

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Facultad de Medicina

Departamento de Farmacología y Pediatría

Programa de Doctorado: Avances en Pediatría

TESIS DOCTORAL

TUBERCULOSIS EN LA POBLACIÓN
PEDIÁTRICA EN MÁLAGA:
TRATAMIENTO Y RESISTENCIAS

SONIA LACASA MASERI

DIRECTORES: Dr. Javier Pérez Frías

Dra. Estela Pérez Ruíz


Málaga, 2017





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Sonia Leticia Lacasa Maseri

 <http://orcid.org/0000-0003-0151-4727>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

Facultad de Medicina

Departamento de Farmacología y Pediatría

TESIS DOCTORAL



**TUBERCULOSIS EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA EN MÁLAGA:
TRATAMIENTO Y RESISTENCIAS**

Tesis doctoral presentada por Sonia Leticia Lacasa Maseri, licenciada en

Medicina, por la que opta a grado de Doctor en Medicina

Málaga, 2017

Facultad de Medicina
Departamento de Farmacología y Pediatría

Doña ESTELA PÉREZ RUÍZ, Doctora en Medicina y Cirugía,

CERTIFICA que D^a SONIA LETICIA LACASA MASERI, ha obtenido y estudiado bajo mi dirección el material necesario para la realización de su tesis doctoral titulada: “TUBERCULOSIS EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA EN MÁLAGA: TRATAMIENTO Y RESISTENCIAS”

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes expide el presente en Málaga, a 24 de abril del 2017

Facultad de Medicina
Departamento de Farmacología y Pediatría

Don JAVIER PEREZ FRÍAS, Doctor en Medicina y Cirugía,

CERTIFICA que D^a SONIA LETICIA LACASA MASERI, ha obtenido y estudiado bajo mi dirección el material necesario para la realización de su tesis doctoral titulada: “TUBERCULOSIS EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA EN MALAGA: TRATAMIENTO Y RESISTENCIAS”

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes expide el presente en Málaga, a 24 de abril del 2017

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer la labor y dedicación a mis directores de la tesis doctoral, Doctora Estela Pérez Ruiz y profesor y Doctor Javier Pérez Frías, su dedicación y guía en este proyecto, así como sus muestras de ánimo y apoyo hasta el final

A mi compañera la Doctora Esmeralda Núñez Cuadros, por animarme aquella tarde de enero del 2016 y confiar en mi capacidad de conseguir lograr este proyecto. Gracias por haber sido mi tutora durante la residencia y en cierto modo, también durante este proyecto.

Gracias a la Doctora Francisca Rius Díaz por su continua disponibilidad al trabajo y la gran ayuda prestada, no solo a nivel estadístico, sino también personal.

A mi padre, porque a pesar de que solo pudiste ver mi licenciatura en medicina, seguí tus consejos y espero lograr ser el gran médico que algún día me dijiste que sería. Ahora soy pediatra y espero llegar a ser Doctora, ya que como me enseñaste, todo esfuerzo tiene su recompensa.

Y como no podía ser de otra manera, a mi madre y mi hermana, quienes siempre me han apoyado y creído en mí. Por esa ayuda, especialmente en este último año de mi vida, al enseñarme que el amor es incondicional

Agradecerle también a mis amigos, Paola y Jorge, su apoyo a nivel personal durante el año 2016; en el que, sin su amistad, todo este proyecto se habría hecho más difícil.

*“No eres lo que logras...
eres lo que superas”*

INDICE DE CONTENIDOS

INDICE DE CONTENIDOS.....	13
ÍNDICE DE TABLAS	17
ÍNDICE DE FIGURAS	21
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	23
RESUMEN	27
INTRODUCCIÓN.....	31
2.1 EPIDEMIOLOGÍA	31
2.1.1 SITUACIÓN ACTUAL MUNDIAL	31
2.1.2 SITUACIÓN ACTUAL EN ESPAÑA.....	37
2.1.3 PECULIARIDADES EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA	44
2.2 HISTORIA NATURAL: ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD	45
2.2.1 INTRODUCCIÓN	45
2.2.2 EXPOSICIÓN A LA TUBERCULOSIS	46
2.2.3 INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE	46
2.2.4 ENFERMEDAD TUBERCULOSA	47
2.3 DIAGNÓSTICO.....	51
2.3.1 HISTORIA CLÍNICA / EPIDEMIOLOGÍA.....	52
2.3.2 EXPLORACIÓN FÍSICA.....	52
2.3.3 DIAGNÓSTICO IN VIVO	53
2.3.4 DIAGNÓSTICO IN VITRO	54
2.3.5 DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO	55
2.3.6 DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO.....	59
2.3.7 DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO	64
2.4 TRATAMIENTO.....	69
2.4.1 TUBERCULOSIS RESISTENTE	70
2.4.2 FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS	74
2.4.3 TRATAMIENTO COADYUVANTE A LOS FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS	78
2.4.4 ESQUEMAS TERAPÉUTICOS.....	81
2.4.5 SEGUIMIENTO EVOLUTIVO: TOLERANCIA TERAPÉUTICA Y CUMPLIMIENTO.....	85
JUSTIFICACION	93
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	97
4.1 HIPÓTESIS.....	97

4.2	OBJETIVOS.....	97
PACIENTES Y MÉTODOS		101
5.1	DISEÑO	101
5.2	PACIENTES.....	101
5.3	LUGAR DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO	102
5.4	PROTOCOLO DEL ESTUDIO.....	102
5.5	VARIABLES DEL ESTUDIO.....	102
5.5.1	VARIABLES DEMOGRÁFICAS - EPIDEMIOLÓGICAS	102
5.5.2	VARIABLES CLÍNICAS.....	103
5.5.3	VARIABLES DIAGNÓSTICAS.....	104
5.5.4	VARIABLES TERAPÉUTICAS	105
5.6	METODO ESTADISTICO.....	107
5.6.1	TAMAÑO MUESTRAL: JUSTIFICACIÓN.....	107
5.6.2	METODOLOGÍA ESTADÍSTICA	107
5.7	ASPECTOS ÉTICOS Y DE CONFIDENCIALIDAD	109
RESULTADOS		113
6.1	RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO DESCRIPTIVO.....	113
6.1.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS - EPIDEMIOLÓGICAS.....	113
6.1.2	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	116
6.1.3	CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS	118
6.1.4	CARACTERÍSTICAS TERAPEÚTICAS.....	122
6.2	RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO INFERENCIAL	130
6.2.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS – EPIDEMIOLOGICAS.....	132
6.2.2	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	142
6.2.3	CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS	145
6.2.4	CARACTERÍSTICAS TERAPÉUTICAS.....	159
6.2.5	OTRAS RELACIONES SIGNIFICATIVAS ENTRE VARIABLES	165
6.3	ANÁLISIS GLOBAL DE LOS PERFILES DEL ESTUDIO: ÁRBOLES DE CLASIFICACIÓN	177
6.3.1	PERFIL TERAPEÚTICO DE ACTUACIÓN SEGÚN LA EDAD.....	177
6.3.2	VERIFICACIÓN DE LAS PAUTAS TERAPÉUTICAS DE ACTUACIÓN	178
6.3.3	PERFIL DE ACTUACIÓN SEGÚN LA FORMA CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD	181
6.3.4	PERFIL DE ACTUACIÓN SEGÚN LA EDAD	184
6.3.5	PROTOCOLO ESPECÍFICO DE ABORDAJE	187
DISCUSIÓN.....		191

7.1	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS – EPIDEMIOLÓGICAS.....	191
7.1.1	AÑO DEL DIAGNÓSTICO	191
7.1.2	EDAD Y SEXO	192
7.1.3	PRESENCIA DE PATOLOGÍA DE BASE	192
7.1.4	PRESENCIA DE RIESGO SOCIAL	193
7.1.5	PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES Y SUS PROGENITORES	193
7.1.6	PRESENCIA DE CASO ÍNDICE CONOCIDO.....	195
7.1.7	PRESENCIA DE TOSEDOR HABITUAL CONVIVIENTE	196
7.2	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	196
7.2.1	FORMA CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA.....	196
7.2.2	PRESENCIA DE COMPLICACIONES	198
7.2.3	PRESENCIA DE SECUELAS	199
7.3	CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS	199
7.3.1	RESULTADO Y MEDIDA DEL MANTOUX.....	199
7.3.2	REALIZACIÓN Y RESULTADO DE QUANTIFERON.....	200
7.3.3	REALIZACIÓN Y RESULTADO DE PCR A GENOMA MT.....	201
7.3.4	ESTUDIO DE RESISTENCIAS.....	202
7.3.5	REALIZACIÓN Y RESULTADO DE TINCIÓN CON AURAMINA	203
7.3.6	REALIZACIÓN Y RESULTADO DEL CULTIVO	203
7.3.7	SELECCIÓN DE MUESTRAS PARA ESTUDIO MICROBIOLÓGICO	203
7.3.8	REALIZACIÓN Y PATRONES PATOLÓGICOS DE RX TÓRAX	204
7.3.9	REALIZACIÓN Y PATRONES PATOLÓGICOS DEL TC DE TÓRAX	205
7.3.10	REALIZACIÓN DE FIBROBRONCOSCÓPIA.....	206
7.3.11	REALIZACIÓN DE ESTUDIO DE EXTENSIÓN	207
7.3.12	CRIBADO DE LOS CONTACTOS CONVIVIENTES.....	207
7.3.13	PROCEDENCIA Y AISLAMIENTO DE LA CEPA.....	208
7.4	CARACTERÍSTICAS TERAPEÚTICAS.....	208
7.4.1	ANTIBIOGRAMA Y TASA DE RESISTENCIA DE LAS CEPAS	208
7.4.2	TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO: ASOCIACIÓN DE FÁRMACOS	209
7.4.3	MODIFICACIONES TERAPÉUTICAS DEFINITIVAS: FÁRMACO Y MOTIVO	210
7.4.4	MODIFICACIONES TERAPÉUTICAS TEMPORALES: FÁRMACO Y MOTIVO.....	211
7.4.5	TRATAMIENTO CORTICOIDEO COADYUVANTE	211
7.4.6	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO	212
7.4.7	CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO	212

7.4.8	EVOLUCIÓN RADIOLÓGICA.....	213
7.4.9	TOXICIDAD TERAPÉUTICA.....	213
7.5	FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO:.....	214
	CONCLUSIONES	219
	BIBLIOGRAFIA.....	223

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Incidencia tuberculosis en Europa 2007–2014.....	32
Tabla 2: Incidencia tuberculosis resistente en Europa 2005–2014.....	32
Tabla 3: Incidencia tuberculosis en España 2007–2014.....	37
Tabla 4: Incidencia tuberculosis resistente en España 2007-2014	38
Tabla 5: Datos sobre la carga de TB en España 2015	39
Tabla 6: Datos de TB en España 2015. Distribución por edad y sexo	39
Tabla 7: Casos notificados tuberculosis en España 2015	40
Tabla 8: Datos tuberculosis resistente en España 2015.....	40
Tabla 9: Casos TB declarados por CCAA y tasas ajustadas según localización de enfermedad ..	42
Tabla 10: Distribución de casos según edad y localización de enfermedad	44
Tabla 11: Indicaciones orientativas de TC de tórax.....	47
Tabla 12: Dinteles de positividad del Mantoux según el riesgo.....	54
Tabla 13: Tipos de muestras útiles para el diagnóstico	57
Tabla 14: Dosis empleada de los principales fármacos antituberculosos.....	77
Tabla 15: Método de agrupación de los fármacos según la OMS.....	77
Tabla 16: Pautas de tratamiento farmacológico y quirúrgico	80
Tabla 17: Distribución anual de los casos	113
Tabla 18: Procedencia-Derivación de los casos	113
Tabla 19: Edad media de los casos.....	114
Tabla 20: Patología de base de los pacientes.....	114
Tabla 21: Lugar de procedencia de los pacientes	115
Tabla 22: Lugar de procedencia de los progenitores	115
Tabla 23: Estudio de caso índice adulto	116
Tabla 24: Formas clínicas de enfermedad.....	116
Tabla 25: Complicaciones clínicas desarrolladas.....	117
Tabla 26: Secuelas derivadas de la enfermedad	118
Tabla 27: Medida de resultado del Mantoux	118
Tabla 28: Resultado de las pruebas de diagnóstico microbiológico	119
Tabla 29: Tipo de muestras biológicas estudiadas.....	119
Tabla 30: Resultados de Rx de tórax	120
Tabla 31: Patrones patológicos de TC de tórax.....	120
Tabla 32: Estudio FB: afectación bronquial.....	121
Tabla 33: Pruebas diagnósticas para estudio de extensión	121
Tabla 34: Cribado de los familiares convivientes.....	122
Tabla 35: Procedencia de la cepa aislada.....	122
Tabla 36: Patrón de sensibilidad/resistencias de las cepas aisladas.....	123
Tabla 37: Asociación farmacológica del tratamiento empírico.....	124
Tabla 38: Fármacos retirados puntualmente por toxicidad.....	124
Tabla 39: Fármacos retirados definitivamente	125
Tabla 40: Motivos de retirada de los fármacos.....	125
Tabla 41: Tratamiento corticoideo coadyuvante	125
Tabla 42: Duración del tratamiento	126

Tabla 43: Evolución radiológica.....	127
Tabla 44: Toxicidad farmacológica: Afectación oftalmológica.....	128
Tabla 45: Toxicidad farmacológica: hipertransaminasemia.....	128
Tabla 46: Toxicidad farmacológica: Hiperuricemia	128
Tabla 47: Toxicidad farmacológica: Afectación hematológica	129
Tabla 48: Análisis y niveles de significación de variables demográficas - epidemiológicas.....	132
Tabla 49: Relación entre aislamiento cepa y presencia de caso índice	133
Tabla 50: Relación entre aislamiento cepa y caso índice familiar.....	134
Tabla 51: Relación entre aislamiento cepa y presencia de tosedor habitual.....	134
Tabla 52: Relación entre resistencias cepa y procedencia del paciente.....	135
Tabla 53: Relación entre resistencias cepa y procedencia extranjera del paciente	136
Tabla 54: Relación entre resistencias cepa y procedencia extranjera de los progenitores.....	137
Tabla 55: Relación entre resistencias cepa y año del diagnóstico	138
Tabla 56: Relación entre resistencias cepa y presencia de caso índice	138
Tabla 57: Relación entre edad y el tratamiento empírico inicial	139
Tabla 58: Relación entre presencia de caso índice y motivo de modificación terapéutica	141
Tabla 59: Relación entre caso índice familiar y modificación terapéutica.....	141
Tabla 60: Análisis y niveles de significación de variables clínicas	142
Tabla 61: Relación entre forma clínica y procedencia de la cepa	142
Tabla 62: Relación entre complicaciones y procedencia de la cepa	143
Tabla 63: Relación entre secuelas y procedencia de la cepa	143
Tabla 64: Relación entre formas clínicas y resistencia en la cepa.....	144
Tabla 65: Relación entre antecedente de ET-ITL y tratamiento	144
Tabla 66: Análisis y niveles de significación de variables diagnósticas	145
Tabla 67: Relación entre procedencia cepa y resultado de PCR	146
Tabla 68: Relación entre procedencia cepa y resultado de Tinción Auramina.....	146
Tabla 69: Relación entre procedencia cepa y resultado del Cultivo	147
Tabla 70: Relación entre procedencia cepa y resultado de Rx de tórax.....	147
Tabla 71: Relación entre procedencia cepa y patrón Rx de tórax	149
Tabla 72: Relación entre procedencia cepa y estudio de extensión.....	150
Tabla 73: Relación entre procedencia cepa y cribado de familiares.....	151
Tabla 74: Relación entre resistencias cepa y cribado familiares.....	151
Tabla 75: Relación entre resistencias cepa y muestra estudiada	152
Tabla 76: Relación entre tratamiento inicial y resultado del Mantoux	153
Tabla 77: Relación entre tratamiento inicial y muestra estudiada	155
Tabla 78: Relación entre resultado del cultivo y modificación terapéutica.....	155
Tabla 79: Relación entre patrón TC de tórax y modificación terapéutica	156
Tabla 80: Relación entre estudio de extensión y modificación terapéutica.....	157
Tabla 81: Relación entre cribado convivientes y modificación terapéutica.....	158
Tabla 82: Análisis y niveles de significación de variables terapéuticas.....	159
Tabla 83: Relación entre modificación terapéutica y procedencia cepa	160
Tabla 84: Relación entre tratamiento corticoideo y procedencia cepa.....	160
Tabla 85: Relación entre resistencias en las cepas y su procedencia	161
Tabla 86: Relación entre resistencias en cepas y fármaco suspendido	161
Tabla 87: Relación entre resistencias en cepa y duración tratamiento	162

Tabla 88: Relación entre tratamiento e hipertransaminasemia	163
Tabla 89: Relación entre tratamiento y toxicidad oftalmológica	164
Tabla 90: Relación entre resistencias en cepa y tratamiento empírico	165
Tabla 91: Otras relaciones significativas entre las variables	165
Tabla 92: Relación entre edad y forma clínica	166
Tabla 93: Relación entre edad y forma extrapulmonar	166
Tabla 94: Relación entre enfermedad extrapulmonar y tratamiento corticoideo	168
Tabla 95: Relación entre enfermedad extrapulmonar y complicaciones	170
Tabla 96: Relación entre tipo de muestra biológica y la edad	170
Tabla 97: Relación entre tipo de muestra y resultado del cultivo	171
Tabla 98: Relación entre la edad y desarrollo de complicaciones	172
Tabla 99: Relación entre procedencia extranjera y resistencias de la cepa	174
Tabla 100: Relación entre edad y procedencia de la cepa	175
Tabla 101: Relación entre edad y patrón en Rx de tórax	176
Tabla 102: Relación entre edad y patrón en TC de tórax	176



