

# Tuberculosis en pediatría: Revisión del protocolo de tratamiento

J. Uberos Fernández

Departamento de Pediatría. Universidad de Granada (España)

*Guías de práctica clínica*

## RESUMEN

*En el momento actual la importancia clínica de la tuberculosis viene definida por unas cifras de infectados que se aproximan al tercio de la población mundial. En el año 2000 el CDC publicó una nueva guía de manejo de la tuberculosis que incluía algunas modificaciones en el manejo de los pacientes con tuberculosis latente.*

*El control de la tuberculosis infantil es un elemento clave en la erradicación de esta enfermedad, gran parte de las tuberculosis desarrolladas en el adulto se deben a reactivaciones de tuberculosis contraídas durante la infancia. Los objetivos del tratamiento antibiótico de la tuberculosis son obtener un efecto bactericida rápida, erradicar los bacilos tuberculosos de sus focos de infección y evitar el desarrollo de resistencias bacterianas a los antibióticos.*

En el momento actual la importancia clínica de la tuberculosis viene definida por unas cifras de infectados que se aproximan al tercio de la población mundial. En el año 2000 el CDC publicó una nueva guía de manejo de la tuberculosis que incluía algunas modificaciones en el manejo de los pacientes con tuberculosis latente. Estas modificaciones vienen recogidas en los artículos de J. P. Myers (1,2) . Algunos aspectos deben ser revisados como las recomendaciones de tratamiento para

tuberculosis latente y activa, incluyendo los beneficios del tratamiento con observación directa (DOT), la definición de tratamiento completo en función del número de dosis recibidas, el papel de los nuevos antimicrobianos en el tratamiento de la tuberculosis o la influencia de la vacunación con BCG en el tratamiento de la tuberculosis latente.

Los aspectos diagnósticos clásicos de diagnóstico de la infección por *M. tuberculosis* se han modificado sensiblemente en los últimos años. En Mayo de 2005 un test de diagnóstico in vitro de tuberculosis recibió su aprobación por FDA americana para su uso en el diagnóstico de la tuberculosis, tanto en su forma latente como en la enfermedad tuberculosa. Se trata de un test de ELISA que detecta la liberación de interferón-γ en sangre heparinizada incubada durante 16-24 horas con dos proteínas presentes en *M. tuberculosis* (ESAT-6 y CFP-10). Estas proteínas están ausentes en el bacilo de Calmet-Guerin, por lo que no existen falsos positivos en pacientes vacunados con BCG, si están presentes en otras mycobacterias atípicas como *M. kansasii*, *M. szulgai* y *M. marinum*; por lo que el test puede ser útil en el diagnóstico de tuberculosis de pacientes inmunodeprimidos o con VIH infectados por estos microorganismos. Además de por los métodos habituales, el diagnóstico de tuberculosis se puede realizar en función de la concentración final de interferón detectada mediante un test registrado como QuantIFERON®-TB Gold por Cellestis Limited, Carnegie,

Victoria, Australia (3). Tiene una sensibilidad del 89.0% y una especificidad del 98.1% que varía ligeramente de un estudio a otro. Sin embargo, su sensibilidad en niños y pacientes inmunodeprimidos no ha sido determinada hasta el presente con exactitud. En caso de negatividad del test de un paciente en el que existe antecedente claro de contacto con *M. tuberculosis*, se recomienda repetir el test pasado el periodo de ventana que se sitúa en 8-10 meses después del fin supuesto de la exposición.

El control de la tuberculosis infantil es un elemento clave en la erradicación de esta enfermedad, gran parte de las tuberculosis desarrolladas en el adulto se deben a reactivaciones de tuberculosis contraídas durante la infancia (4). Los objetivos del tratamiento antibiótico de la tuberculosis son obtener un efecto bactericida rápida, erradicar los bacilos tuberculosos de sus focos de infección y evitar el desarrollo de resistencias bacterianas a los antibióticos.

