxirribonucleico.

ALT: alanina-aminotransferasa.

ARL: administradora de riesgos laborales.

ARN: ácido ribonucleico.

AST: aspartato-aminotransferasa.

## B

BCG: bacilo de Calmette-Guérin.

BCG-SIRI: síndrome inflamatorio de reconstitución inmune inducido por la vacuna de bacilo de Calmette-Guérin.

BDQ: bedaquilina.

BPaL: bedaquilina, pretomanid y linezolid.

BPaLM: bedaquilina, pretomanid, linezolid y moxifloxacina.

## C

CDC: Centros para el Control y Prevención de Enfermedades.

CERCET: Comité Evaluador Regional de Casos Especiales de Tuberculosis.

CFP-10: proteína similar a ESAT-6 EsxB o proteína de filtrado de cultivo-10.

CFZ: clofazimina.

CLN: cilastatina.

COVID-19: enfermedad producida por el SARS-CoV-2.

CS: cicloserina.

## D

DLM: delamanid.

DPTB: derrame pleural tuberculoso.

DRESS: reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos.

## E

EAPB: empresa administradora de planes de beneficios de salud.

EFV: efavirenz.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

EPP: elementos de protección personal.

ESAT-6: diana antigénica de secreción precoz 6 kDa.

ETO: etionamida.

## F

FDA: (agencia de) Administración de Alimentos y Medicamentos.

FNT: factor de necrosis tumoral.

FQ: fluoroquinolona.

## H

HEPA: (filtro de) aire de alta eficiencia para partículas.

## I

IC: intervalo de confianza.

IFN: interferón.

IGRA: ensayo de liberación de interferón gamma.

IL: interleucina.

IMP: imipenem.

INS: Instituto Nacional de Salud de Colombia.

IPS: institución prestadora de salud.

ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos.

## L

LAMP: amplificación isotérmica mediada por bucle.

LBA: lavado broncoalveolar.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

LF-LAM: prueba de lipoarabinomanano en orina de flujo lateral.

LFX: levofloxacina.

LPA: pruebas con sondas lineales.

LPV-RTV: lopinavir y ritonavir.

LZD: linezolid.

## M

MSPS: Ministerio de Salud y Protección Social.

MTBVAC: vacuna de *M. tuberculosis* atenuada.

## N

NAAT: prueba de amplificación de ácido nucleico.

NVP: nevirapina.

## O

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

## P

PAI: Programa Ampliado de Inmunizaciones.

PAS: ácido P-aminosalicílico.  
 PCR: reacción en cadena de la polimerasa.  
 PMTCT: Programa de Prevención de la Transmisión de Madre a Hijo.  
 PPD: derivado proteico purificado (o prueba de tuberculina).  
 PSF: prueba de sensibilidad a los fármacos.

## Q

QTcF: QT corregido por la fórmula de Fridericia.

## R

RPT: rifapentina.  
 RUTI: vacuna inactivada poliantigénica de fragmentos liposomales de *M. tuberculosis* inactivado.

## S

SIRI: síndrome inflamatorio de reconstitución inmune.  
 SNC: sistema nervioso central.

## T

TAR: terapia antirretroviral.  
 TB: tuberculosis.

TBEP: tuberculosis extrapulmonar.  
 TB FR: tuberculosis farmacorresistente.  
 TBL: tuberculosis de infección latente.  
 TB MDR: tuberculosis multirresistente.  
 TBP: tuberculosis pulmonar.  
 TB RR: tuberculosis resistente a la rifampicina.  
 TB XDR: tuberculosis extensamente resistente.  
 TC: tomografía computarizada.  
 TDO: tratamiento directamente observado.  
 TOS: trasplante de órgano sólido.

## V

VACCAE: vacuna de *M. tuberculosis*.  
 VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.  
 VPN: valor predictivo negativo.  
 VPP: valor predictivo positivo.

## Z

ZN: Ziehl-Neelsen.

ISBN: 978-628-7673-18-2



9 786287 673182