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: mapa mundial tuberculosis resistente en 2014	33
Figura 2: Estrategia fin TB. Metas e indicadores 2015- 2035.....	36
Figura 3: Evolución de la tasa de tuberculosis 2000-2014:.....	39
Figura 4: Distribución por edad y sexo de los casos notificados.....	40
Figura 5: Casos de TB en españoles y extranjeros según la edad.	43
Figura 6: Linfadenitis cervical.....	50
Figura 7: Patrón miliar en Rx de tórax.....	50
Figura 8: Algoritmo de actuación combinando Mantoux-IGRA	55
Figura 9: Patrón neumónico de Rx de tórax.....	60
Figura 10: Cavitación pulmonar en Rx de tórax	61
Figura 11: Patrón miliar en Rx de tórax.....	62
Figura 12: TC Tórax: TB tipo adulto	66
Figura 13: Fibrobroncoscopia: compresión extrínseca	67
Figura 14: TC tórax: conglomerado adenopático calcificado	67
Figura 15:Fibrobroncoscopia: granuloma endobronquial	68
Figura 16: Fibrobroncoscopia: tejido de granulación y caseum	68
Figura 17: Tasa de resistencia a H en nuestra muestra	123
Figura 18: Relación entre aislamiento cepa y presencia de caso índice	133
Figura 19: Relación entre aislamiento cepa y presencia de tosedor habitual	135
Figura 20: Relación entre resistencias cepa y procedencia extranjera del paciente	136
Figura 21: Relación entre resistencias cepa y procedencia extranjera de los progenitores.....	137
Figura 22: Relación entre edad y el tratamiento empírico inicial	139
Figura 23: Relación entre caso índice y el tratamiento empírico inicial	140
Figura 24: Relación entre procedencia y resultado de Rx de tórax	148
Figura 25: Relación entre procedencia cepa y estudio de extensión.....	149
Figura 26: Relación entre resistencias cepa y cribado de familiares	152
Figura 27: Relación entre tratamiento inicial y resultado del Mantoux	153
Figura 28: Relación entre tratamiento inicial y muestra estudiada.....	154
Figura 29: Relación entre estudio de extensión y modificación terapéutica.....	157
Figura 30: Relación entre resistencias en cepas y fármaco suspendido	162
Figura 31: Relación entre tratamiento e hipertransaminasemia	163
Figura 32: Relación entre edad y tipo de forma extrapulmonar.....	167
Figura 33: Relación entre forma clínica y tratamiento corticoideo	168
Figura 34: Relación entre forma clínica y desarrollo de complicaciones	169
Figura 35: Relación entre tipo de muestra biológica y la edad.....	171
Figura 36: Relación entre tratamiento corticoideo y complicaciones	173
Figura 37: Relación entre procedencia extranjera y resistencias de la cepa	174
Figura 38: Perfil terapéutico de actuación según la edad.....	178
Figura 39: Perfil de verificación de pautas terapéuticas de actuación	180
Figura 40: Perfil de actuación según la forma clínica.....	183
Figura 41: Perfil de actuación según la edad	186
Figura 42: Protocolo de abordaje.....	188

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

TB: Tuberculosis

OMS: Organización Mundial de la Salud

La Unión: Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias

ECDC: Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades

EREMITA: Estudio de Resistencias de MTB en la Comunidad de Madrid

CCAA: Comunidades Autónomas

PTBNET: Red Europea de Estudio de TB Pediátrica

MT: Mycobacterium tuberculosis

ITL: Infección tuberculosa latente

ET: Enfermedad tuberculosa

Rx: Radiografía

TC: Tomografía computerizada

LCR: líquido cefalorraquídeo

SNC: Sistema nervioso central

BCG: Bacilo Calmette-Guerin

PT: Prueba de la tuberculina

IFN: Interferón

IGRAs: Gamma Release Assays

SENP: Sociedad Española de Neumología Pediátrica

SEIP: Sociedad Española de Infectología Pediátrica

AEP: Asociación Española de Pediatría

LBA: Lavado broncoalveolar

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

FB: fibrobroncoscopia

H: isoniacida

R: rifampicina

Z: pirazinamida

E: etambutol

S: estreptomicina

A: amikacina

TB-MDR: Tuberculosis multirresistente

TB-XDR: Tuberculosis extremadamente resistente

Lfx: levofloxacino

F: quinolona

CDC: Control y Prevención de Enfermedades

BTS: British Thoracic Society

AIJ: Artritis idiopática juvenil

LLA: Leucemia linfoblástica aguda

RESUMEN

RESUMEN

JUSTIFICACIÓN: La tuberculosis (TB) continúa siendo una de las pandemias más importantes a nivel mundial cuya magnitud continúa aumentando tanto en la población adulta como en la pediátrica, comportándose estos últimos como un indicador muy sensible de la transmisión reciente de *Mycobacterium tuberculosis* (MT) en la comunidad. Una problemática añadida es el aumento de las resistencias al tratamiento antituberculoso, lo que ha provocado que la pauta empírica inicial en niños incluya de entrada un cuarto fármaco, cuya elección es compleja. Resulta interesante estudiar la situación actual de dicha enfermedad en nuestro medio, así como el tratamiento realizado.

OBJETIVOS: Justificar el tratamiento inicial de la enfermedad tuberculosa (ET) con cuatro fármacos en relación con el aumento del índice de resistencia en las cepas; así como describir las principales características epidemiológicas, clínicas y diagnósticas de la población estudiada.

MATERIAL Y METODO: estudio retrospectivo longitudinal observacional en una cohorte de pacientes de la provincia de Málaga durante 7,5 años. **Criterios de inclusión:** niños ≥ 1 día y ≤ 14 años con cualquier forma clínica de ET. **Criterios de exclusión:** estado de contacto tuberculoso o de infección tuberculosa latente (ITL). **Variables principales:** procedencia de la cepa, antibiograma de la cepa, línea inicial de fármacos antituberculosos y motivo de modificación del tratamiento empírico. **Variables secundarias:** características demográficas-epidemiológicas, clínicas, diagnósticas y terapéuticas. **Análisis estadístico:** análisis descriptivo del conjunto de variables. Para las variables cualitativas se determinaron distribuciones de frecuencia y para su análisis inferencial se realizaron contrastes de hipótesis con tablas de contingencia y test ji cuadrado. Para el análisis de las variables cuantitativas se utilizaron técnicas paramétricas -T Student o análisis de la varianza de una vía (ANOVA)- o técnicas no paramétricas -Test de Mann Withney o Kruskal Wallis-. Como técnica multivariante se realizó un análisis utilizando las técnicas de árboles de decisión - procedimiento CHAID (**CH**i-squared **A**utomatic **I**nteraction **D**etection).

RESULTADOS: Se incluyeron un total de 68 pacientes, correspondiendo más de 2/3 al trienio 2010 -2012, siendo la edad media de 5,6 años y hasta un 33% de procedencia extranjera. El 78% de los pacientes presentaron TB pulmonar y el 20% extrapulmonares, siendo la endobronquial, meningitis y miliar las formas más destacadas. Hasta el 90% de los niños mayores de 3 años presentaron afectación pulmonar mientras que alrededor del 40% de los menores de 3 años formas extrapulmonares, asociándose, además, al desarrollo de complicaciones y necesidad de tratamiento corticoideo. La tasa de cultivos positivos y casos confirmados fue del 34%. Se estudiaron las cepas en el 41% de los casos detectándose en más del 10% de ellas, resistencia a H -aislada o asociada a otro fármaco- y siendo más frecuentes en los casos de procedencia inmigrante. En cuanto al tratamiento, en el 90% de los pacientes se emplearon 4 fármacos correspondiendo casi el 70% a la combinación HRZ + E -grupo con una edad media de 6,7 años- y hasta en poco menos del 20%, a HRZ + A -con una edad media de 2,2 años-.

CONCLUSIONES: Nuestros datos sugieren una tasa global de resistencia a fármacos antituberculosos del 6,25%, ligeramente superior a lo esperado, probablemente justificado por la zona geográfica del estudio con abundante inmigración y movimiento poblacional. Los pacientes pediátricos presentan de manera predominante afectación pulmonar frente a la extrapulmonar, asociándose esta última a pacientes de menor edad y extranjeros, así como al desarrollo de complicaciones clínicas. El tratamiento empírico con 4 fármacos es fundamental siendo el etambutol (E) el cuarto fármaco de elección.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

2.1 EPIDEMIOLOGÍA

2.1.1 SITUACIÓN ACTUAL MUNDIAL

La TB es la segunda causa más frecuente de muerte por enfermedades infecciosas en el mundo, después de la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) ⁽¹⁾, Se ha estimado que alrededor de 550.000 de los cerca de nueve millones de casos nuevos en el mundo de la TB en 2013 -alrededor del 6% del total- fueron casos que afectan a menores de 15 años de edad, y que la tuberculosis causó la muerte de alrededor de 80.000 niños sin VIH -rango de 64.000-97.000-⁽¹⁻³⁾.

Continúa siendo una de las pandemias más importantes a nivel mundial, cuya magnitud va en aumento debido al incremento de los casos tanto en la población adulta como en la población pediátrica, siendo este último grupo especialmente susceptible de desarrollar formas graves de la enfermedad ⁽⁴⁻⁵⁾. En la edad pediátrica hay una serie de dificultades añadidas como son, los problemas diagnósticos para distinguir entre infección y enfermedad y las dificultades terapéuticas dado el escaso número de estudios sobre fármacos antituberculosos y la problemática del cumplimiento terapéutico ⁽⁶⁻⁸⁾.

2.1.1.1 Informe de la Organización Mundial de la Salud

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2014, un total de 9,6 millones de personas enfermaron de TB y 1,5 millones murieron por dicha enfermedad, ocurriendo más del 95% de las muertes en países subdesarrollados o en vías de desarrollo. En la población pediátrica se estima que un millón de niños enfermaron y 140 000 fallecieron por ella. Se calcula que a nivel mundial hasta 480.000 personas desarrollaron tuberculosis multirresistente (TB-MDR) ⁽⁹⁻¹¹⁾.

La incidencia de la TB en Europa en los años comprendidos entre 2007 y 2014, se recoge en la Tabla 1.

Tabla 1: Incidencia tuberculosis en Europa 2007–2014

Zona de la OMS	Año	Incidencia de casos de TB	Incidencia de TB (por 100.000 habitantes/año)	Incidencia de casos de TB en pacientes VIH
EUROPA	2007	490.000	55	16.000
	2008	460.000	52	22.000
	2009	440.000	49	24.000
	2010	410.000	46	20.000
	2011	390.000	44	18.000
	2012	370.000	41	21.000
	2013	350.000	39	19.000
	2014	340.000	37	20.000

La incidencia de casos notificados de TB resistente en Europa durante los años 2005-2014 se muestra en la tabla 2.

Tabla 2: Incidencia tuberculosis resistente en Europa 2005–2014

Zona de la OMS	Año	Nuevos casos confirmados de TB-MDR (%)	Total de casos confirmados de TB-MDR	Casos de TB-MDR previamente tratados (%)	Casos de TB-MDR que iniciaron tratamiento
EUROPA	2005	28	4.456	8.2	0
	2006	30	8.734	20	0
	2007	54	16.091	15	0
	2008	52	15.935	16	0
	2009	72	31.261	42	17.169
	2010	66	35.707	41	28.336
	2011	67	35.399	35	36.313
	2012	76	40.007	44	42.477
	2013	84	44.412	41	46.710
	2014	95	42.341	52	49.144

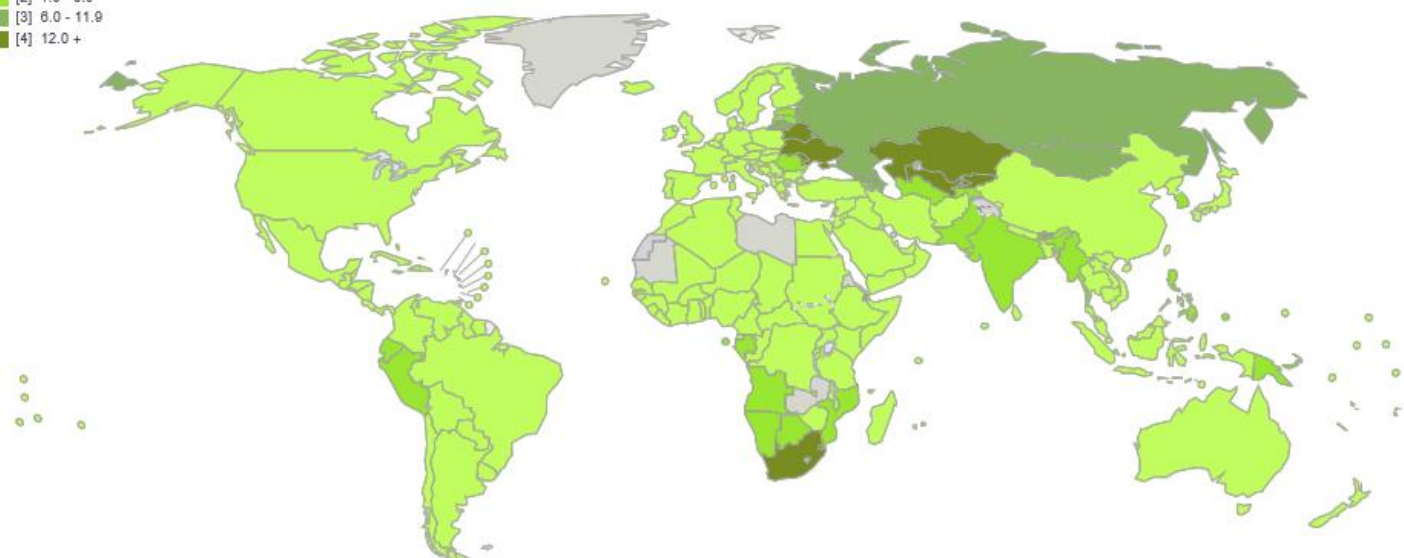
Figura 1: mapa mundial tuberculosis resistente en 2014

Diagnosis and notification of multidrug-resistant TB

2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014

Notified MDR-TB cases (number per 100 000 population), 2014

- [0] No Data
- [1] 0.0 - 0.9
- [2] 1.0 - 5.9
- [3] 6.0 - 11.9
- [4] 12.0 +



2.1.1.2 Programas para frenar la TB

En 2015, la OMS anunció un plan para poner fin a la TB para el año 2035 y estableció ambiciosos objetivos intermedios para reducir la incidencia de TB en un 50% y la mortalidad en un 75% en 2025 ⁽¹²⁾. La estrategia “The end TB strategy” se basa en el programa “*Direct Observed Treatment Short-course*” (DOTS), concebido por la OMS y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades respiratorias (La Unión) y tiene un papel decisivo a la hora de reducir la carga de la enfermedad y, con ello, de proteger a los niños de la infección y la enfermedad tuberculosa ^(13,14).

El tratamiento de niños con TB debería ajustarse a la línea marcada en dicha estrategia, teniendo siempre en cuenta la epidemiología y peculiaridades clínicas presentes en la edad pediátrica.

INTRODUCCIÓN

La estrategia DOTS significa "Tratamiento bajo Observación Directa" (DOT) y sigue siendo el núcleo principal de la estrategia para poner fin a la TB. Comprende 5 principios básicos que trabajan coordinadamente ⁽¹⁵⁾:

- Compromiso político del gobierno ^(16,17)
- Diagnóstico basado en la bacteriología
- Tratamiento abreviado y supervisado (DOT)
- Suministro regular de medicamentos
- Sistemas uniformes de registros e información.

El grupo de trabajo sobre expansión de la DOTS cuenta con un subgrupo sobre la TB infantil, establecido en 2003 con el fin de promover la investigación, la elaboración de políticas, la definición y aplicación de directrices, la movilización de recursos humanos y económicos y la colaboración con asociados que trabajen sobre temas relacionados -salud materno-infantil, inmunización y VIH entre otros- para alcanzar el objetivo de reducir las tasas de morbimortalidad por TB en la edad pediátrica ⁽¹⁸⁻²²⁾.

2.1.1.3 "The end TB strategy": objetivos OMS 2035

El objetivo principal de dicha estrategia de la OMS es poner fin a la epidemia mundial de TBC ^(18,23).

Los **indicadores que establece para el año 2035** son:

- Reducción de la **mortalidad** por TB en un 95% en comparación con 2015
- Reducción de la tasa de **incidencia de TB** en un 90% en comparación con 2015
- Evitar que las familias tengan que hacer frente a **gastos catastróficos** debido a la TB

Para lograr dichos indicadores **los planes / propuestas necesarias** serán:

- Ampliar el alcance y el ámbito de aplicación de las intervenciones de atención y prevención de la TB.
- Aprovechar todos los beneficios de las políticas y de los sistemas de salud y desarrollo implicando a un conjunto mucho más amplio de colaboradores procedentes de los gobiernos, las comunidades y el sector privado ^(12,24).
- Tratar de obtener nuevos conocimientos científicos e innovaciones que puedan cambiar drásticamente el panorama de la prevención de nuevos casos y la atención a los ya enfermos.

Las **metas fijadas** serían las siguientes:

- Aumentar del 2% -en 2015- al 10% -en 2025- el ritmo de reducción anual de las tasas mundiales de incidencia de la TB
- Disminuir del 15% -en 2015- al 6,5% -en 2015- la tasa de letalidad de la enfermedad

Estas reducciones de las muertes y la incidencia de la enfermedad para 2025, aun siendo ambiciosas, son factibles con las herramientas existentes, complementadas con la cobertura sanitaria universal y la protección social ^(12,25).

Para mantener los progresos después de 2025 y lograr las metas para 2035 habría que disponer de herramientas adicionales para el 2025:

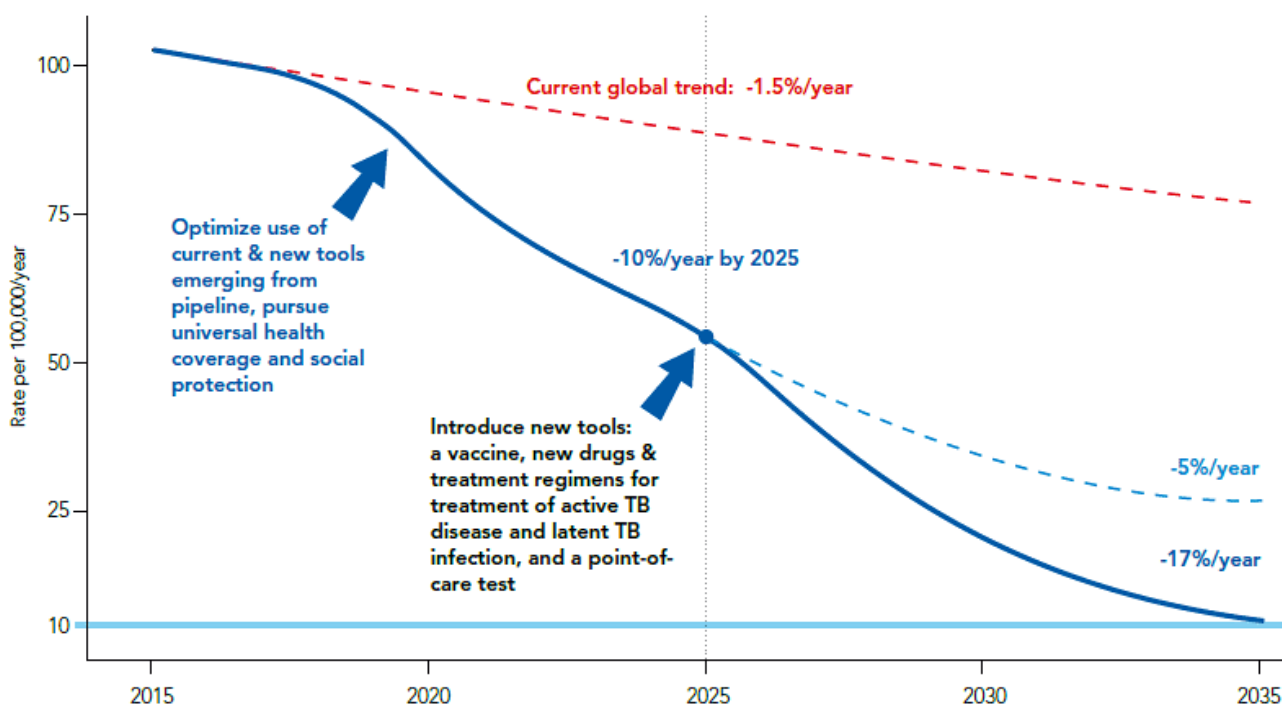
- Una nueva vacuna que fuera eficaz antes y después de la exposición a la TB

INTRODUCCIÓN

- Un tratamiento más seguro y eficaz para la Infección Tuberculosa Latente (ITL) con el fin de reducir el número de nuevos casos
- Mejores métodos diagnósticos
- Tratamientos más seguros y sencillos en su seguimiento

En la figura 2 se muestra el aumento previsto del ritmo de reducción de la tasa mundial de incidencia de la TB que se lograría con la optimización de las herramientas actuales y los progresos hacia la cobertura sanitaria universal y la protección social a partir de 2015, así como con el impacto adicional de las nuevas herramientas para 2025.