Los bacilos tuberculosos en crecimiento rápido, tal y como ocurre en las lesiones cavitadas y de localización extracelular son especialmente sensibles a isoniacida, rifampicina y estreptomicina; por el contrario los bacilos en crecimiento lento, tal y como ocurre en los ubicados en el interior de las células fagocíticas responden mejor a la piraciamida, que actúa mejor en un medio ácido. La asociación de varios antibióticos es pues indispensable para obtener una acción complementaria y evitar la selección de bacterias resistentes a alguno de los antibióticos. Isoniacida rifampicina y piraciamida son los medicamentos de primera línea recomendados. La isoniacida presenta un metabolismo fundamentalmente hepático y su eliminación va a venir determinada por la acetilación a este nivel. Una posología de 5-6 mg/Kg/día origina una tasas plasmáticas 50-100 veces la concentración mínima inhibitoria a las 3 horas de la

ingesta. La prevalencia de resistencia a la isoniacida se sitúa en la actualidad en 3.4% en Francia. La rifampicina es activo sobre todas las poblaciones bacilares y presenta una gran distribución tisular. Con dosis terapéuticas obtenemos tasas plasmáticas de rifampicina 20-30 veces la concentración mínima inhibitoria. El porcentaje de resistencia descrito en Francia es del 0.8%. Un aspecto a tener en cuenta es que la rifampicina es un inductor enzimático y puede modificar las tasas de medicamentos utilizados conjuntamente como los inhibidores de la transcriptasa inversa o los inhibidores de la proteasa utilizados en el tratamiento del VIH. La piraciamida tiene una importante contribución en la esterilización de las lesiones. Su toxicidad hepática depende de la dosis. La estreptomicina tiene efecto bacteriostático a las dosis convencionales. Su efecto secundario mas importante es la aparición de neuritis óptica retrobulbar, que puede ser detectada por la alteración en la percepción de los colores. Por tanto su utilización debe estar limitada por la edad en que podamos practicar este examen oftalmológico. Los mejores resultados se obtienen con dosis de 15 mg/Kg/día.

## TUBERCULOSIS LATENTE

El riesgo estimado de reactivación de una tuberculosis latente a lo largo de la vida se estima en un 5-10% y este riesgo aumenta al 20% dependiendo del tamaño de induración al PPD.

Una de las razones que se ha ofrecido para justificar la poca utilización de la prueba de mantoux en el screening de la tuberculosis latente es que la vacunación con BCG interfiere sus resultados. Además, se ha supuesto que su utilidad puede ser aún más limitada en países con alta prevalencia de infección por VIH, donde frecuentemente la tuberculosis coexiste con el VIH (5). La prueba de mantoux se ha utilizado tanto para estimar

la prevalencia de infección tuberculosa en poblaciones, la existencia de tuberculosis activa, identificar la necesidad individual de profilaxis frente a *M. tuberculosis* e investigar la infección entre contactos de casos de tuberculosis activa.

P. Gustafson y cols. (5), estudian los factores de riesgo de un test de tuberculina positiva en sujetos con un contacto cercano de tuberculosis y sin contacto cercano; en un entorno con alta prevalencia de tuberculosis y donde la vacunación con BCG al nacer es una práctica habitual. En este estudio la prevalencia de mantoux positivo fue del 22% en los controles y de un 41% en los contactos de casos con tuberculosis activa (OR: 1.48; IC 95%: 1.37-1.60).

Los factores de riesgo de una prueba de mantoux positiva son el aumento de edad del niño y la proximidad al caso de enfermedad activa durante la noche.

Merece la pena destacar que los contactos cercanos de una tuberculosis duplican el riesgo de una prueba de mantoux positiva en relación a los controles que no tienen un contacto cercano con tuberculosis activa, ello independientemente de la vacunación con BCG. Debe pues destacarse la utilidad de la prueba de mantoux en la detección de la tuberculosis latente y que la historia de vacunación con BCG no debe ser obstáculo para el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis latente (6).