Figura 2: Estrategia fin TB. Metas e indicadores 2015- 2035



En la actualidad, se está elaborando una estrategia cuyo marco propuesto de actuación incluye un mayor enfoque en la atención de la TB de los niños.

Aprovechando las estrategias mundiales en favor de la supervivencia infantil, la OMS crea en 2015 ⁽²⁶⁾ una estrategia específica con mayor enfoque e iniciativa para combatir específicamente la TB en la población pediátrica ^(27,28).

La estrategia se resume en diez medidas para llevar a cabo tanto a nivel mundial como nacional:

1. Incluir las necesidades de los niños y los adolescentes en las investigaciones, la formulación de políticas y la práctica clínica.
2. Recopilar y notificar mejor la calidad de la información, incluyendo aquellas sobre medidas preventivas.
3. Desarrollar material de referencia para el personal de salud.
4. Impulsar el liderazgo entre el personal de salud infantil.
5. Implementar políticas para el diagnóstico temprano, así como para garantizar el suministro ininterrumpido de medicamentos.
6. Establecer una comunicación y colaboración efectiva entre el sector de atención de salud y otros sectores que abordan los determinantes sociales de la salud.
7. Elaborar estrategias integradas en la familia y la comunidad con el fin de prestar servicios completos y eficaces a nivel de la comunidad.
8. Fomentar la investigación en las distintas áreas. -vacunación, nuevos fármacos, etc.- ^(29,30).
9. Cerrar las brechas de financiación para la TB infantil a nivel nacional y mundial.
10. Crear coaliciones y alianzas para evaluar las estrategias de prevención y manejo, así como, mejorar las herramientas de diagnóstico y tratamiento

2.1.2 SITUACIÓN ACTUAL EN ESPAÑA

2.1.2.1 Incidencia y resistencias:

Según lo expuesto en el último informe de la OMS, en el 2015 ⁽⁹⁾ se observa la incidencia de casos de TB a lo largo de los años en España, objetivándose como ha ido descendiendo progresivamente a lo largo de los años pasando de 19 casos /100.000 habitantes/ año en 2007 a 12 casos /100.000 habitantes / año en 2014. La evolución durante los años 2007 – 2014 en cuanto a la incidencia en España se recoge en la tabla 3.

Tabla 3: Incidencia tuberculosis en España 2007–2014

INTRODUCCIÓN

Zona de la OMS	Año	Incidencia de casos de TB	Incidencia de TB (por 100.000 habitantes/año)	Incidencia de casos de TB en pacientes VIH
ESPAÑA	2007	8.500	19	1.200
	2008	8.400	18	960
	2009	8.100	17	800
	2010	7.700	17	720
	2011	7.300	16	660
	2012	6.800	14	590
	2013	6.100	13	410
	2014	5.500	12	310

En tabla 4 se hace referencia a los casos exclusivamente de TB-MDR, objetivándose como a lo largo de los años ha ido aumentando la detección de casos notificado y confirmados con resistencia al tratamiento antituberculoso (tabla 4).

Tabla 4: Incidencia tuberculosis resistente en España 2007-2014

Zona de la OMS	Año	Nuevos casos confirmados de TB-MDR (%)	Total de casos confirmados de TB-MDR	Casos de TB-MDR previamente tratados (%)
ESPAÑA	2007	37	50	13
	2008	34	76	38
	2009	-	63	96
	2010	21	53	31
	2011	23	45	25
	2012	21	38	22
	2013	48	42	35
	2014	52	39	48

Los datos más relevantes de la OMS sobre España correspondientes al año 2015 ⁽³¹⁾ se recogen de manera pormenorizada en las siguientes tablas y figuras (tabla 5 – 8 y figura 4 – 5). Se observa que la tasa global de incidencia es de 12 casos / 100.000 habitantes igual que la del año anterior, representando los casos multirresistentes una tasa de 0.09 casos /100.000 habitantes (tabla 5 y figura 3). Se objetiva como la distribución en cuanto a sexos es en todas las edades

ligeramente superior en varones, y que los casos pediátricos suponen aproximadamente en 2% del total (tabla 6 y figura 4).

Tabla 5: Datos sobre la carga de TB en España 2015

Estimaciones de carga de TB	Número (miles)	Tasa (por 100.000 habitantes)
Mortalidad (excluye TB/VIH)	0.26 (0.26 – 0.27)	0.57 (0.57 – 0.58)
Mortalidad (únicamente en TB/VIH)	0.054 (0.01 – 0.027)	0.12 (0 – 0.58)
Incidencia (incluye TB/VIH)	5.5 (4.7 – 6.4)	12 (10 -14)
Incidencia (únicamente en TB/VIH)	0.4 (0.34 – 0.48)	0.87 (0.73 – 1)
Incidencia (TB-MDR/RR)	0.042 (0.016 – 0.069)	0.09 (0.03 – 0.15)

Figura 3: Evolución de la tasa de tuberculosis 2000-2014:

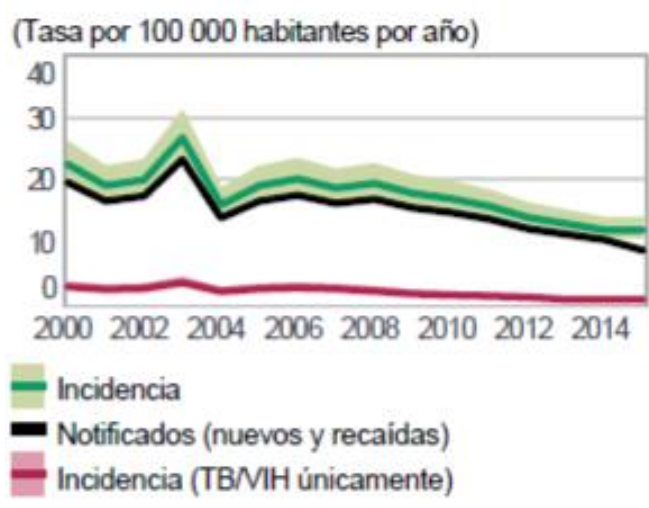
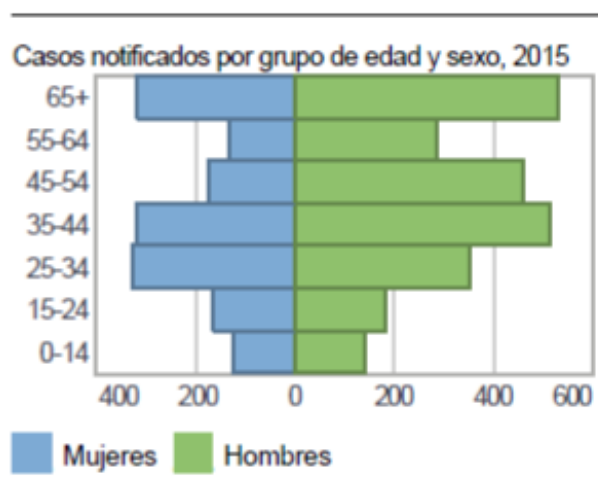


Tabla 6: Datos de TB en España 2015. Distribución por edad y sexo

Incidencia estimada de TB por edad y sexo (miles)			
	0 – 14 años	Mayores 14 años	Total
Mujeres	0.18 (0.092 – 0.26)	2 (1.5 – 2.6)	2.2 (1.5 – 2.9)
Hombres	0.21 (0.14 - 0.28)	3.1 (2.4 – 3.8)	3.3 (2.6 – 4.1)
Total	0.39 (0.29 – 0.49)	5.1 (4.7 - 5.6)	5.5 (4.7 – 6.4)

Figura 4: Distribución por edad y sexo de los casos notificados



En la tabla 7 puede verse como del total de casos notificados durante el año 2015 el 74% corresponden a formas pulmonares, de los cuales hasta un 82% fueron confirmados bacteriológicamente (tabla 7).

Tabla 7: Casos notificados tuberculosis en España 2015

Notificaciones de casos de TB		
Total de casos notificados		4.191
Total de casos nuevos y recaídas	% con PCR positiva al diagnóstico	4.026
	% con pacientes VIH conocido	11%
	% de formas pulmonares	74%
	% de los casos pulmonares confirmados bacteriológicamente	82%

En la tabla 8 puede verse como de los casos de cepas con TB-MDR, más del 7% de ellos corresponden a casos de TB previamente tratados y solo menos del 0,5% a casos de nuevo diagnóstico (tabla 8).

Tabla 8: Datos tuberculosis resistente en España 2015

	Casos nuevos	Casos previamente tratados	Número total de casos que iniciaron tratamiento
Casos estimados TB-MDR entre los pulmonares			25 (10 – 40)
% estimado de casos con TB con TB-MDR	0.44 (0.12 – 1.1)	7.1% (3.3 – 13)	

España está considerada un país de baja endemia de TB -tasas inferiores a 20 casos/ 100.000 habitantes/ año- con una incidencia estimada según el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC) y la OMS de 16 casos /100.000 habitantes/ año. Sin embargo, considerando los casos infra diagnosticados y los retrasos en la notificación, las tasas reales probablemente se encuentren alrededor de los 20 casos/ 100.000 habitantes/ año, de los cuales se considera que hasta un 33%, ocurren en población inmigrante, grupo que además presenta un porcentaje superior de resistencias a H en comparación con la población pediátrica autóctona ^(32,33).

Se estima que la tasa de resistencia primaria a Isoniazida (H) es de 4.9% con un 1.3% de casos TB-MDR, pero se desconocen los datos en la población pediátrica ⁽³⁴⁾.

Fue por este motivo por el cual, en el año 2010 se constituyó en la Comunidad de Madrid el Grupo Pediátrico de Estudio de TB: EREMITA (Estudio de Resistencias de MT) con el fin de determinar la incidencia de la TB resistente en niños en la comunidad de Madrid y conocer sus características epidemiológicas, clínicas y evolutivas, así como los factores de riesgo relacionados con la TB resistente a fármacos. Sus resultados preliminares mostraron una tasa global de resistencia primaria a H en niños del 9.5%, con grandes diferencias entre hijos de padres de origen autóctono e hijos de padres inmigrantes ^(35,36).

Estos datos resultaron de gran importancia para la creación de un régimen terapéutico empírico según el entorno familiar y procedencia de los niños y sus progenitores. Dada la gran importancia en la práctica clínica diaria, se llevó a cabo en el año 2009 la creación de la Red Europea de Estudio de TB Pediátrica (PTBNET) a la que se incorporaron en 2011 la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y el grupo de estudio EREMITA, una red constituida por clínicos y epidemiólogos de 15 países para promover la investigación clínica en el campo de la TB infantil en Europa, compartiendo y desarrollando proyectos y protocolos de actuación conjuntos.

2.1.2.2 Características epidemiológicas y clínicas:

Por grupos de edad y localización (tabla 10), los adultos jóvenes son los que presentan la tasa más elevada de TB respiratoria (11,5 casos por 100.000 habitantes), mientras que para la meningitis tuberculosa son los menores de 4 años los que tienen mayores tasas (0,4), y en TB de otras localizaciones son los mayores de 65 años los que superan en incidencia a los demás grupos (3,4 casos por 100.000) ⁽³⁷⁾.

Según el **último informe de la ECDC, en España, en 2014** se notificaron 5.018 casos, lo que corresponde a una tasa de incidencia de 10,80 casos / 100.000 habitantes, 10% inferior a la del año 2013, aportando gran parte de los casos las comunidades autónomas (CCAA) de Ceuta y Melilla (tabla 9). Del total de casos, 3.933 corresponden a formas pulmonares, 67 a meningitis tuberculosa, y 1.018 a TB de otras localizaciones. Esto supone para la TB pulmonar un descenso de un 10,5% respecto al año 2013, así como de un 8,7% para la meningitis tuberculosa y las de otras localizaciones extrapulmonares ⁽³⁸⁾.

Tabla 9: Casos TB declarados por CCAA y tasas ajustadas según localización de enfermedad

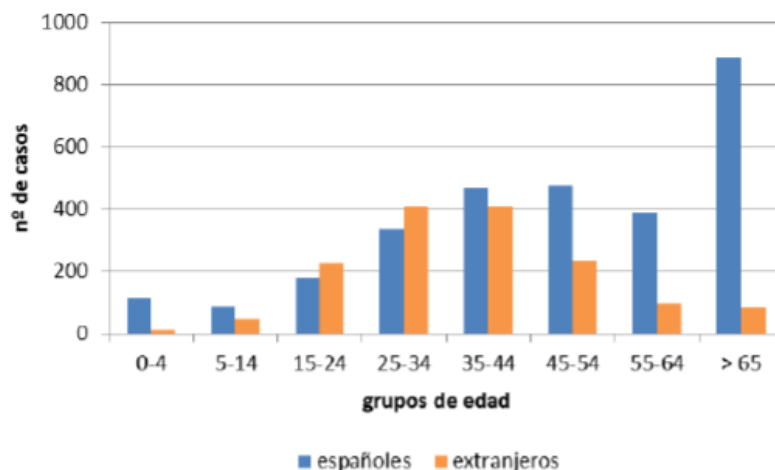
Comunidad autónoma	Tasa TB pulmonar	Tasa Meningitis TB	Tasa de otras formas de TB	Tasa total ajustada
Andalucía	5.76	0,10	0.81	6.72
Aragón	8.58	0.15	3.31	11.91
Asturias	10.34	0.00	0.95	10.88
Baleares	9.55	0.36	1.96	11.90
Canarias	5.85	0.09	0.85	6.74
Cantabria	8.36	0.17	2.73	11.19
Castilla -La Mancha	6.24	0.39	1.5	8.15
Castilla-León	8.97	0.00	2.53	11.20
Cataluña	11.76	0.15	3.39	15.48
Comunidad valenciana	6.97	0.10	1.5	8.58
Extremadura	5.21	0.00	1.01	6.19
Galicia	15.62	0.18	4.49	19.96

Madrid	7.09	0.16	2.29	9.59
Murcia	6.70	0.27	1.71	8.78
Navarra	6.76	0.31	2.2	9.30
País Vasco	10.58	0.23	4.06	14.72
La Rioja	7.64	0.00	2.55	10.17
Ceuta	27.19	0.00	1.18	29.67
Melilla	30.95	0.00	5.95	40.46
Total	8.47	0.14	2.19	10.82

Casos TB declarados por las CCAA en 2014 y tasas ajustadas por cada 100.000 habitantes, según localización de enfermedad

Si se atiende **al país de origen de los casos**, el 30% de los casos de TB habían nacido en un país diferente a España (n=1.446). Estos casos por lo general fueron pacientes más jóvenes que los nacidos en España (edad media 37 ± 15 versus 50 ± 23 años respectivamente). La proporción de casos nacidos fuera de España varió mucho entre las distintas CCAA, siendo Cataluña y Madrid las que presentaron un porcentaje más elevado de casos extranjeros (46% cada una), mientras que Asturias la de menor proporción (3%). Del 62% de los casos nacidos fuera de se conocía el país de origen, siendo Marruecos el país con mayor número de casos (n=210), seguido de Rumania (n=105), y Pakistán (n=80). La distribución por grupos de edad y origen se muestra en la figura 5. ⁽³⁸⁾.

Figura 5: Casos de TB en españoles y extranjeros según la edad.



Si se atiende a la **distribución de las formas pulmonares y extrapulmonares en función de la edad**, se objetiva (tabla.10) que la mayor tasa de TB pulmonar se encuentra en los adultos jóvenes, la de meningitis tuberculosa en los menores de 4 años y la de las formas extrapulmonares de otra localización en los mayores de 65 años. Estos datos se confirman en múltiples series de casos de pacientes pediátricos ⁽³⁹⁻⁴¹⁾, objetivándose que las formas pulmonares son en general la forma de presentación más típica de la enfermedad tuberculosa, así como que las distintas formas extrapulmonares son más frecuentes en los pacientes de menor edad o con algún tipo de inmunodepresión.

Tabla 10: Distribución de casos según edad y localización de enfermedad

Grupo edad	TB pulmonar	Meningitis TB	Otras formas de TB	Total
0 – 4 años	5.17	0.44	0.96	6.57
5 – 14 años	2.37	0.04	0.72	3.13
15 – 24 años	8.69	0.11	1.36	10.16
25-34 años	11.55	0.10	2,35	14.00
35 – 44 años	9.73	0.15	2.62	12.5
45 – 54 años	9.26	0.08	2.21	11.56
55 – 64 años	8.20	0.11	2.05	10.35
Mayores 65 años	8.78	0.23	3.36	12.37
Total	8.47	0.14	2.19	10.8

2.1.3 PECULIARIDADES EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Aunque se desconoce su magnitud, según los últimos datos del informe de la OMS ⁽⁴²⁾ se calcula que la TB infantil representa aproximadamente un 6% de todos los nuevos casos y se concentra mayoritariamente en países en vías de desarrollo. Los niños de mayor riesgo de enfermedad y de cepas resistentes son aquellos que provienen de zonas endémicas, infectados por el VIH y que conviven en condiciones precarias socio sanitarias con poblaciones de riesgo ^(40, 43-45).

Entre los factores que hacen difícil estimar la carga de TB infantil destacan los siguientes:

- Dificultad de establecer un diagnóstico definitivo
- Presencia de enfermedad extrapulmonar -lo que hace necesario consultar a un especialista-
- Escasa prioridad en materia de salud pública -raramente es bacilífera-
- Inexistencia de vínculos entre pediatras del sector privado y los programas nacionales

Los niños pueden sufrir la enfermedad a cualquier edad, pero el periodo más frecuente es entre 1 y 4 años. Las notificaciones de casos dependen de la intensidad de la epidemia, la edad de los pacientes, los métodos diagnósticos disponibles y la implicación de la búsqueda activa del posible caso índice y el estudio de contactos. Además, aunque la TB se sitúa entre las primeras diez causas de mortalidad infantil a nivel mundial, recibe muy poca importancia en los programas de salud en la infancia ⁽⁴⁶⁾.