Las recomendaciones para realizar un test de tuberculina incluye a todas aquellas personas con riesgo de contacto con el bacilo y que se beneficiarían de un tratamiento de tuberculosis latente, estas situaciones se pueden desglosar en las siguientes:

- Personas en contacto estrecho con tuberculosis activa.

- Nacimiento o viaje a áreas con alta prevalencia de tuberculosis.
- Inmunodeprimidos, incluyendo pacientes con HIV, estadios avanzados de insuficiencia renal, diabetes, procesos oncológicos, malnutrición severa (definida como pérdida de mas de 10% sobre el peso ideal para edad y sexo).



Figura 1. Test de Mantoux positivo (15 mm).

El lote PPD RT-23 es el recomendado por la OMS a la dosis de 2U por vía subcutánea. La prueba se lee a las 48-72 horas y su interpretación esta en función de la induración obtenida:

- 0-5 mm: Negativa.
- 5-9 mm: Dudosa. Positiva en lactantes de menos de 6 meses, pacientes VIH, tratamientos con prednisona de mas 15 mg/día durante el último mes y contactos estrechos con tuberculosis activa.
- 10-14 mm: Positiva.
- Mayor de 15 mm: Hiperérgia.

Los resultados dudosos de la prueba se deben repetir a las 4-6 semanas en el brazo contrario. Algunos de los problemas derivados de la interpretación del test de la tuberculina pueden consultarse en el trabajo de E. R. Carter y C. M. Lee (7). Se considera que existe una infección por tuberculosis reciente cuando un niño menor de 4 años tiene un PPD  $\geq$  10 mm de induración o personas con PPD

que aumenta mas  $\geq 10$  mm de induración en los últimos 2 años.

**Falsos positivos del PPD:**

- Vacunación con BCG seis años antes, no obstante la tendencia actual es no dar excesiva importancia a esta posibilidad cuando se valora un PPD  $\geq 10$  mm de induración.
- Hipersensibilidad al excipiente de la vacuna.
- Infecciones por Mycobacterias atípicas.
- Infección por Brucella.
- Efecto de recuerdo de PPD previo.
- Sobreinfecciones secundarias.

**Falsos negativos del PPD:**

Pueden llegar a producirse hasta en el 20 % de los pacientes tuberculosos.

- Período de recién nacido.
- Alteraciones metabólicas (I. renal).
- Desnutrición.
- Infección masiva por tuberculosis.
- Mala técnica en la aplicación del PPD: Tuberculinas alteradas, diluciones inapropiadas, inyecciones demasiadas profundas.
- Lecturas antes de 48 horas.
- Coincidencia con enfermedades anergizantes.
- Tratamientos inmunosupresores.
- Vacunación reciente con virus vivos.

En los grupos sociales de alto riesgo se recomienda PPD anual. La proporción de reactores tuberculinicos aumenta progresivamente con la edad y es significativamente mayor en los estratos sociales mas deprimidos. Una reacción de mantoux de 5 mm se debe considerar positiva en pacientes con VIH positivo.

Existe diferente nivel de evidencia en la actualidad para el tratamiento de la tuberculosis latente, que salvo en zonas de alta prevalencia de resistencia de *M. tuberculosis* a la isoniazida, se hará en régimen de monoterapia durante 9 meses con administración diaria (nivel de evidencia A). Otras opciones son:

- Isoniazida durante 9 meses y administración 2 veces a la semana, precisa observación directa del cumplimiento (DOT).
- Isoniazida durante 6 meses y administración diaria (no recomendada en sujetos VIH, lesiones fibróticas en radiografía de tórax o niños).
- Isoniazida durante 6 meses y administración 2 veces a la semana (requiere DOT).
- Rifampicina durante 4 meses y administración diaria (de elección en contactos de TBC resistente a isoniazida, puede administrarse conjuntamente con inhibidores de la proteasas en paciente VIH).
- Rifampicina + Pirazinamida durante 2 meses y administración diaria.
- Rifampicina + Pirazinamida durante 2 meses y administración 2 veces a la semana.

Las nuevas quinolonas como moxifloxacino se han mostrado activas en el modelo animal frente a *M. tuberculosis*, aunque se requiere mas investigación al respecto.

## TUBERCULOSIS ACTIVA

El tratamiento de tuberculosis activa puede iniciarse cuando la sospecha de tuberculosis es alta en pacientes con enfermedad grave, los resultados de PPD, cultivo y PCR frente a *M. tuberculosis* pueden ayudar a decidir si se continua o suspende el tratamiento. Si los cultivos permanecen positivos y las lesiones

radiológicas mejoran en los 2 meses siguientes se puede suspender el tratamiento.

El tratamiento antituberculoso debe monitorizarse del siguiente modo:

- Pacientes con baciloscopías positivas: Mensualmente control clínico y bacteriológico, hasta negativización bacteriológica. Control radiológico a los 2-3 meses.
- Pacientes con baciloscopías negativas: Control clínico y radiológico a los 2-3 meses.

En ambos casos control bioquímico y clínico trimestralmente hasta suspender tratamiento.

#### ACTIVIDAD ANTIBACILAR DE LOS FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS

Prevención de las resistencias:

- Fármacos con elevada actividad: Isoniacida, Rifampicina, Etambutol, Estreptomicina, Piracinaamida.
- Fármacos con baja actividad: Tioacetazona.

Actividad bactericida precoz:

- Fármacos con elevada actividad: Isoniacida, Rifampicina, Etambutol, Estreptomicina, Piracinaamida
- Fármacos con baja actividad: Tioacetazona.

Actividad esterilizante:

- Fármacos con elevada actividad: Rifampicina, Piracinaamida, Isoniacida, Estreptomicina.
- Fármacos con baja actividad: Etambutol, Tioacetazona.

#### REGÍMENES DE TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO

Seguidamente se documentan los diferentes regímenes de tratamiento de la tuberculosis activa actualmente admitidos.

**Régimen de 6 meses (Estándar).** En la actualidad es el régimen recomendado por el Comité de enfermedades infecciosas de la Academia Americana de Pediatría. Incluye los 2 primeros meses: Isoniacida (10 mg/Kg) + Rifampicina (10-15 mg/Kg) + Piracinaamida (20-30 mg/Kg) diariamente; es decir una dosis diaria un total de 56 dosis. Los 4 siguientes meses: Isoniacida diariamente (10 mg/Kg) o bisemanal (30-40 mg/Kg/día) + Rifampicina diariamente o bisemanal (10-20 mg/Kg/día), una dosis diaria un total de 126 dosis. El régimen bisemanal debe hacerse si existe observación directa. Se recomienda este régimen en las situaciones de tuberculosis intratorácica no complicada, como tuberculosis pulmonar con o sin adenopatía hilar, reacción tuberculínica positiva con adenopatía hilar.

En áreas endémicas de resistencia a la isoniazida se recomienda asociar los dos primeros meses un cuarto fármaco que será: estreptomicina (20-40 mg/Kg/día) o etambutol (15-25 mg/Kg/día) hasta confirmar sensibilidad del germen.

Presenta las siguientes ventajas sobre el régimen de 9 meses:

- Mayor actividad bactericida y esterilizante.
- Menor riesgo de aparición de resistencias.
- Menor efecto tóxico.
- Menor costo.

**Régimen de 9 meses (Alternativo).** Este régimen, de gran predicamento hasta hace poco tiempo, aporta pocos beneficios con

relación a la pauta estándar que más adelante comentaremos, por lo que son pocos los autores que aún en la actualidad la preconizan como estándar. Incluye isoniacida (10 mg/Kg/día) + rifampicina (10-20 mg/Kg/día) durante 9 meses.