2.2 HISTORIA NATURAL: ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD

2.2.1 INTRODUCCIÓN

La TB es una enfermedad infecto-contagiosa causada por el MT. Su crecimiento es lento, su sintomatología en fases iniciales es larvada y poco expresiva. Su localización más habitual es la pulmonar, aunque puede afectar a cualquier órgano, catalogándose como formas extrapulmonares. El mecanismo de transmisión más habitual es la vía aérea por gotas de pequeño tamaño expulsadas al toser o estornudar por los enfermos con formas pulmonares bacilíferas. También se ha descrito la transmisión por vía alimentaria por consumo de leche o productos lácteos sin pasteurizar. La TB extrapulmonar en general no es transmisible, salvo casos excepcionales de TB laríngea ^(38,47).

Tanto la SEIP como la Asociación Española de Pediatría (AEP) definen tres estadios básicos de la historia natural de la TB en los niños, cuyos criterios diagnósticos se exponen a continuación ⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾.

2.2.2 EXPOSICIÓN A LA TUBERCULOSIS

Se considera exposición cuando se cumplen las cuatro circunstancias siguientes:

- Existe contacto reciente y estrecho con adulto enfermo de TB pulmonar
- Mantoux negativo
- Radiografía (Rx) normal
- Niño asintomático

2.2.3 INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE

Se consideran en situación de ITL cuando se cumplen las cuatro circunstancias siguientes:

- Niños asintomáticos
- Rx tórax normal
- Mantoux positivo
- Independientemente de la existencia, o no, de contacto tuberculoso

En estos casos se debe descartar la enfermedad realizando Rx de tórax y según resultado de la misma valorar realizar una Tomografía Computarizada (TC) en los menores de 2 años o en situaciones especiales ^(51,52).

La TC torácica es más sensible y específica que la Rx simple pero solo está indicada en casos de alto riesgo a pesar de resultado normal en la Rx, sobre todo en los niños menores de 2-3 años ^(53,54). Múltiples series de casos, como la de Santiago et al o la de Ruiz Jiménez, exponen la detección de un TC patológico en todos sus pacientes con Rx normal ^(40,55).

Aunque no existen unas indicaciones claras y establecidas de su uso, las posibles indicaciones de su realización según el documento de Consenso SEIP

- Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP) del 2010 se resumen en la tabla 11 ⁽⁵¹⁾.

Tabla 11: Indicaciones orientativas de TC de tórax

Indicaciones orientativas para la realización de TC de tórax	Niño asintomático, con contacto bacilífero conocido, Mantoux positivo y Rx de tórax dudosa o no concluyente
	Niño sintomático, con contacto bacilífero, Mantoux positivo y Rx de tórax normal
	Niños inmunodeprimidos con contacto bacilífero conocido y Rx de tórax normal, independientemente del resultado del Mantoux
	Para definir complicaciones (adenopatías compresivas, cavitaciones, bronquiectasias o fistulas broncopleurales)
Recomendaciones débiles -menor nivel de evidencia-	En niños < 2 años asintomáticos con contacto bacilífero conocido, Mantoux positivo y Rx de tórax normal
	En niños asintomáticos con contacto bacilífero TB-MDR, Mantoux positivo, Rx de tórax normal

2.2.4 ENFERMEDAD TUBERCULOSA

Se considera enfermedad tuberculosa (ET) cuando se cumplen las circunstancias siguientes:

- Clínica compatible -pulmonar o extrapulmonar-
- Hallazgos radiológicos, analíticos, anatomopatológicos y/o microbiológicos compatibles

En la gran mayoría de los casos, el diagnóstico es de sospecha, sin lograrse confirmación diagnóstica, dada el escaso aislamiento de MT en los cultivos, así como de la falta de positividad de la PCR ^(43,57).

Dentro de la ET se distinguen dos formas clínicas de presentación:

2.2.4.1 *Enfermedad pulmonar*

- Es la forma de afectación más frecuente en la edad pediátrica (75% de los casos) ^(56,58).

- **Patrones de enfermedad según la afectación pulmonar:**
 - **Parenquimatosa:** neumonía o cavitación entre otras.
 - **Ganglionar:** adenopatías mediastínicas que pueden comprimir el árbol tráqueo-bronquial.
 - **Formas mixtas:** afectación parenquimatosa y ganglionar
 - **Otras:** derrame pleural o formas miliares entre otras.

- **Manifestaciones clínicas y exploración física:**
 - La clínica de la enfermedad es a menudo asintomática o poco expresiva. En ocasiones cursa con febrícula o fiebre prolongada, cansancio, anorexia y pérdida de peso y, dependiendo de la forma de presentación podrían aparecer también tos y dificultad respiratoria -en casos de neumonía o forma miliar-, estridor o sibilancias -en caso de adenopatías mediastínicas o tejido de granulación endobronquial- o dolor costal -en casos de afectación pleural- ⁽⁵⁹⁾. Una tos de duración mayor a 4 semanas, es uno de los síntomas más frecuentes de enfermedad pulmonar y en algunas series de casos se presenta como síntoma individual ⁽⁶⁰⁻⁶²⁾.
 - Las manifestaciones tienden a diferenciarse según la edad: los lactantes (80 – 90%) y adolescentes, suelen tener mayor expresividad clínica que los niños prescolares-escolares en los que hasta en un 50-60 % de los casos la enfermedad es silente ⁽⁴³⁾.
 - Los signos físicos son escasos en relación con la extensión de los hallazgos radiológicos observados, pero cuando existen, lo más común es detectar una hipoventilación focal o la presencia de estertores o sibilancias localizadas.
 - En las formas ganglionares, más frecuentes en niños, el crecimiento de las adenopatías mediastínicas puede dar lugar a compresión extrínseca

del árbol traqueo-bronquial o, incluso, invasión del mismo por fistulización de la adenopatía en el interior de la luz bronquial -TB endobronquial- apareciendo estridor o sibilancias ^(63,64). Series como la de Goussard et al así como la de Campos et al avalan lo expuesto en la literatura, ya que las lesiones del árbol tráqueo-bronquial más frecuentemente detectadas son la estenosis bronquial por la presencia de tejido de granulación ^(65,66).

- Cuando existe neumonía o atelectasia, es habitual la existencia de taquipnea y tiraje respiratorio, así como la presencia de crepitantes a la auscultación pulmonar. Si la consolidación parenquimatosa es amplia y con afectación pleural puede dar lugar a la aparición de un soplo tubárico.
- En casos de derrame pleural aparecerá dolor torácico persistente, que se incrementa en la inspiración profunda, y genera respiración entrecortada, objetivándose a nivel de la auscultación una hipoventilación focal marcada ⁽⁶⁷⁻⁷⁰⁾

2.2.4.2 *Enfermedad extrapulmonar*

Las formas pulmonares suelen presentarse en niños de mayor edad con una evolución de manera más favorable; Las formas extrapulmonares son, en general, mucho más frecuentes en niños que en adultos y dentro de la edad pediátrica son más frecuentes en niños de menor edad, pudiendo evolucionar de manera más tórpida precisando un manejo terapéutico más complejo ^(57,71,72).

Además de los síntomas específicos en función del tipo de enfermedad extrapulmonar, los síntomas sistémicos como la hiporexia y la pérdida de peso son característicos en las formas diseminadas y gastrointestinales, siendo menos frecuentes en las formas ganglionares o meníngeas ⁽⁷³⁻⁷⁶⁾.

Hay distintas formas de manifestaciones extrapulmonares como meningoencefalitis, adenitis, formas intestinales, osteoarticulares o genitourinarias ⁽⁷⁷⁾, pero por su frecuencia y/o gravedad caben destacar:

- **Linfadenitis:** es la más habitual, siendo los ganglios mediastínicos los más frecuentemente afectados. Hasta en un 25 – 35% de los casos la

INTRODUCCIÓN

afectación es cervical, conociéndose como escrófula, resultando indispensable en estos casos el diagnóstico diferencial con infecciones por micobacterias no tuberculosas (figura 6) ^(75,78).

Figura 6: Linfadenitis cervical



Imagen de TC que muestra masa heterogénea con necrosis central en región cervical derecha

- **Miliar o diseminada:** es más frecuente en lactantes y niños menores de 3 años. Su comienzo es insidioso, pero hasta un 30-50% de los casos asocia meningitis, presentando una alta morbi-mortalidad (figura 7) ^(56,79).

Figura 7: Patrón miliar en Rx de tórax



Pequeñas opacidades nodulares de 2 – 3 mm distribuidas de forma difusa y uniforme en ambos campos pulmonares

- **Meningitis tuberculosa:** es una de las manifestaciones más graves de la TB extrapulmonar. La presentación en forma de meningitis es la más común en la primera infancia, mientras que la presencia de tuberculomas es más típica de niños mayores y adultos. Incluso con el tratamiento correcto la mortalidad a corto plazo es elevada, así como el porcentaje de secuelas neurológicas -hidrocefalia, afectación de pares craneales, etc.-.⁽⁸⁰⁾ La edad típica es en los lactantes y niños menores de 2-3 años. Hasta en un 50% de los casos hay afectación pulmonar. La clínica de inicio suele ser gradual y a menudo inespecífica por lo que el diagnóstico puede ser difícil. De manera característica el líquido cefalorraquídeo (LCR) presenta pleocitosis de predominio linfocitario, hipoglucorraquia e hiperproteinorraquia marcada ^(77,81,82).
- **Tuberculosis endobronquial:** Suele presentarse en los niños de menor edad siendo su incidencia real desconocida, ya que la técnica de la fibrobroncoscopia (FB) no se realiza de rutina, no obstante, entre el 40-60% de las FB realizadas a niños son patológicas, demostrando afectación del árbol traqueo-bronquial. Puede aparecer como primera forma clínica de la enfermedad tuberculosa o bien aparecer en el transcurso de una forma pulmonar ⁽⁵¹⁾. Las lesiones endobronquiales más frecuentes son las debidas a estenosis bronquial secundaria a compresión extrínseca adenopática y/o obstrucción intrínseca por la presencia de tejido de granulación ^(65,66).

2.3 DIAGNÓSTICO

Dado que la TB continúa siendo una de las pandemias mundiales más importantes y la segunda causa de mortalidad mundial ⁽¹⁾, resulta fundamental identificar y catalogar a los sujetos expuestos y definir si están infectados o enfermos. A pesar de los avances tecnológicos, en pediatría continúa siendo un abordaje complicado ya que los niños son más propensos a tener cultivos negativos y resultado negativo de Mantoux, así como a presentar

manifestaciones clínicas atípicas e inespecíficas ^(2,9). Además, no debe olvidarse que los pacientes pediátricos presentan mayor riesgo de progresión de la infección a enfermedad activa, sobre todo a medida que disminuye la edad, por lo que los pediatras tienen que utilizar diferentes estrategias de diagnóstico para poder atender específicamente estas peculiaridades ⁽⁸³⁾.

2.3.1 HISTORIA CLÍNICA / EPIDEMIOLOGICA

Es fundamental una historia clínica detallada de los casos de TB, así como de las manifestaciones inespecíficas compatibles con ella, tanto en los enfermos como en sus familiares.

Resulta de mayor interés la recopilación de todos los datos que pudieran predisponer a la existencia de resistencias: área geográfica de origen, contagio a partir de personas con VIH o que estén/hayan estado en prisión o que hayan realizado un tratamiento inadecuado o sufrido una recaída. Además, siempre se debe hacer estudio de los familiares ante la posibilidad de que existen otros contactos con ITL ^(56, 84,85).

En cuanto a los antecedentes personales, deben centrarse específicamente en detectar si hay antecedentes de vacunación con Bacilo Calmette-Guerin (BCG), realización previa de Mantoux, enfermedades o tratamientos de base.

2.3.2 EXPLORACIÓN FÍSICA

La localización pulmonar es el sitio más frecuente de la TB pediátrica en todo el mundo. Dada la extrema variabilidad de la afectación pulmonar durante el curso de la enfermedad, los síntomas iniciales también pueden variar ampliamente dependiendo de la edad, el estado general del niño, la presencia de enfermedades subyacentes, y la historia natural de la enfermedad; Por otra

parte, los síntomas son inespecíficos y pueden imitar a algunas de las enfermedades respiratorias agudas más comunes en la infancia ⁽⁵⁸⁾.

En varias ocasiones cursa con fiebre o febrícula prolongada, astenia, anorexia y pérdida de peso; dependiendo de la forma de presentación podrían aparecer, también, tos y dificultad respiratoria -en los casos de TB pulmonar con forma neumónica o miliar-, estridor o sibilancias -en los casos de TB pulmonar con forma adenopática o endobronquial-, signos y síntomas de afectación del sistema nervioso central (SNC) -en casos de meningitis- así como inflamación de adenopatías con mayor o menor grado de expresión -en los casos de linfadenitis- ^(86, 56,62).

2.3.3 DIAGNÓSTICO IN VIVO

2.3.3.1 Prueba de Mantoux:

La prueba de Mantoux continúa siendo el método más útil para el diagnóstico de la ITL, así como para la ET. Se basa en que la infección por MT produce una hipersensibilidad retardada -tipo IV- a ciertos componentes antigénicos del bacilo llamados tuberculinas. Al extracto proteico purificado derivado de tuberculina se conoce como PPD.

La técnica debe ser rigurosa recomendándose emplear la que permite la cuantificación de la reacción; debe realizarse, con una aguja de calibre 27 en la cara anterior del antebrazo, la inyección intradérmica de 0,1ml (2UT) de PPD RT-23 con Tween-80 -el usado en España y bioequivalente a la dosis recomendada del patrón PPD-S-, debiéndose producir una pápula de 6 – 10 mm si se ha realizado correctamente. La reacción debe ser leída a las 72 horas - periodo de máxima induración- y sólo se valora la induración, no el eritema, medido en milímetros, del diámetro máximo transversal al eje mayor del antebrazo. Si no existe induración debe anotarse 0 mm; y si la induración es con vesiculación o necrosis se interpreta siempre como positiva ⁽⁸⁷⁾.

Para considerar positiva la prueba se aceptan dos puntos de corte (tabla 12): menor tamaño -induración ≥ 5 mm- para los niños con riesgo elevado de

INTRODUCCIÓN

desarrollar la enfermedad, y mayor tamaño -induración ≥ 10 mm- para niños de menor riesgo ^(56,35,73).

Tabla 12: Dinteles de positividad del Mantoux según el riesgo

Resultado Mantoux si induración \geq a 5 mm	Niños con contacto íntimo con el caso índice o sospechoso de TB
	Niños sospechosos de ET clínica o radiológica
	Niños en situaciones de inmunodepresión o coinfectados por VIH
	Niños con conversión del resultado de Mantoux previamente negativo
Resultado Mantoux si induración \geq a 10 mm	Cualquier otro caso: - niño inmigrante - niño viajero - cribado en niños sanos independientemente de antecedente de vacunación con BCG

2.3.4 DIAGNÓSTICO IN VITRO

2.3.4.1 Quantiferon

El interferón (IFN) producido por los linfocitos T CD4+, CD8+ y NK, es la principal citoquina en el control de la infección por MT. La activación de los macrófagos infectados conlleva la producción y liberación de IL-1 y TNF- α y son estas citoquinas las que limitan el crecimiento y multiplicación de las MT ^(88,47).

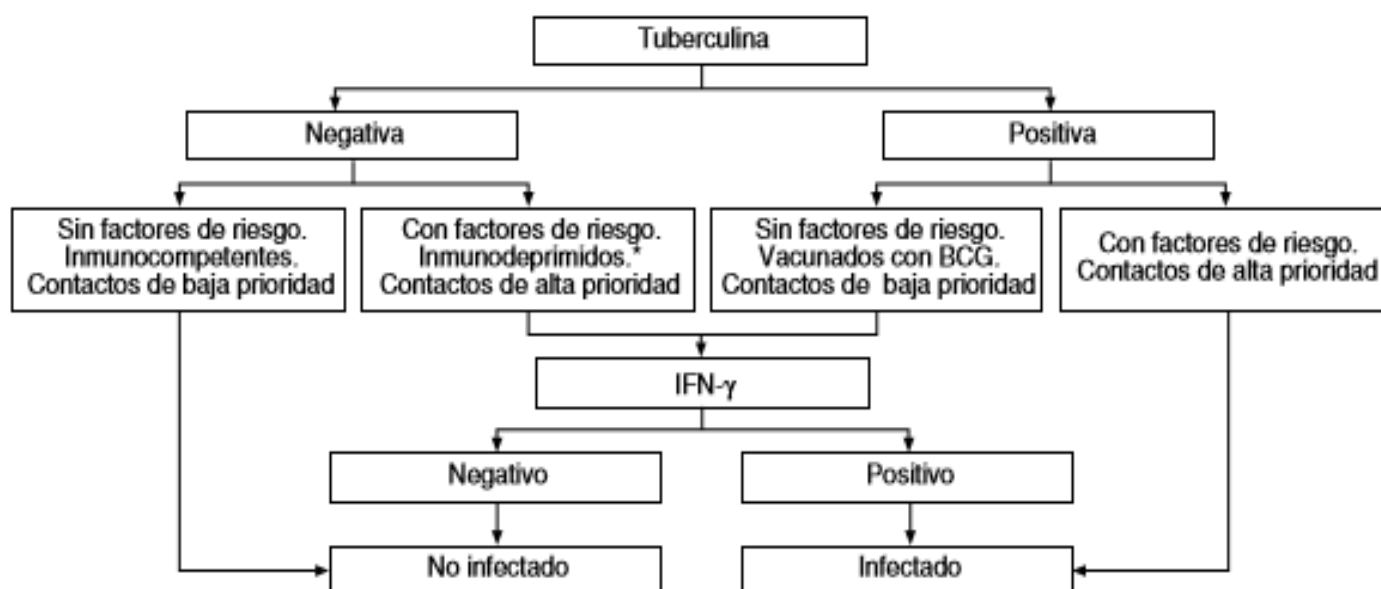
Basándose en este fenómeno, se han desarrollado métodos que cuantifican esta respuesta inmunitaria celular, las técnicas inmunodiagnósticas conocidas como Interferón-Gamma Release Assays (IGRAs) siendo los resultados posibles positivo, negativo o indeterminado. Actualmente existen disponibles en el mercado dos tipos de reactivos para la medición de esta respuesta: QuantiFERONS-Gold-In tube® o medición cuantitativa directa de IFN, y T-SPOT.TBs® o medición cualitativa del mismo a través de la cuantificación del número de células que lo producen ^(89,58).

A pesar de los nuevos avances en los test de diagnóstico, el Mantoux sigue siendo el test de elección en el cribado de la ITL; sin embargo, según el Consenso publicado en el 2010 por la SENP y la SEIP, desde la aparición de

estas técnicas, las IGRA se utilizan como pruebas complementarias para incrementar la especificidad, reduciendo la interferencia de la vacunación BCG previa o la infección por micobacterias, así como para el estudio convencional de contactos en función del riesgo de ITL y de inmunosupresión ^(51,43,90,91).