**Régimen de 12 meses.** Se recomienda diariamente durante los dos primeros meses: Isoniacida (10 mg/Kg/día) + Rifampicina (10-15 mg/Kg/día) + Pirazinamida (20-30 mg/Kg/día) + estreptomicina (20-40 mg/Kg/día). Seguidamente los meses siguientes de Isoniacida diariamente (10 mg/Kg/día) o bisemanal (20-40 mg/Kg/día) + rifampicina diariamente o bisemanal (10-20 mg/Kg/día). En los pacientes con VIH se recomienda esta pauta, pudiéndose prolongar hasta 6 meses después que las baciloscopías se han hecho repetidamente negativas.

Su principal indicación son aquellas formas de tuberculosis extrapulmonar o pulmonar complicada como: Tuberculosis ósea y articular, tuberculosis miliar, meningitis tuberculosa.

#### **INTERRUPCIONES DEL TRATAMIENTO NO DESEADAS**

Si el paciente interrumpe el tratamiento en la fase inicial del tratamiento y han transcurrido menos de 14 días desde la última dosis, puede continuarse el tratamiento y contabilizar las dosis administradas; si han transcurrido mas de 14 días se recomienda comenzar el tratamiento desde el principio.

Si la interrupción ocurre en la fase de mantenimiento y se han administrado mas del 80% de las dosis se puede suspender el tratamiento si los cultivos de esputo fueron negativos; pero si estos fueron positivos se recomienda administrar el número total de dosis programadas.

Si el paciente ha recibido menos del 80% de las dosis planificadas en el momento de la interrupción del tratamiento y han transcurrido menos de 3 meses desde la última dosis se debe continuar tratamiento hasta completar el número total de dosis programadas. Si han transcurrido mas de 3 meses desde la última dosis, comenzar el régimen de tratamiento con 4 fármacos desde el comienzo; en estos casos se recomienda utilizar un régimen que incorpore las estrategias DOT.

#### **HEPATITIS INDUCIDAS POR FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS**

El tratamiento antituberculoso puede inducir discretos aumentos de transaminasas. Se define la existencia de hepatitis por fármacos cuando ocurre un aumento de transaminasas de 3 veces los límites normales en presencia de síntomas o aumentan 5 veces los límites normales en ausencia de síntomas. De confirmarse hepatitis el tratamiento puede modificarse en el sentido de incorporar medicamentos no hepatotóxicos: estreptomicina, amikacina, etambutol, fluorquinolonas pueden utilizarse en estas circunstancias. Una vez que las transaminasas disminuyen por debajo de 2 veces el límite inferior de la normalidad, el tratamiento con los fármacos potencialmente implicados: rifampicina, isoniacida o pirazinamida puede ser restaurado con controles de bioquímica semanales.

#### **TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS POR MYCOBACTERIAS RESISTENTES**

La resistencia a fármacos es más frecuente en áreas de alta endemia: Asia, África y Sudamérica. En pacientes huérfanos y pacientes tuberculosos previamente tratados. En los casos de tuberculosis refractaria al tratamiento con isoniazida y rifampicina se ha propuesto el tratamiento con ofloxacina durante 6 meses. En los últimos años la OMS ha

llamado la atención sobre la aparición de resistencias a los quimioterápicos de elección en tuberculosis, lo que fundamentalmente se relaciona con la aparición de brotes de resistencias en países desarrollados debidos sobre todo a la inmigración y cifras preocupantes de resistencias en países en desarrollo por la anarquía en la aplicación de los programas de quimioterapia. En concreto, los quimioterápicos para los que se han descrito mayor índice de resistencias son: isoniazida, estreptomicina y rifampicina.

En cualquier caso en que se sospeche resistencia a los quimioterápicos deben añadirse los dos primeros meses a los quimioterápicos de uso habitual: estreptomicina o etambutol. No son recomendables, en casos de alta sospecha de resistencia, las pautas de 6 meses.

#### **TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EN EMBARAZO Y LACTANCIA.**

Se recomienda un régimen de 9 meses suplementado los dos primeros meses con etambutol en los casos de enfermedad activa clínica, radiológica y bacteriológicamente.