La figura 8 se muestra el algoritmo de actuación combinando la técnica del Mantoux y la IGRA y su indicación en cada caso: se objetiva como la IGRA se reserva para casos seleccionados como método complementario al Mantoux -en casos de alta sospecha de enfermedad tuberculosa y resultado negativo del Mantoux o ante la posibilidad de falsos positivos del mismo-.

Figura 8: Algoritmo de actuación combinando Mantoux-IGRA



*Evaluar situación clínica

Tomada de Moreno-Pérez et al. *An Pediatr (Barc)*. 2010 ⁽⁵¹⁾

2.3.5 DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

El diagnóstico microbiológico de la TB pulmonar pediátrica sigue siendo insatisfactorio, y su limitada sensibilidad es aún más marcada en el caso de los sujetos inmunodeprimidos, lo cual se debe principalmente a dos razones: la enfermedad es escasamente bacilífera en niños y estos son generalmente incapaces de proporcionar muestras de esputo de buena calidad ⁽⁹²⁾.

2.3.5.1 *Tinción directa y Cultivo*

- La confirmación microbiológica mediante el **cultivo** y aislamiento de MT se considera el “patrón de oro” del diagnóstico, pero es difícil de conseguir en niños y la obtención del resultado es lenta -4-6 semanas-. En general su sensibilidad es baja y depende de la forma clínica de presentación de la enfermedad y del tipo de muestra.
- La **tinción directa** del frotis de jugo gástrico, generalmente mediante la técnica de Ziehl-Neelsen o con Auramina, tiene una sensibilidad menor del 15% en niños. Los falsos positivos son poco frecuentes, por lo que un resultado positivo tiene suficiente peso diagnóstico como para iniciar un tratamiento antituberculoso a la espera del cultivo ^(93,94,56). El reciente metanálisis publicado en 2016 por **Kunkel et al** expone una positividad variable entre 7 – 14% ⁽⁹⁵⁾.
- Todas las muestras deben recogerse en recipientes estériles, desechables y con tapa de rosca, y enviarse al laboratorio de referencia; en caso de necesidad de ser almacenados, deberá ser en frigorífico ⁽⁹⁶⁾.
- Las muestras biológicas pueden ser esputo, aspirado gástrico, lavado broncoalveolar (LBA), LCR, líquido pleural o articular o bien material de biopsia -ganglionar, sinovial, pleural, etc- ⁽⁷⁷⁾.
- Para las formas pulmonares, es posible conseguir una muestra de **esputo** en niños mayores y adolescentes que colaboren y puedan expectorar, pero en el resto de edades, tradicionalmente se recoge un **aspirado de jugo gástrico** en tres días consecutivos, a primera hora de la mañana ⁽⁹⁷⁻⁹⁹⁾. La sensibilidad del cultivo oscila entre el 30 y el 40%, aumentando en los lactantes y en los casos de enfermedad avanzada ^(56,92,100).
- El **LBA** también presenta una baja sensibilidad para el aislamiento, pero puede tener valor adicional en caso de sospecha de TB endobronquial, o en el diagnóstico diferencial con otros procesos infecciosos -sobre todo

en inmunodeprimidos-. La recogida de un **aspirado nasofaríngeo**, sin o con la inducción de esputo con suero salino hipertónico, tiene una sensibilidad similar a la del jugo gástrico, por lo que puede ser una alternativa en los niños no ingresados.

2.3.5.2 Amplificación de ácidos nucleicos

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se basa en la amplificación de material genético específico de MT y se puede llevar a cabo en cualquier líquido orgánico o muestra de tejido y permitiendo la obtención de resultados en cortos periodos de tiempo. Es más rápida y sensible que las técnicas convencionales del cultivo y tinción directa ^(101,102).

En 2009 la CDC publica una guía de manejo actualizada. La guía presenta un valor predictivo positivo mayor al 95% y una sensibilidad variable entre el 50% – 80% en jugo gástrico, resultando aún menor en esputo inducido o aspirado nasofaríngeo -posiblemente por la menor cantidad de muestra- ⁽¹⁰³⁾. Recientes series como la africana de Anderson et al publicada en 2014 que incluyó a más de 2.950 niños expone una sensibilidad variable entre 35% – 82% así como una especificidad cercana al 85% ⁽¹⁰⁴⁾.

Pueden aparecer falsos negativos -por la escasez de MT o la presencia de inhibidores de la reacción- y falsos positivos -por contaminación de amplificadores de pruebas previas-, por lo que su uso se limita a los casos de difícil diagnóstico o de diagnóstico urgente -sospecha de cepas resistentes, pacientes VIH o con algún tipo de inmunosupresión y en casos con alta sospecha y baciloscopia negativa- ^(51,58,102).

En la tabla 13 se observa un resumen de las distintas muestras biológicas que pueden ser estudiadas tanto en tinción directa, cultivo o con amplificación del material genético.

Tabla 13: Tipos de muestras útiles para el diagnóstico

Muestra biológica a estudio	Requerimientos
Jugo gástrico	Al menos 5 ml de primera hora de la mañana durante 3 días consecutivos
Espujo	Al menos 5 ml de primera hora de la mañana durante 3 días consecutivos
LBA	Al menos 3 ml
Material de cavitación pulmonar	Al menos 10 ml
LCR	Al menos 2 ml
Biopsia	Al menos 1 gr de tejido
Orina	Al menos 40 ml de primera hora de la mañana
Heces	Al menos 1 gr

2.3.5.3 Métodos de detección de resistencias

Resulta fundamental el estudio de las resistencias de las cepas de MT dado el aumento creciente de casos de TB-MDR y TB-XDR. El conocimiento del perfil de sensibilidad a los fármacos antituberculosos convencionales tiene tres fines: servir como guía para el tratamiento antituberculoso, confirmar la existencia de resistencias a los antituberculosos en casos de fallo terapéutico, y estimar la prevalencia de la resistencia primaria y adquirida de las cepas ⁽⁵¹⁾.

El estudio del antibiograma de la cepa se puede obtener por dos métodos diferentes:

- detección fenotípica a partir de un cultivo: método clásico que se basa en el número de unidades formadoras de colonias de MT que crecen en un medio con un fármaco en concreto; se considera que una cepa es resistente, si el 1% del inóculo en estudio es resistente a una concentración prefijada del fármaco. Entre los sistemas más utilizados destaca BACTEC MGIT 960s56®, que permite conocer el patrón de sensibilidad para H, Rifampicina (R), Pirazinamida (Z), Etambutol (E) y Estreptomina (S) ^(105,106).
- detección genotípica a partir de una muestra directa: método actual que consiste en el rastreo de las mutaciones habitualmente asociadas al desarrollo de resistencias utilizando técnicas de amplificación del ácido nucleico; se puede realizar para R (estudio del *gen rpoB*, responsable de más del 95% de las resistencias) e H (estudio del *gen katG*, responsable de 50-95% de las resistencias), destacando entre los sistemas más

utilizados **Xpert®MTB**. En casos seleccionados se realiza el análisis para fármacos de segunda línea estudiando los genes *gyrA*, *rrs* y *embB* y así determinar posibles resistencias a quinolonas, aminoglucósidos y E (107-109).

2.3.6 DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

2.3.6.1 Radiografía de tórax

Se basa en la realización de la proyección antero-posterior en todas las ocasiones, así como la lateral en casos más seleccionados -ej. estudio de adenopatías en el bronquio intermediario-. Su radiación es baja y su accesibilidad muy fácil por lo que tiene una relación coste/beneficio bastante ventajoso en pediatría (110-112).

Las manifestaciones radiológicas de la TB en el niño son muy variables. Una Rx de tórax normal tiene un alto valor predictivo negativo para la presencia de TB activa, sin embargo, presenta un valor no despreciable de falsos negativos -sobre todo en población inmunocomprometida, es decir es una técnica poco sensible en dichos casos, donde un resultado normal puede aparecer en niños con enfermedad tuberculosa pulmonar- (79). Se estima que hasta un 20% -25% de los pacientes con enfermedad pulmonar pueden presentar Rx normal según la mayoría de series publicadas (40,55).

En cuanto a los patrones patológicos no hay ninguna lesión patognomónica, y suele adoptar alguna de las siguientes formas:

- A. **Formas adenopáticas:** es una de las más frecuentes en pediatría y según algunas series de casos se asocia a niños mayores a 2-3 años (41,6). Consiste en la presencia de adenopatías a nivel hilar o mediastino. Se presenta como un aumento de densidad de bordes poco definidos, pudiendo acompañarse de áreas de atrapamiento aéreo o atelectasia. Su

interpretación es complicada y observador dependiente, lo que suele generar muchos falsos positivos y negativos ⁽¹¹³⁾.

- B. Formas neumónicas:** es junto con la anterior una de las de mayor frecuencia y suele presentarse en lactantes. Se presentan como condensaciones segmentarias o lobares, de bordes mal definidos, de difícil diferenciación con una neumonía bacteriana. No existe una localización típica, pero en la mayoría de las series los lóbulos superiores se encuentran afectados con mayor frecuencia. En muchos casos se acompaña de formas adenopáticas de localización hilar/mediastínica, y en menor frecuencia de derrame pleural que suele ser unilateral y de moderada cuantía (figura 9) ⁽⁷⁹⁾.

Figura 9: Patrón neumónico de Rx de tórax



Consolidación parenquimatosa unifocal y adenopatías paratraqueales derechas

- C. Formas cavitadas:** son muy poco frecuentes y si aparecen son típicas en dos picos de edad: en lactantes muy pequeños o niños inmunodeprimidos -TB primaria progresiva-, o bien y más frecuentemente, en los adolescentes -formas postprimarias o tipo adulto, debidas a la reactivación o reinfección en pacientes que ya habían tenido previamente

contacto con la MT-. Se presenta con lesiones cavitadas y con formación de cavernas, de localización en los segmentos apicales y posteriores de los lóbulos superiores. Series como la de Syridoy et al ⁽⁴¹⁾ o la de Wong et al ⁽⁶⁰⁾ avalan lo expuesto en la literatura objetivando en sus casos lesiones cavitadas en pacientes preadolescentes (figura 10) ⁽⁷⁹⁾.

Figura 10: Cavitación pulmonar en Rx de tórax



*Condensación parenquimatosa con cavitación en su interior
-cavitación con contorno interno ligeramente nodular-*

D. **Formas endobronquiales:** suelen aparecer en menores de 4 años debidas a la fistulización de una adenopatía a un bronquio adyacente. Pueden ocasionar obstrucción bronquial, originando áreas de atrapamiento valvular o de atelectasia, o diseminación bronquial, dando lugar a infiltrados neumónicos o nódulos pulmonares ^(114,115).

E. **Formas miliares:** se originan por diseminación hematógena, con siembra pulmonar de numerosos tubérculos de unos 2 mm de diámetro aproximadamente. Suelen mostrarse como micronódulos de densidad

INTRODUCCIÓN

aumentada y contornos nítidos no confluentes de predominio en los lóbulos inferiores. Esta forma es típica de niños con baja inmunidad celular como es el caso de lactantes, malnutridos o inmunodeprimidos (figura 11) (65,79).

Figura 11: Patrón miliar en Rx de tórax



Pequeñas opacidades nodulares de 2 – 3 mm distribuidas de forma difusa y uniforme en ambos pulmones, con un ligero predominio en los lóbulos inferiores

- F. **Otras formas:** en casos evolucionados pueden aparecer grandes masas pulmonares con áreas de calcificación, necrosis y cavitación. En niños inmunodeprimidos pueden aparecer patrones atípicos, como infiltrados intersticiales difusos, pudiendo confundirse con una neumonía intersticial linfoide en caso de coinfección con VIH (51,116).

2.3.6.2 TC de tórax

La TC de tórax es muy útil en casos dudosos gracias a su mayor sensibilidad y rendimiento; y, además, es de elección en los casos de sospecha de posibles

complicaciones pulmonares. En casos seleccionados se puede utilizar para seguimiento de la evolución clínica y radiológica de la enfermedad ^(58,90).

Aunque no existen unas indicaciones claras y establecidas de su uso, las posibles indicaciones de su realización según el documento de Consenso SEIP-SENP del 2010 serían las siguientes ⁽⁵¹⁾:

- En el caso de niños con contacto bacilífero, Mantoux positivo y Rx de tórax normal, la TC podría considerarse en casos sintomáticos para descartar su relación con infección por MT.
- No existe evidencia clara de que esté indicado sistemáticamente en caso de contacto bacilífero multirresistente o en menores de 2 años -en los que podría existir mayor riesgo de progresión a enfermedad-, debiendo valorarse junto a otros factores -clínicos, epidemiológicos y sociales-.
- Debe realizarse en niños inmunodeprimidos con contacto conocido - independientemente del Mantoux, en aquellos con Mantoux positivo y Rx de tórax dudosa o no concluyente -a pesar de una técnica rigurosa y la valoración por un facultativo experto-.
- Ayuda en el diagnóstico de la enfermedad endobronquial, complicación debida a la compresión bronquial por una adenopatía mediastínica infectada, la erosión, ulceración, infiltración, y drenaje intrabronquial de material caseoso con formación de tejido de granulación, lo que conduce a atrapamiento aéreo, atelectasia, consolidación, necrosis y cavitación. Es de elección para la identificación de granulomas y sus posibles complicaciones ⁽¹¹⁷⁾.

2.3.6.3 Pruebas de imagen en casos extrapulmonares

- En los niños con sospecha de enfermedad extrapulmonar siempre debe realizarse Rx de tórax ya que es patológica hasta en 40-87% de los casos ^(118,119)

así como el resto de pruebas de imagen específicas para descartar o detectar la afectación de la enfermedad de localización extrapulmonar.

- La ecografía es la técnica de primera elección en el caso de sospecha de **linfadenitis tuberculosa periférica**, cuyas localizaciones más frecuentes son la cervical, submandibular, supraclavicular y pre-auricular. Un dato ecográfico muy característico de la linfadenitis tuberculosa es la calcificación, pero esta se presenta habitualmente en los casos ya evolucionados ^(55, 118).
- Ante casos de **ET abdominal**, la radiografía simple de abdomen puede revelar signos de oclusión, pero son la ecografía -en primer plano- y / o TC las técnicas que habitualmente suelen ser necesarias para aportar información más precisa sobre la localización y extensión de las lesiones, ya que la afectación mesentérica suele ser la más comúnmente afectada en niños ^(120,121).
- En el caso de la **meningitis tuberculosa** las alteraciones más típicas son lesiones granulomatosas en las leptomeninges, los llamados tuberculomas. La resonancia magnética es, sin duda, la técnica de elección que proporciona gran información acerca de la afectación nerviosa en los casos de meningitis - extensión y características de las lesiones-; Es por ello que la TC craneal queda limitada a situaciones de emergencia o de seguimiento en los casos de hidrocefalia secundaria como complicación asociada a la propia enfermedad ^(75,122,123).

2.3.7 DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO

A pesar de que en la edad pediátrica la afectación adenopática hilar/paratraqueal es muy frecuente, así como la aparición de complicaciones asociadas, el uso de la FB no está indicada de forma rutinaria ^(124,125).

La incidencia real de TB endobronquial es desconocida ⁽¹²⁶⁾, aunque el porcentaje oscila entre 41 – 63% de las FB realizadas en casos de TB ^(115,127,128).

En general, la FB no suele mejorar el diagnóstico microbiológico de la TB, pero es útil para valorar el manejo más adecuado en caso de TB endobronquial. Además, en algunos casos su uso puede ser terapéutico, como, por ejemplo, ante una obstrucción bronquial grave por caseum.

Se han sugerido las siguientes indicaciones para realizar una FB en un niño en relación con la TB ⁽¹²⁶⁾:

1) Sospecha de lesiones endobronquiales

Sobre todo, si existen alteraciones radiológicas como atrapamiento aéreo, atelectasia, lesión parenquimatosa persistente, estrechamiento de las vías respiratorias, etc. Hay que tener en cuenta que una Rx de tórax normal no descarta la existencia de una TB endobronquial. Las lesiones endobronquiales más frecuentemente encontradas son ^(66,124):

a) Granuloma: Protusión localizada de la mucosa bronquial, a menudo en forma de cono, de superficie lisa, eritematosa y con un vértice blanquecino. Aparece entre 18– 32% de los casos. Es la forma más frecuente de TB endobronquial en niños ⁽¹²⁷⁾.

b) Caseum endobronquial. Una de las indicaciones de la BF podría ser la extracción endoscópica del caseum que esté causando obstrucción de la vía aérea ⁽¹²⁴⁾.

c) Formaciones polipoideas endobronquiales.

d) Bronquitis. Es más frecuente en el adulto y puede ser simple - pared bronquial engrosada y enrojecida, de superficie lisa-, granulosa - pared bronquial engrosada, de superficie y coloración irregular, a veces francamente mamelonada- o ulcerada -pared bronquial engrosada, de superficie mamelonada, irregular, con ulceraciones recubiertas de material blanquecino denso- ⁽⁶⁶⁾.

2) Sospecha de compresión extrínseca -por el aumento de tamaño de adenopáticas tuberculosas mediastínicas-.

INTRODUCCIÓN

- 3) Diagnóstico diferencial con otros procesos ⁽¹¹⁴⁾, cuerpos extraños ⁽¹²⁹⁾, o hiperinsuflación localizada entre otros.
- 4) Adopción de decisiones terapéuticas
- 5) Respuesta inadecuada al tratamiento
- 6) Valoración de la evolución de las lesiones bronquiales
- 7) Toma de muestras.

Las figuras 12 – 16 muestran casos de afectación pulmonar y endobronquial.

En las figuras 12 y 13 se objetiva en la FB compresión extrínseca traqueal y de bronquio intermediario correspondiente al caso de una TB perinatal en un paciente de 1 mes de edad de origen musulmán que presentaba cavitaciones en el TC de Tórax.

Figura 12: TC Tórax: TB tipo adulto



Nódulos parenquimatosos cavitados

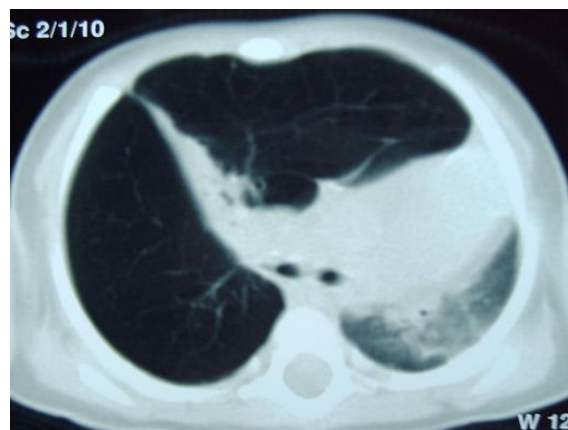
Figura 13: Fibrobronoscopia: compresión extrínseca



*Compresión a nivel de tráquea distal, bronquio
intermediario y principal izquierdo*

En las figuras 14 y 15 se objetiva en la FB estenosis del bronquio intermediario con compresión extrínseca de las adenopatías mediastínicas y friabilidad de la mucosa bronquial correspondiente al caso de una TB pulmonar en un paciente de 4 años de edad de origen musulmán que presentaba imágenes de atelectasia en lóbulo medio, enfisema localizado y calcificaciones en la TC de Tórax

Figura 14: TC tórax: conglomerado adenopático calcificado



*Conglomerado adenopático paravertebral derecho con
calcificaciones e infiltrado pulmonar subpleural*

INTRODUCCIÓN

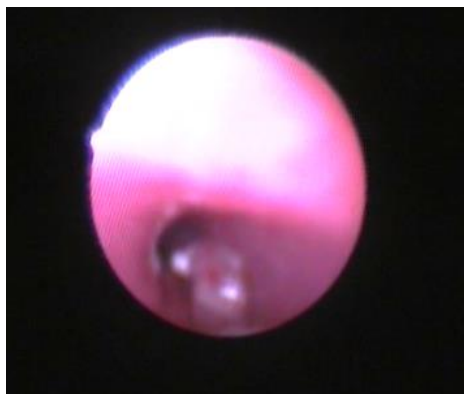
Figura 15: Fibrobroncoscopia: granuloma endobronquial



Bronquio principal izquierdo con un granuloma endobronquial que ocluye completamente la luz del mismo y compresión extrínseca peribronquial

En la figura 16 se objetiva en la FB granuloma endobronquial sésil, grande y con caseum que emerge del bronquio principal derecho correspondiente al caso de una TB pulmonar en un paciente de 3 años de edad de origen español que presentaba imágenes de condensación y colapso en el hemitórax derecho en la TC de Tórax.

Figura 16: Fibrobroncoscopia: tejido de granulación y caseum



Abundante tejido de granulación y caseum a nivel de lóbulo superior derecho y bronquio principal izquierdo

2.4 TRATAMIENTO

La TB continúa siendo una de las pandemias más importantes, causante de gran morbilidad a nivel mundial tanto en los países desarrollados como en los subdesarrollados ⁽¹³⁰⁾.

Un problema que aumenta la complejidad y gravedad de esta situación es que precisamente, la población con mayor riesgo de desarrollar TB es también la más proclive para realizar tratamientos sub óptimos, que perpetúan la contagiosidad y favorecen las recaídas con nuevos focos diseminantes de TB. Estas recidivas están ocasionadas frecuentemente por **cepas de MT resistente a los fármacos antituberculosos de primera línea**, cepas que infectan a los convivientes y perpetúan la cadena de transmisión de esta enfermedad ^(3,10).

Los niños no son una excepción al problema de las resistencias y reproducen la situación de los adultos; presentan mayor incidencia de TB y TB resistente (TB-R) los nacidos en países de recursos limitados, coinfectados por el VIH, inmigrantes o procedentes de adopciones internacionales ⁽⁴⁹⁾.

Se sabe que a nivel pediátrico las cifras de TB están subestimadas. Debe tenerse en cuenta que los niños son muy vulnerables debido a la mayor frecuencia de formas clínicas graves y al escaso conocimiento de la farmacocinética, dosis adecuada y toxicidad de los fármacos utilizados en el tratamiento. El manejo terapéutico de la TB pediátrica se complica, además, por el hecho de que muchos fármacos potencialmente útiles, no están registrados para uso pediátrico y no existen formulaciones adecuadas para los primeros años de vida ⁽¹³¹⁾.

Por otro lado, otro aspecto que marca la dificultad en el abordaje de esta enfermedad es que los pacientes pediátricos no suelen presentar cultivo positivo, por lo que la elección del tratamiento debe basarse en la sensibilidad de la cepa del caso inicial.

2.4.1 TUBERCULOSIS RESISTENTE

2.4.1.1 Evolución histórica

El problema de la resistencia a los fármacos antituberculosos no es un fenómeno nuevo, sino un proceso paralelo al desarrollo de la quimioterapia frente a la TB; de hecho, la demostración clínica del desarrollo de resistencia fue ya descrita por los investigadores británicos del **Medical Research Council** en 1948, poco tiempo después de utilizar la S en monoterapia para el tratamiento de la TB.

En la primera mitad de la década de los 90 se describen las primeras epidemias de tuberculosis multirresistente (TB-MDR) en Estados Unidos y Europa, afectando mayoritariamente a pacientes infectados por VIH.

En este contexto, la OMS declara en el año 1993 la TB como una emergencia sanitaria mundial. En 1994 la OMS inicia junto con La Unión el **“Programa Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Fármacos Antituberculosos”** (**“Global Project on Antituberculosis Drug Resistance Surveillance”**).

Los primeros datos globales sobre resistencia a los fármacos antituberculosos obtenidos por la OMS y la IUATLD se publicaron en el informe de 1997, y correspondían a la vigilancia de la resistencia realizada en los laboratorios centinela de 35 países de los cinco continentes, durante los años 1994-1997. Se demostró multirresistencia primaria en los 35 países estudiados, siendo la tasa media del 1,4%, aunque más de un tercio de los países superaba el 2% y algunos, como Letonia, el 14.2%.

Según los datos globales del último informe de la OMS del 2014, se estima que 9,6 millones de personas enfermaron de TB; y se calcula que 480 000 personas desarrollaron TB-MDR a nivel mundial. Es evidente que la TB-MDR y la extremadamente resistente (TB-XDR) está muy presente en la población mundial, y exige un esfuerzo de coordinación entre clínicos, microbiólogos y epidemiólogos para evitar su diseminación ⁽¹³²⁾. La tasa real de casos de TB-MDR específicamente en la población pediátrica resulta compleja de definir con exactitud debido a que la mayoría de las series y estudios se centran en la población adulta y, además, en la población pediátrica el diagnóstico de TB a menudo esta infradiagnosticado. Un estudio publicado en el Lancet en 2014 ⁽¹³³⁾ que consiste en una revisión de 97 trabajos que estudiaban los casos de TB-

MDR en la población pediátrica, estimó que la incidencia podía ser el doble de la estimada por la OMS en 2011 así como el triple del número de casos notificados globalmente cada año.

2.4.1.2 Situación mundial

En 2014, 9,6 millones de personas enfermaron de TB calculándose que de ellos, 480.000 desarrollaron TB-MDR. -alrededor del 50% de los casos en India, China y Rusia-; y se estima que aproximadamente un 9,7% del total de cepas multirresistente son ultrarresistentes.

Los movimientos migratorios favorecen la propagación de las resistencias de las cepas endémicas, lo que supone una seria amenaza para el control de la infección ^(40,134).

En los últimos años son frecuentes los estudios que exponen una mayor tasa de resistencia a los fármacos antituberculosos de primera línea en la población pediátrica, demostrando, además, su relación con las características socio-epidemiológicas de dichos niños, siendo mayor la tasa de resistencia entre los niños nacidos de padres inmigrantes ^(40,80) (tabla 2)

2.4.1.3 Situación actual en España

Son varios los estudios realizados en la última década en la población adulta que comparan las tasas de resistencia en la población autóctona española con la población inmigrante, exponiendo que cuando se estudiaron las cepas aisladas de población inmigrante, se obtuvieron, en todas ellas, valores de resistencia más elevados y a un mayor número de fármacos ⁽³⁴⁾.

La incidencia de los casos confirmados por cepas resistentes causantes de TB-MDR, ha ido aumentando progresivamente en España desde 2007 al 2014; aunque la incidencia global de TB sea menor en 2014 con respecto a 2007.

En cuanto a los datos más relevantes correspondientes al año 2015 ⁽³¹⁾ la tasa global de incidencia fue de 12 casos / 100.000 habitantes, presentando los casos TB-MDR una tasa de 0.09 casos /100.000 habitantes. En cuanto a los casos de

cepas con multirresistencia se observa como más del 7% de ellos correspondieron a casos de TB previamente tratado, y solo menos del 0,5%, a casos de nuevo diagnóstico (tabla 4)

2.4.1.4 Definición y tipos de resistencias

En España, según los **antecedentes de tratamiento previo de la enfermedad** se define como ⁽⁴⁹⁾:

- Caso nuevo: paciente que nunca ha recibido tratamiento antituberculoso o se ha tratado menos de un mes, en el que se aísla una cepa de MBT resistente a fármacos.
- Caso tratado: paciente que ha recibido tratamiento antituberculoso -salvo quimiopprofilaxis- al menos durante un mes, en el que se aísla una cepa de MBT resistente a fármacos. Aquí se incluyen los casos de recidivas, abandonos de tratamiento y fallos terapéuticos.

Según el **nivel de resistencia de la cepa a los fármacos**, la OMS establece la siguiente clasificación ^(49,135):

- Monorresistencia: TB en pacientes cuyos aislamientos de MBT se confirmen resistentes in vitro a uno de los fármacos antituberculosos de primera línea: H, R, pirazinamida (Z), etambutol (E) o estreptomina (S).
- Polirresistencia: TB en pacientes cuyos aislamientos de MBT se confirmen resistentes in vitro a más de un fármaco antituberculoso de primera línea, diferente de la asociación de H y R.
- Tuberculosis multirresistente (TB-MDR): TB en pacientes cuyos aislamientos de MT se confirmen resistentes in vitro al menos a H y R.
- Tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR): pacientes con TB-MDR que presentan, además de resistencia a H y R, resistencia a cualquier fluorquinolona y al menos a uno de los 3 fármacos inyectables de segunda línea: A, kanamicina o capreomicina.

Para el estudio de dichas resistencias, actualmente se llevan a cabo pruebas genotípicas en las cepas de MT, consistentes en técnicas de amplificación del ácido nucleico. Entre las más utilizadas destaca el **Xpert®MTB**, usada para la detección de las mutaciones asociadas a la aparición de resistencias en los principales genes de MT; esta prueba constituye un método rápido que puede realizarse en muestras de esputo inducido, aspirado nasofaríngeo y jugo gástrico (108,136-139). **Steingart et al** a cargo del grupo de enfermedades infecciosas de la fundación Cochrane, publicó en 2014 un metanálisis para evaluar su sensibilidad y especificidad en la detección de material genético y resistencias a R; incluyó un total de 27 estudios publicados, con un total de 9.557 pacientes, encontrando una sensibilidad entre 67%– 98% y una especificidad cercana al 99% (109).

2.4.1.5 Medidas / Estrategias para su control

La 5ª edición de las **“Directrices para la vigilancia de la farmacoresistencia en la tuberculosis” (ISBN 978 92 4 354913 2)** es una versión actualizada de las ediciones anteriores publicadas en 1994, 1997, 2003 y 2009, que tiene en cuenta los adelantos recientes en diagnósticos de laboratorio y las subsecuentes recomendaciones de la OMS y cuenta con la experiencia adquirida durante los 20 años de existencia del **“Programa Mundial de Vigilancia de la Resistencia a los Fármacos Antituberculosos” (“Global Project on Antituberculosis Drug Resistance Surveillance”)**, proyecto mundial iniciado por la OMS y la Unión internacional contra la tuberculosis y enfermedades pulmonares (IUATLD).

-El **objetivo** es prestar asistencia a los programas nacionales de control de la TB en la formulación de los mecanismos de vigilancia lo más sólidos que sea posible, comenzando con encuestas periódicas a partir de muestras de pacientes en cada país.

-La **meta final** es establecer sistemas continuos de vigilancia basados en las pruebas sistemáticas de sensibilidad a drogas. Aunque los mecanismos de vigilancia varían de un país a otro, estas directrices fomentaran la aplicación de ciertos criterios estandarizados de vigilancia, con el objeto de lograr que los

resultados sean comparables entre los diversos países participantes y también dentro de un mismo país, con el transcurso del tiempo.

-El presente documento se **divide en tres partes**:

- Primera parte: se describen los principios del Proyecto Mundial que deben constituir el fundamento de los sistemas de vigilancia continua y las encuestas.
- Segunda parte: se indican las etapas necesarias en la planificación y la realización de una encuesta encaminada a determinar la carga de la TB-MDR en una zona determinada, además de la gestión y la interpretación de los datos recogidos.
- Tercera parte: se describe un método de seguimiento de las tendencias de la farmacorresistencia con el transcurso del tiempo, que se adapta a los países que cuentan con datos de referencia sobre la carga de la TB-MDR obtenidos a partir de las encuestas (19).

2.4.2 FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS

De manera general y concisa, algunas indicaciones prácticas útiles para sospechar, o hacer el diagnóstico, de TB farmacorresistente en el niño serían (140,141):

- El aislamiento de MT y la demostración de resistencia a los medicamentos en las pruebas de sensibilidad de las cepas, sigue siendo la única forma de confirmar la farmacorresistencia de las mismas
- Debe sospecharse farmacorresistencia cuando se informa de un niño con contacto cercano y reciente con una persona adulta portadora de una cepa resistente a fármacos antituberculosos
- Debe sospecharse la presencia de cepas resistentes cuando existiendo buena adherencia al tratamiento, el tratamiento antituberculoso de primera línea falla.

- Debe sospecharse resistencia a fármacos cuando el caso índice de adulto conocido evolucione con fracaso terapéutico o con cambios de tratamiento.
- Finalmente, aunque lo más frecuente en la edad pediátrica es la farmacoresistencia transmitida, algunos niños pueden desarrollar cavidades pulmonares con alta carga bacilar y adquirir resistencia a los fármacos si el régimen de tratamiento es inadecuado o la adherencia al mismo es irregular.

2.4.2.1 *Fármacos de primera línea*

Se considera un índice de baja resistencia, en un área determinada, a una tasa de resistencia a H inferior al 4%, reflejando un buen nivel en la prescripción de fármacos antituberculosos ⁽¹⁴²⁾.

España, hasta el año 2004, se consideraba un área con tasa media de resistencia a H en la población autóctona del 3,3%, del 6% en población inmigrante y del 7% en población VIH; sin embargo, dado el incremento continuo de inmigrantes y la convivencia estrecha con la población autóctona, junto con los datos recientes aportados por las distintas comunidades autónomas, la resistencia global se sitúa cercana al 5% -pudiendo llegar a cifras mayores al 10% en la población inmigrante-.

Por tanto, las recomendaciones actuales indican el tratamiento empírico con 4 fármacos (añadir E o un aminoglucósido tipo S o amikacina (A), al tratamiento estándar de H, R y Z ante la posibilidad de infección por una cepa resistente - contacto con un adulto tuberculoso mal cumplidor, con historia de tratamiento previo, procedente de un país con alta tasa de resistencia a H, o bien, con una fuente desconocida. Este proceder debe ser similar, incluso, en áreas con tasas de resistencia a H inferiores al 4%, salvo que se conozca que el caso índice inicial es sensible a los fármacos de primera línea.

Este manejo terapéutico va en concordancia con las recomendaciones científicas actuales ⁽¹⁴²⁻¹⁴⁵⁾; estas indican que el tratamiento debe iniciarse con 4 fármacos hasta conocer la sensibilidad de la cepa -a través de un cultivo positivo en el paciente, o en el posible caso índice adulto- o en caso de falta de

aislamiento de la cepa, hasta finalizar los 2 meses iniciales de la fase de inducción.

Los fármacos antituberculosos de primera línea son H, R, Z, E y S.

Los medicamentos antituberculosos de acción bactericida precoz son H y R y son activos frente a bacilos de multiplicación rápida siendo capaces de disminuir rápidamente la carga bacilar y reducir la población con riesgo de mutantes dobles. Los fármacos de acción esterilizante son R, Z e H y son activos frente a bacilos de multiplicación lenta e intermitente ⁽⁶⁾.

2.4.2.2 *Fármacos de segunda línea*

El uso de fármacos de segunda línea debe hacerse sólo cuando sea indispensable, ya que son siempre menos eficaces que los de primera línea y presentan con mayor frecuencia reacciones adversas y efectos secundarios - aunque de manera general ningún fármaco de segunda línea presenta contraindicación absoluta en niños, y generalmente son bien tolerados- ⁽¹⁴⁶⁾.

Los fármacos de segunda línea más empleados en niños con TB-MDR son las fluorquinolonas y los aminoglucósidos intramusculares y aunque sus efectos adversos no están bien estudiados, la experiencia en adultos justifica su uso en estas situaciones.

Las **Fluorquinolonas** se han utilizado en niños con TB-MDR durante periodos prolongados sin presentar efectos adversos, por lo que se consideran como un pilar fundamental en el tratamiento, siendo el principal grupo de fármacos bactericidas de segunda línea de administración oral. Las nuevas quinolonas, como levofloxacino y sobre todo moxifloxacino tienen mayor actividad bactericida y pueden utilizarse, aunque exista resistencia a ciprofloxacino ⁽¹⁴⁷⁾.

Dentro del grupo de los **Aminoglucósidos** el de elección debe ser la A ya que no presenta resistencia cruzada con la S y permite la monitorización de sus niveles plasmáticos en caso de toxicidad.

Todos los fármacos deben dosificarse en el límite superior del rango de las dosis recomendadas, excepto el **E**, que se recomienda a 15mg/kg fuera del periodo de inducción ⁽¹⁴⁸⁾. En la tabla 14 se muestran las dosis empleadas de los principales antituberculosos tanto de primera como de segunda línea.

Tabla 14: Dosis empleada de los principales fármacos antituberculosos.

	Dosis (mg/kg/día)	Dosis máxima diaria (mg)
H	5-15	300
R	10-20	600
Z	20-40	2.000
S	20-40	1.000
E	15-25	2.500
A	15-20	1.000
Etionamida	15-20	1.000
Ciprofloxacino	30	1.500
Levofloxacino	10-20	1.000
Cicloserina	10-20	1.000

De manera global y para facilitar la selección de los fármacos estos se agrupan en 5 clases. (tabla 15)

Tabla 15: Método de agrupación de los fármacos según la OMS

Grupos	Fármacos
Grupo I. Fármacos antituberculosos orales de 1ª línea	H, R, Z, E
Grupo II. Agentes antituberculosos inyectables	S, A, kanamicina, amikacina, capreomicina, viomicina
Grupo III. Fluorquinolonas	Ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino, gatifloxacino
Grupo IV. Fármacos antituberculosos bacteriostáticos orales de 2ª línea.	Etionamida, protionamida, cicloserina, terizidona, ácido paraaminosalicílico, tioacetazona
Grupo V. Fármacos antituberculosos con eficacia dudosa, no recomendados de rutina en TB-MDR	Dlofazimina, amoxicilina clavulánico, claritromicina, linezolid, imipenem, dosis altas de izonizida.

Las directrices básicas para la selección del tratamiento sería:

- Elegir todos los fármacos posibles del grupo I
- Elegir un fármaco del grupo II
- Elegir un fármaco del grupo III
- Elegir los fármacos que sean necesarios del grupo IV
- Si todavía no se ha conseguido completar el número mínimo de fármacos, se escogerán fármacos del grupo V.