Se indica profilaxis con isoniacida durante 9 meses si:

- PPD positivo y cultivo de esputo negativo.
- VIH positivo y contacto reciente con algún caso infeccioso.
- Datos radiológicos de tuberculosis previa.

En las restantes situaciones debe posponerse la profilaxis hasta después del parto. Como norma general, ni piraciamida ni estreptomicina deben ser utilizadas durante el embarazo.

#### **TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EN EL RECIÉN NACIDO**

De sospecharse una tuberculosis congénita debe realizarse al nacimiento radiografía de torax y mantoux e iniciar tratamiento que consiste en isoniacida, piraciamida, rifampicina y estreptomicina en tanto se confirma el diagnóstico. Si existen datos que apoyen el diagnóstico de tuberculosis, se continúa con isoniazida y rifampicina durante 12 meses. De desestimarse el diagnóstico de tuberculosis congénita debe proseguirse tratamiento con isoniazida (10 mg/Kg/día) durante 6 meses en que se realiza mantoux, si persiste negativo se suspende la isoniacida, si vira a positivo se continúa hasta 12 meses. La infección del recién nacido puede producirse:

- A través de siembra placentaria y contaminación de la circulación fetal.
- Endometritis y aspiración de bacilos en el momento del parto.
- Ingestión de líquido amniótico infectado en útero.

La actitud ante el recién nacido con contactos domésticos infectados sería la siguiente

- **Madre PPD positiva, sin enfermedad activa:** Realizar mantoux en recién nacido a las 4 semanas de vida y a los 3-4 meses de edad. Administrar isoniacida (10 mg/Kg/día) en tanto se excluye tuberculosis activa en la familia.
- **Madre con enfermedad no tratada y que se juzga no contagiosa** en el momento del parto. Realizar radiografía de tórax y mantoux a las 4 semanas de vida, si son negativos repetir a los 3 meses y a los 6 meses. Dar isoniacida que se interrumpe si a los 3 meses el mantoux permanece negativo. Considerar

vacunación con BCG si no es posible control clínico adecuado, y la madre presenta esputo positivo o falta de cumplimiento.

- **Madre con enfermedad actual contagiosa** en el momento del parto. Debe separarse madre e hijo hasta negativización de las baciloskopias. La actitud terapéutica es similar a la del punto anterior.
- **Madre con tuberculosis hematógena diseminada.** Debe realizarse al nacimiento PPD y radiografía de tórax. Se requiere inicio de tratamiento como si de una tuberculosis congénita se tratara.

#### **INDICACIÓN DE CORTICOTERAPIA EN TUBERCULOSIS**

Discutidas en la actualidad, clásicamente se han recomendado corticoides asociados al tratamiento habitual en:

- Lesiones endobronquiales obstrutivas.
- Pericarditis.
- Meningitis tuberculosa.
- Alteraciones generales serias.

Se utiliza la prednisolona a dosis de 2 mg/Kg/día.

#### **REFERENCIAS**

1. Myers JP. New recommendations for the treatment of tuberculosis. *Curr Opin Infect Dis* 2005 Apr;18(2):133-40.
2. Myers JP. Treatment of Latent and Active Tuberculosis. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 13[6], 288-294. 2005.
3. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Lademarco MF, Metchock B, Vernon A.

Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Recomm Rep* 2005 Dec 16;54(RR-15):49-55.

4. Albertini M. [Treatment of tuberculosis in children]. *Arch Pediatr* 2005 Aug;12 Suppl 2:S110-S116.

5. Macrae DJ, Field D, Mercier JC, Moller J, Stiris T, Biban P, et al. Inhaled nitric oxide therapy in neonates and children: reaching a European consensus. *Intensive Care Med* 2004 Mar;30(3):372-80.

6. Nelson K. Tuberculin testing to detect latent tuberculosis in developing countries. *Epidemiology* 2007 May;18(3):348-9.

7. Carter ER, Lee CM. Interpretation of the tuberculin skin test reaction by pediatric providers. *Pediatr Infect Dis J* 2002 Mar;21(3):200-3.