En la actualidad, existen varios fármacos activos frente a MT, que se encuentran en diferentes fases de desarrollo. De los fármacos pertenecientes a nuevas familias de antimicrobianos que están en fases más avanzadas de estudio destacan los nitroimidazoles OPC67683 y PA824, la diarylquinolina TMC207, el pirrol LL3858 (Sudoterb), y la diamina SQ109 ^(132,149).

2.4.3 TRATAMIENTO COADYUVANTE A LOS FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS

En ocasiones, tanto por el tipo de ET -pulmonar o extrapulmonar-, las manifestaciones clínicas o por la evolución temporal, es necesario el empleo de otros tratamientos coadyuvantes a los fármacos antituberculosos.

2.4.3.1 Tratamiento corticoideo

A pesar de que hay pocos estudios donde demuestren claramente su utilidad, los corticoides pueden ser beneficiosos y están indicados durante las fases iniciales -primeras 4-6 semanas-^(57,150); se utilizan principalmente en las formas extrapulmonares de TB diseminada/miliar, meningitis tuberculosa, así como en formas con afectación endobronquial ^(71,72,123) ante la aparición de reacción paradójica ^(151,152).

Aunque no hay evidencias de que un corticoide sea mejor que otro. La pauta recomendada con más frecuencia es la prednisona en dosis de 1-2 mg/kg/día, durante 4-6 semanas ⁽⁸⁰⁾.

- En casos de **meningitis tuberculosa**, actualmente, el corticoide más utilizado es la dexametasona a dosis de 0,15 mg/kg/6 h, con un máximo de 8 mg/día para los menores de 25 kg y de 12 mg/día para los que superen este peso. Estas dosis deben mantenerse durante 3 semanas, con pauta de retirada paulatina posterior durante otras 3 semanas, en la que se podrían utilizar otros fármacos como la prednisona oral. Se denomina “reacción paradójica” la aparición de tuberculomas durante el tratamiento, relacionándose con una reacción inflamatoria y no con un fallo terapéutico. Usualmente responde a la terapia con corticoides, si bien, lentamente ⁽¹⁵¹⁾.
- En las formas de **TB pulmonares endobronquiales** su uso es controvertido, pero pese a que no existen ensayos clínicos concluyentes, se utilizan en la práctica clínica para reducir la estenosis bronquial y sus posibles secuelas ^(114,153).
- En casos de las **formas miliares/diseminadas**, los corticoides sólo se recomiendan si hay hipoxemia refractaria, obstrucción endobronquial o afectación del SNC.
- En casos de **linfadenitis tuberculosa**, los ganglios involucrados pueden aumentar de tamaño durante el tratamiento sin evidencia de recaída bacteriológica, incluso pueden aparecer nuevos nódulos. Debe ser tratada de forma sintomática, sin cambiar el régimen terapéutico, pudiendo ser útil un ciclo de corticoides de 1-2 semanas en los casos que exista compresión de estructuras vecinas, sobre todo obstrucción de la vía aérea.
- En casos de **reacción paradójica** -aparición de empeoramiento clínico o radiológico en pacientes con tratamiento correcto y buena adherencia al mismo- suele emplearse el tratamiento corticoide a dosis iniciales de 1 mg/kg/día, objetivándose mejoría clínica en torno a los 10 días y radiológica alrededor de los 45 días ⁽¹⁵⁴⁻¹⁵⁸⁾.

2.4.3.2 Tratamiento quirúrgico

- En casos de meningitis, si existe dilatación ventricular a tensión o progresiva, se debe indicar, lo antes posible, un drenaje ventricular externo, que puede mejorar el pronóstico final ⁽¹⁵⁹⁾. Otras técnicas, como la descompresión neuroendoscópica, han dado también buenos resultados en adultos jóvenes ⁽¹⁶⁰⁾. La duración del drenaje suele ser de 2-3 semanas, y a continuación, debe valorarse la posibilidad de implantar una válvula de derivación ventrículo-peritoneal ⁽¹⁶¹⁾.

-La indicación de cirugía en la TB ganglionar es para biopsia en casos de duda diagnóstica -MT no tuberculosas, neoplasia-, o en casos complicados - compromiso de la vía aérea o fistulización cutánea- ⁽¹⁶²⁾.

En la tabla 16 se recogen las principales recomendaciones para el tratamiento farmacológico y quirúrgico de las diversas formas de ET ⁽⁵⁷⁾.

Tabla 16: Pautas de tratamiento farmacológico y quirúrgico

Forma	Tratamiento	Corticoides	Cirugía
Pulmonar/adenitis	2m HRZE + 4m HR	Atelectasia TB endobronquial	
Pleuritis	2m HRZE + 4m HR		Toracocentesis Tubo de drenaje si fistula/empiema
Meningitis	2m HRZE o S 10m HR	Recomendado	Drenaje ext. si hidrocefalia VDVP, en ocasiones
Diseminada/miliar	2m HRZE o S + 4-7m HR	Atelectasia/hipoxemia	
Osteoarticular	2m HRZ + 4- 7m HR	Compresión medular	Inestabilidad de columna
Pericarditis	2m HRZ + 4m HR	Recomendado	Pericardiocentesis Pericardiectomía
Abdominal	2m HRZ + 4m HR		Estenosis, perforación, fistula
Genitourinaria	2m HRZ + 4m HR		

2.4.4 ESQUEMAS TERAPÉUTICOS

La estrategia básica para el control de la TB es interrumpir la cadena de transmisión del bacilo, para lo cual es fundamental el diagnóstico precoz y el tratamiento de los casos, especialmente de los bacilíferos. Al mismo tiempo, en los países no endémicos un punto importante es detectar a los infectados por el bacilo que aún no hayan desarrollado la enfermedad ya que estos constituyen el reservorio de la infección.

2.4.4.1 Tratamiento de la exposición tuberculosa

En todo niño que haya estado en contacto con un enfermo conocido, y con PT (y/o IGRA) negativa, se instaurará tratamiento para evitar el contagio. La pauta será ^(69,132):

- ✓ **Si exposición a cepas sensibles a H:** H a 10 mg/kg/día -máximo 300 mg/día-, durante 8-10 semanas, incluso aunque las cepas muestren resistencia a otros fármacos.
- ✓ **Si exposición a cepas resistentes a H y sensibles a R:** R a 10 mg/kg/día (máximo 600 mg/día), durante 8-10 semanas.
- ✓ **Si exposición a cepas multirresistentes (resistencia a H y R):** en general, los niños inmunocompetentes y con Mantoux negativo pueden tratarse con un seguimiento estrecho sin profilaxis; y solo en casos muy especiales de niños muy pequeños, con alto riesgo de progresión a enfermedad se utilizarían 2 fármacos de sensibilidad conocida a la cepa - las posibilidades son Z+E diario o Z+levofloxacino (Lfx) diario durante 8-10 semanas-.

2.4.4.2 Tratamiento de la infección tuberculosa latente

Se recomienda tratar a todos los niños y adolescentes diagnosticados de ITL ya que los fármacos utilizados son seguros en este grupo de edad; además, es más probable que la infección por MT haya sido reciente; por lo que, en todos los casos no tratados previamente, se instaurará tratamiento para evitar que desarrollen enfermedad activa.

- ✓ **Si ITL por cepas sensibles - 1ª elección:** pauta diaria con H a 10 mg/kg/día durante 6-9 meses -12 meses en inmunodeprimidos-; incluso aunque las cepas muestren resistencias a otros fármacos. Con la pauta intermitente existe menos experiencia, por lo que se debe reservar para los casos en que sea difícil asegurar un cumplimiento diario y consistiría en H a 15 mg/kg/día, 2-3 días por semana durante 6-9 meses -12 meses en inmunodeprimidos-.
- ✓ **Si ITL por cepa resistente a H:** los niños pequeños y escolares deberían tratarse con R a 10 mg/kg/día durante 6 meses. En adolescentes, al igual que en los adultos, se ha demostrado efectiva una pauta de 4 meses.
- ✓ **Si ITL por cepa de sensibilidad desconocida y/o con posibilidad de resistencia:** la pauta sería H+R durante 3 meses.
- ✓ **Si ITL por cepas multirresistentes:** al igual que en los casos de exposición y la profilaxis primaria, no existe consenso. Algunos autores recomiendan una vigilancia estrecha sin instaurar profilaxis, y otros recomiendan pautas de 9-12 meses de, al menos, dos fármacos de sensibilidad conocida -las posibilidades son Z+E diario o Z+Lfx-.
- ✓ **Si situación difícil de asegurar un cumplimiento:** la pauta de elección sería H a 5-10 mg/kg/día+ R a 10 mg/kg/día durante 3 meses.

2.4.4.3 Tratamiento de la enfermedad tuberculosa

El régimen de tratamiento recomendado para la enfermedad pulmonar activa es el mismo que en adultos ⁽⁸⁰⁾ y los estudios epidemiológicos recientes demuestran tasas de resistencia a H superiores al 4%, lo que justifica el tratamiento inicial con 4 fármacos hasta conocer la sensibilidad de la cepa ⁽¹⁴²⁻¹⁴⁴⁾.

Los **principios básicos** que rigen el tratamiento son ⁽¹⁶³⁾:

- conocer la densidad y tipo de estas poblaciones bacilares, así como la presencia o no de MT resistentes

- utilizar una combinación de fármacos adecuados, inicialmente con actividad bactericida precoz, y posteriormente con fármacos con actividad esterilizante

Los **objetivos terapéuticos** que se pretenden son:

- disminución rápida de la capacidad infectante, para lo cual se utilizarán fármacos de acción bactericida precoz
- curación sin recidivas, para lo que se utilizarán fármacos con efecto esterilizante y se mantendrá un tratamiento prolongado
- evitar la selección de resistencias para lo que se utilizarán asociaciones de fármacos

El tratamiento consta de **las siguientes fases**:

- inicial o de inducción o bactericida: tiene una duración de 2 meses; en esta fase se produce una abundante reducción de la población bacilar, con una rápida mejoría clínica y biológica, así como una disminución de la capacidad contagiante del sujeto bacilífero
- mantenimiento o esterilización: tiene una duración de 4 meses o más; en esta fase se produce una disminución de los bacilos que están en estado quiescente.

En líneas generales, la duración del tratamiento debe ser durante 2 meses con 4 fármacos (HRZ ± E) seguido de otros 4 meses con solo 2 fármacos (HR); solo en casos de seleccionados el tratamiento se prolonga durante 9-12 meses ^(72,80).

Los esquemas terapéuticos de la enfermedad en función de la sensibilidad de la cepa serían:

- ✓ **Si enfermedad por cepa sensible- 1ª elección:** hasta el 2007 la pauta estándar indicada por la SENP y la SEIP era de 6 meses de H + R, asociada, los 2 primeros meses con Z. Desde el 2008, -según indicaciones de la SEPAR y tras el nuevo documento de consenso del tratamiento pediátrico de la SEIP y SENP- en la fase inicial de los 2 primeros meses del tratamiento se añade un cuarto fármaco, E o la S.

- ✓ **Enfermedad tuberculosa resistente solo a H:**
 - Pauta de elección: RZE 6-9 meses
 - Pautas alternativas: RZES 2 meses seguida de RE 7 meses

RZE 2 meses seguido de RE 10 meses
 - Si afectación extensa o formas cavitadas: valorar añadir una quinolona los 2 primeros meses.
 - Si ya se ha iniciado tratamiento con HRZE: suspender H y continuar 6-9 meses con RZE.
 - Si se detecta la resistencia durante la fase de mantenimiento con HR: retirar la H y añadir EZ, y continuar con REZ 6 meses.

- **Enfermedad tuberculosa resistente solo a R:**
 - Pauta de elección: añadir a HZE una quinolona (F) y mantener HZEF durante 2 meses seguida de HEF durante 10-16 meses.
 - Pautas alternativas: recomendadas por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), el British Thoracic Society (BTS) y la OMS; añaden inicialmente la quinolona solo si existe enfermedad extensa, siendo la pauta propuesta la siguiente:
 - HZEF 2 meses seguida de HE 16 meses
 - HZEF 2 meses seguida de HZE 9-12 meses
 - Si afectación extensa o formas cavitadas: valorar añadir un antituberculoso inyectable los 2 primeros meses.

- **Enfermedad tuberculosa resistente a Z o a E:**
 - Pauta de elección si resistencia a E: HRZ 2 meses seguida de HR durante 4 meses más.
 - Pauta de elección si resistencia a Z: HRE 2 meses seguida de HR durante 7 meses más ^(72,80).

2.4.5 SEGUIMIENTO EVOLUTIVO: TOLERANCIA TERAPÉUTICA Y CUMPLIMIENTO

Una vez iniciado el tratamiento, los niños deben ser cuidadosamente seguidos para evaluar el cumplimiento, como la respuesta al tratamiento y la posible necesidad de modificaciones terapéuticas a lo largo del tiempo por la presencia de efectos adversos ⁽⁷²⁾.

En todas las formas de ET en niños, son parámetros asociados al éxito terapéutico, el compromiso de cumplimiento que se obtenga de los responsables del niño y el grado de refuerzo positivo que realice el pediatra con las visitas repetidas durante el seguimiento.

- Se recomienda un **estrecho seguimiento** para asegurar el cumplimiento y evitar la diseminación de las cepas a la comunidad, siendo obligado realizar terapia directamente observada en casos de TB-R ^(43,142).
 - Inicialmente, es imprescindible la hospitalización para la toma de cultivos y vigilar la tolerancia a la medicación. Posteriormente, se debe realizar un estrecho seguimiento clínico mensual para detectar precozmente la aparición de efectos secundarios o interacciones medicamentosas y comprobar la eficacia del tratamiento.
 - En caso de enfermedad por cepa multirresistente con cultivos positivos en esputo o jugo gástrico, se recomienda repetir los cultivos al mes de iniciado el tratamiento.

INTRODUCCIÓN

- Se recomienda la realización de **Rx de tórax** al diagnóstico, al mes y cada 3 meses hasta finalizar el tratamiento. La regresión de las lesiones es progresiva, pero lenta; en ocasiones, se puede observar empeoramiento radiológico al iniciar el tratamiento pudiendo quedar lesiones residuales después de completarlo -las adenopatías hiliares y algunas atelectasias tardan hasta 2-3 años en desaparecer-. Más de la mitad de los pacientes pueden no haber normalizado la Rx de tórax al finalizar el tratamiento sin que esto signifique una mala respuesta terapéutica o implique un aumento en la duración del tratamiento ^(6,43,164,165).
- Se recomienda realizar un seguimiento **analítico** trimestral en caso de empleo de fármacos de segunda línea debido a su toxicidad. Estos fármacos generalmente son mejor tolerados y presentan con menor frecuencia efectos secundarios en niños que en adultos. Su incidencia oscila entre el 2%-28% ⁽⁵⁷⁾ aunque se han descrito series de hasta en un 42% de los niños con enfermedad TB-MDR ⁽¹⁶⁶⁾. Como ya se ha comentado previamente y a pesar de considerarse un fármaco seguro en pediatría, la principal toxicidad del E es la neuritis óptica, por lo que no se recomienda su uso en niños menores de 5 años ya que en niños de menor edad es difícil realizar una correcta valoración oftalmológica ^(43,71,80,167,168).
- En líneas generales en niños, la toxicidad de los fármacos antituberculosos usados es escasa y puede solventarse con pequeñas modificaciones. Aunque los estudios específicos sobre la población pediátrica son limitados, todas las publicaciones recientes exponen que la incidencia de toxicidad en la población pediátrica es menor que en la adulta; igualmente, parece ser que dentro de la población pediátrica la incidencia de toxicidad es algo más elevada en los niños de menor edad o con formas diseminadas de la enfermedad ^(71,80,165,169).
- Algunas consideraciones que deben tenerse particularmente en cuenta con el uso de algunos fármacos serían:

- Si se emplea la H, R y Z:
 - El efecto secundario más importante es la toxicidad hepática, pero raras veces suele provocar manifestaciones clínicas en el niño sano e incluso las elevaciones de transaminasas son poco habituales, pero debe tenerse especial cuidado y monitorización de las mismas en niños con factores de riesgo (hepatitis, tratamiento hepatotóxico coadyuvante, etc.). Se debe valorar una modificación del tratamiento si existe elevación de transaminasas superior a tres veces con síntomas, o superior a cinco veces con o sin síntomas. En estas situaciones deberá retirarse la medicación una semana y volver a reiniciarse con pautas de 2-3 días semanales. Si persistiera la toxicidad, se recomienda sustituir por S o E.
 - La Z tiene como principal efecto secundario la hiperuricemia, por lo que deben monitorizarse los niveles de ácido úrico; en los casos de hiperuricemia suelen ser leves y transitorios, con resolución completa en pocas semanas y buena tolerancia a la reintroducción posterior del fármaco

- Si se emplea E:
 - Su principal efecto secundario es la neuritis óptica y la alteración en la percepción de los colores, por lo que debe examinarse la agudeza visual y la capacidad de percepción de los colores, y repetir los controles cada 2–3 meses.
 - En cuanto a la neuritis óptica, es difícil de percibir antes de los 5 -6 años; a esta edad, una opción adecuada podría ser la exploración mediante potenciales evocados visuales. Por tanto, a pesar de considerarse un fármaco seguro, no se recomienda su uso en niños menores de 5 años por las dificultades de una correcta valoración oftalmológica (71,80,167,168).

- En niños desnutridos, donde la coexistencia de avitaminosis puede estar presente se recomienda la prescripción de vitamina B1 ⁽¹⁷⁰⁾.
 - Si se emplean quinolonas: debe controlarse la posible aparición de tendinitis o artropatía.
 - Si se emplean aminoglucósidos: su principal efecto secundario es la ototoxicidad, por lo que se deberá realizar un cribado vestibular y auditivo tras el periodo de inducción y, posteriormente, trimestral si continúa con dicho fármaco durante el resto del tratamiento ⁽¹⁷⁰⁾.
 - Si se emplea cicloserina: debe controlarse la aparición de alteraciones psiquiátricas.
 - Si se emplea etionamida o PAS: se deberá realizar control de la función tiroidea.
 - Si se emplea linezolid: debe controlarse la aparición de alteraciones gastrointestinales, así como trombopenia.
- ✓ El **pronóstico** dependerá, en parte, de la sensibilidad de la cepa.
- En los casos de TB con resistencia aislada a fármacos de primera línea: en general bueno, resolviéndose la enfermedad y sin secuelas. La pauta habitual de HRZ de 6 meses consigue más del 95 % de curación con menos del 2% de efectos adversos.
 - En los casos de TB-MDR: los regímenes sólo consiguen la curación en el 56–83% de los adultos, dependiendo del número de fármacos al que la cepa es resistente in vitro, la duración del tratamiento, la extensión de la enfermedad y la presencia de enfermedades concomitantes. Según datos del 2014 de la serie africana de

Seddon et al donde estudian a 149 niños con TB-MDR, el 92% fueron tratados con éxito ⁽¹⁷²⁾.

- En los casos de TB-XDR: tiene peores resultados iniciales y mayor mortalidad a corto y largo plazo, aunque en algunos estudios con tratamiento muy bien supervisado, ha presentado las mismas tasas de curación que la TB-MDR. En los niños, el pronóstico es mucho más favorable y habitualmente se consigue la curación en más del 95% de los casos, al tratarse habitualmente de formas paucibacilares, presentar mejor tolerancia a la medicación, menos comorbilidades que los adultos y una vigilancia mucho más estrecha.

INTRODUCCIÓN

JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACION

La TB continúa siendo una de las pandemias más importantes a nivel mundial cuya magnitud continúa aumentando tanto en la población adulta como en la pediátrica. Supone además la segunda causa en frecuencia de muerte por enfermedades infecciosas tras la infección por el VIH.

Cabe destacar que los niños se comportan como un indicador muy sensible de la transmisión reciente de MT en la comunidad, ya que en ellos la enfermedad se debe a la primoinfección y no a la reactivación, como ocurre en adultos. Si atendemos a la epidemiología, en la Unión Europea se distinguen 2 situaciones: los países de alta incidencia (>20 casos nuevos/100.000 habitantes) en los que se ha observado una disminución en la transmisión de la enfermedad; y los países de baja incidencia (<20 casos nuevos/100.000 habitantes) en los que paradójicamente la incidencia está aumentando, reflejando el impacto de la inmigración en dichas áreas.

Por otro lado, una problemática añadida es el aumento de las resistencias al tratamiento antituberculoso, lo que ha provocado que la pauta empírica inicial en niños incluya de entrada un cuarto fármaco. La elección de dicho 4º fármaco es una problemática en pediatría, ya que muchos fármacos potencialmente útiles, no están registrados para uso pediátrico y los datos sobre la dosificación, farmacocinética y toxicidad son limitados.

Por todo lo comentado anteriormente, he encontrado interesante la realización de dicha tesis doctoral, ya que constituye un problema frecuente en nuestra población pediátrica diaria.

JUSTIFICACIÓN



HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4.1 HIPÓTESIS

La TB en la población pediátrica precisa tratamiento antituberculoso con cuatro fármacos, debido al aumento de la tasa resistencias en el adulto.

4.2 OBJETIVOS

PRINCIPAL

Justificar el tratamiento inicial de la ET con cuatro fármacos en relación con el aumento del índice de resistencia de las cepas de MT a los fármacos antituberculosos.

SECUNDARIOS

Describir el patrón de resistencia en las cepas de MT aisladas en la población estudiada.

Analizar las resistencias en las cepas de MT aisladas, en función de la procedencia de los pacientes -autóctonos o extranjeros.

Describir las principales características epidemiológicas y clínicas de la población estudiada.

Describir el tipo de pruebas diagnósticas realizadas, así como su grado de positividad en la población objeto del estudio.

Describir el tratamiento antituberculoso empleado.

Analizar el grado de adherencia y cumplimiento terapéutico.

Describir los efectos secundarios de los fármacos empleados.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

PACIENTES Y MÉTODOS

PACIENTES Y MÉTODOS

5.1 DISEÑO

Retrospectivo descriptivo analítico observacional

5.2 PACIENTES

- **Población diana:** pacientes con enfermedad tuberculosa.
- **Población de estudio:** pacientes con tuberculosis menores de 14 años atendidos por la unidad de Infectología (planta de hospitalización o consulta externa) del Hospital Materno-Infantil de Málaga.
- **Muestra de estudio:** se reclutaron todos los pacientes diagnosticados de TB en el tiempo de estudio, que cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.
- **Periodo de estudio:** Desde el 1 de enero del 2009 al 31 de julio del 2016.
- **Criterios de inclusión:**
 - Edad entre recién nacido y 14 años
 - Cualquier forma clínica de enfermedad tuberculosa (pulmonar o extrapulmonar)
- **Criterios de exclusión:**
 - Estado de contacto tuberculoso
 - Estado de infección tuberculosa latente

5.3 LUGAR DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

Estudio llevado a cabo en la Unidad de gestión clínica de pediatría, en la sección especializada en enfermedades infecciosas, tanto en planta de hospitalización como en la consulta externa, del Hospital Materno Infantil de Málaga; hospital pediátrico de tercer nivel y centro de referencia para la provincia de Málaga, Gibraltar y Melilla. Nuestro centro contó, además, con la colaboración del Hospital Costa del Sol de Marbella, para la realización de algunos de los test diagnósticos de este estudio

5.4 PROTOCOLO DEL ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo durante las visitas rutinarias realizadas a la consulta externa de Infectología, así como durante la estancia en planta de hospitalización. Tras su inclusión, se llevaba a cabo la recopilación de los datos clínicos y epidemiológicos tanto de sus familias como de los pacientes, así como un seguimiento de los resultados de las pruebas diagnósticas realizadas y el tratamiento inicial empleado. El seguimiento posterior se realiza a través de las revisiones periódicas en la consulta externa, con monitorización del cumplimiento terapéutico, así como de la posible toxicidad del mismo.

5.5 VARIABLES DEL ESTUDIO

5.5.1 VARIABLES DEMOGRÁFICAS - EPIDEMIOLÓGICAS

-Año del diagnóstico

-Sexo: masculino / femenino

- Edad (en años)
- Derivación desde otro centro hospitalario: si / no; y en caso afirmativo indicar el hospital de origen
- Presencia de patología de base en el paciente, y en caso afirmativo especificar el tipo de patología de base
- Presencia de riesgo social
- Nacimiento en España del paciente: si / no
- Lugar de nacimiento del paciente
- Nacimiento en España de los padres: si / no
- Lugar de nacimiento de los padres
- Caso índice previamente diagnosticado: si / no
- Caso índice diagnosticado en ámbito familiar: si / no
- Presencia de tosedor en el domicilio (distinto al caso índice): si / no

5.5.2 VARIABLES CLÍNICAS

- Tipo de caso: caso nuevo o caso previamente tratado por enfermedad tuberculosa
- Tipo de enfermedad tuberculosa: pulmonar o extrapulmonar, y en caso de esta última, definir el tipo
- Aparición de complicaciones clínicas, y en caso afirmativo describirlas
- Aparición de secuelas clínicas, y en caso afirmativo describirlas.

5.5.3 VARIABLES DIAGNÓSTICAS

- Resultado de Mantoux; realizado o no. Resultado positivo o negativo
- Valor de medición del Mantoux (en mm)
- Quantiferon
- Tinción de Auramina
- PCR a MT: mediante la técnica **Fluorotype MTB**
- Cultivo: mediante **BACTER® MGIT 960s56®**
- Tipo de muestra extraída para el cultivo
- Rx tórax y su patrón en caso de ser patológica
- TC tórax y su patrón en caso de ser patológico
- Fibrobroncoscopia
- Estudio de extensión:
 - Realización o no de pruebas complementarias para estudio de extensión por sospecha de afectación extrapulmonar
 - Tipo de estudio realizado:
 - Estudio neurológico (TC y/o RM y/o Ecografía cerebral)
 - Estudio abdominal (TC y/o Ecografía abdominal)
 - Estudio oftalmológico
 - Estudio adenopático (ecografía de partes blandas)
- Estudio de los familiares convivientes: realización, o no
- Procedencia de la cepa:
 - Aislamiento positivo o negativo de la cepa
 - Procedencia de la cepa (paciente o caso índice adulto diagnosticado)

5.5.4 VARIABLES TERAPÉUTICAS

-Características del antibiograma de las cepas MT: patrón de sensibilidad o resistencia a fármacos antituberculosos

-Detección fenotípica: mediante la técnica **BACTER® MGIT 960s56®**

-Detección genotípica: mediante la técnica **Genotype MTBDRplus** y **MTBDRsl**, disponible desde 2009 en el Hospital Costa del Sol (Marbella), y realizada en los casos de PCR positiva a MT:

-Determinación molecular de resistencias a los fármacos H y R (estudio de los genes *rpoB*, *katG*, *inhA*);

-Determinación molecular de resistencias a los fármacos de segunda línea (como fluorquinolonas y aminoglucósido) y E (estudio genes *gyrA*, *rrs*, *embB*)

-Línea de fármacos antituberculosos empleados: 1ª ó 2ª línea

-Asociación de los fármacos empleados: 3 ó 4 fármacos

-Modificaciones terapéuticas definitivas:

- Fármaco suspendido

- Motivo de la suspensión

-Modificaciones terapéuticas temporales:

- Fármaco suspendido

- Motivo de la suspensión

-Administración de tratamiento coadyuvante con corticoides

-Tiempo de duración del tratamiento: clasificación de los pacientes según periodos de tiempo

-Duración del tratamiento (en meses)

PACIENTES Y MÉTODOS

-Cumplimiento terapéutico: considerándose correcto y completo cuando se realizan durante todos los meses indicados

-Evolución radiológica de las pruebas de imagen realizadas durante el seguimiento del tratamiento, estableciéndose 3 categorías:

-mejoría (mejoría radiológica, pero con persistencia de las lesiones causadas por la enfermedad tuberculosa)

-resolución completa (normalidad / resolución de las lesiones causadas por la enfermedad tuberculosa)

-desconocido (en caso de que al paciente no se realizara ninguna prueba de imagen de control hasta la última visita del seguimiento)

-Toxicidad Terapéutica: presencia o ausencia de toxicidad terapéutica durante el tiempo de seguimiento en función de la aparición o no de los posibles efectos secundarios más comunes a los fármacos antituberculosos utilizados (H, R, Z, E, S y A):

- Afectación óptica: neuritis óptica por el empleo de E

- Hipertransaminasemia: elevación de transaminasas GOT y/o GPT (considerandose cifras mayores a 40mg/dl) asociado al empleo de H, R y Z

- Hiperuricemia: elevación de ácido úrico (considerandose cifras de ácido úrico mayores a 5,5 mg/dl) asociada al empleo de Z.

- Alteración hematológica: alteración de alguna de las series hematológicas (considerandose cifras de hemoglobina menores a 12 mg/dl, neutrófilos absolutos menores a 1.800/mm³ y plaquetas menores a 140.000/mm³).

5.6 METODO ESTADISTICO

5.6.1 TAMAÑO MUESTRAL: JUSTIFICACIÓN

Se incluyeron a todos los pacientes entre 0 y 14 años de edad que cumplían los criterios de inclusión y no tenían ningún criterio de exclusión durante el periodo del estudio del 1 de enero 2009 al 31 de julio 2016. Se incluyeron un total de 68 pacientes.

Para la determinación del tamaño de error máximo cometido con dicho tamaño muestral nos hemos apoyado en el supuesto de la estimación confidencial de los parámetros evaluados.

En el caso de las variables de naturaleza cuantitativa, con un total de 68 pacientes y teniendo en cuenta la variabilidad relativa de cada una de ellas, se asume un error máximo del 7% del valor de la media, para aquellas variables que presenten una variabilidad, a lo sumo, del 20%. Para aquellas con una variabilidad mayor y que no superen el 40%, el error de estimación estaría por debajo del 17% del valor de la media.

Para las variables de naturaleza cualitativa y, asumiendo que no existe información ($p=q=1/2$) con 70 pacientes, estaríamos admitiendo un error máximo de estimación del 15,5%.

El nivel de confianza considerado, en todas las situaciones, es del 95% y, la potencia, en el caso de realizar contraste de hipótesis, sería del 80%.

5.6.2 METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Se ha realizado, en primer lugar, un análisis descriptivo del conjunto de variables analizadas con objeto de obtener una idea global del estudio. Para las variables cualitativas se han obtenido las distribuciones de frecuencia con las frecuencias absolutas y los porcentajes.

Para el análisis inferencial, se han realizado los siguientes contrastes de hipótesis:

Tablas de contingencia y test ji cuadrado al estudiar la posible relación entre dos variables de naturaleza cualitativa. Se han determinado las frecuencias conjuntas y las distribuciones condicionadas que mejor pudieran ilustrar la situación del estudio. Se han tenido en cuenta las condiciones de validez de dicho test (frecuencia esperada menor de 5 en no más de un 30% de las casillas). En caso de considerar la muestra pequeña se utilizó el test exacto de Fisher en tablas de 2x2

Cuando las condiciones de validez no se han verificado, las tablas se han utilizado desde un punto de vista meramente descriptivo o ilustrativo.

Para el análisis de las variables cuantitativas por algún factor cualitativo, se han utilizado técnicas paramétricas T Student o análisis de la varianza de una vía (ANOVA) dependiendo del número de niveles del factor en cuestión, o técnicas no paramétricas, Test de Mann Withney o Kruskal Wallis, cuando no se han verificado las condiciones de normalidad y/o homocedasticidad. Dichas condiciones han sido contrastadas mediante los tests de Kolmogorov-Smirnoff y Barlett respectivamente.

Los resultados de las variables en los diferentes grupos se han descrito a través de los estadísticos de centralización, dispersión y posición más habituales: media, desviación típica y percentiles 25, 50 y 75.

Tras la exposición de las tablas de resultados se han realizado las gráficas pertinentes que los ilustran de una manera más visual: Diagramas de barras, para variables nominales y diagramas de caja para las variables de escala.

En todos los casos se ha considerado que existían diferencias estadísticamente significativas cuando la significación del contraste ha sido inferior al 5% ($p < 0,05$).

Como técnica multivariante, que nos diera una visión de conjunto de las variables significativas con cada factor en el análisis univariante, se ha realizado un análisis utilizando las técnicas de árboles de decisión. Para ello se ha utilizado

el procedimiento CHAID (**CHi**-squared **A**utomatic **I**nteraction **D**etection) para los árboles de clasificación.

Todos los cálculos para el análisis estadístico se han realizado utilizando el software IBM SPSS V23.0

5.7 ASPECTOS ÉTICOS Y DE CONFIDENCIALIDAD

Todos los datos de los pacientes, incluida la base de datos construida, han sido tratados de forma confidencial dentro del entorno hospitalario por personal médico del propio hospital. Todos los datos se trabajaron de forma disociada para conservar la confidencialidad. Así, los datos que podían identificar a los participantes se mantuvieron separados del resto de la información clínica recogida en el estudio. Cada caso constó con un número de identificación que fue el que figuraba en la base de datos. El análisis de los datos se realizó de forma agregada y nunca individual. Todos los investigadores implicados en el proyecto se comprometieron a cumplir las normas necesarias para preservar la confidencialidad de la información obtenida de los participantes. Todas las bases de datos estuvieron protegidas electrónicamente con códigos que limitaron el acceso únicamente a los investigadores del proyecto. El presente estudio contó con la aprobación del comité ético de nuestro centro

RESULTADOS

DISCUSIÓN

RESULTADOS

6.1 RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO DESCRIPTIVO

6.1.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS - EPIDEMIOLÓGICAS

6.1.1.1 Año del diagnóstico:

Desde el 1 de enero del 2009 al 31 de julio del 2016 se incluyeron en el estudio un total de 68 pacientes, correspondiendo más de un tercio de los casos al año 2011, y un 66% del total al trienio comprendido entre 2010 -2012 (tabla 17).

Tabla 17: Distribución anual de los casos

Año del diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
2009	3	4,4%
2010	11	16,2%
2011	25	36,8%
2012	9	13,2%
2013	6	8,8%
2014	4	5,9%
2015	7	10,3%
1er semestre 2016	3	4,4%
Total	68	100,0%

6.1.1.2 Hospital de procedencia:

Fueron derivados desde otro hospital 10/68 casos (15%), siendo el centro de origen más frecuente el Hospital Comarcal de Melilla (6/10) seguido del Hospital de La Línea de la Concepción en Cádiz (2/10) así como del Hospital Universitario de Ceuta (1/10) y del Hospital Costa del Sol en Marbella (1/10) (tabla 18).

Tabla 18: Procedencia-Derivación de los casos

Derivación de otro centro hospitalario	Frecuencia	Porcentaje
No	58	85,3%
Si	10	14,7%
Total	68	100,0%

DISCUSIÓN

Excepto en 10/68 casos que fueron estudiados en consulta externa, el resto de los pacientes requirieron ingreso en planta de hospitalización.

6.1.1.3 Sexo:

Los casos se distribuyeron de manera homogénea en cuanto al sexo (34/68 masculino y 34/68 femenino, 50% cada uno).

6.1.1.4 Edad:

La edad media de la muestra fue de 5,6 años con una desviación estándar de 4,1 y una mediana de 4,2 años (tabla 19).

Tabla 19: Edad media de los casos

	Media	Desv. Tip.	P25	P50	P75
Edad (años)	5,6	4,1	2,1	4,2	9,4

6.1.1.5 Antecedentes de patología previa:

Del total de casos, 19/68 (28%) presentaban algún tipo de patología de base, destacando en frecuencia la prematuridad en 6/19 (32%) seguido de la hiperreactividad bronquial 3/19 (16%); el resto de motivos se describen en la tabla adjunta (tabla 20).

Tabla 20: Patología de base de los pacientes

Patología de Base	Frecuencia	Porcentaje
Prematuridad	6	8,8%
HRB	3	4,4%
Síndrome de Down	1	1,4%
Artritis idiopática juvenil	1	1,4%
Alergia alimentaria	2	2,9%
Trastorno de déficit de atención e hiperactividad	1	1,4%
Caso previo de infección tuberculosa latente	1	1,4%
Caso previo de enfermedad tuberculosa pulmonar	1	1,4%
Amebiasis intestinal	1	1,4%
Síndrome de dolor regional complejo	1	1,4%
Leucemia linfoblástica aguda	1	1,4%
Sin patología previa	49	72,1%
Total	68	100,0%

6.1.1.6 Riesgo social:

En 4/68 (6%) casos se detectó algún tipo de factor de riesgo social: familia de acogida, convivencia en un centro de menores, o progenitor coinfectado por VIH (estado de inmunodepresión que favorece la coinfección con otras enfermedades infecciosas).

6.1.1.7 Procedencia de los pacientes:

De los pacientes, 52/68 (77%) habían nacido en España. La distribución de los pacientes no nacidos en España 16/68 (33%) se recoge en la tabla 21 observándose como la procedencia más frecuente fue África -principalmente de Marruecos- seguido del resto de Europa -todos de Rumania-.

Tabla 21: Lugar de procedencia de los pacientes

Lugar de nacimiento	Frecuencia	Porcentaje
España	52	76,5%
África (Marruecos)	10	14,7%
Europa (excepto España)	4	5,9%
América (Centro-Sur)	2	2,9%
Total	68	100,0%

6.1.1.8 Procedencia de los padres:

En cuanto al lugar de nacimiento de los padres 38/68 (56%) habían nacido en España. La distribución de los no nacidos en España 30/68 (44%) se recoge en la tabla 22 y se observa como la procedencia más frecuente fue África -principalmente de Marruecos- seguido del resto de Europa -todos de Rumania-

Tabla 22: Lugar de procedencia de los progenitores

Lugar de nacimiento de padres	Frecuencia	Porcentaje
España	38	55,9%
África	20	29,4%
Europa (excepto España)	6	8,8%
América (centro-sur)	3	4,4%
Asia	1	1,5%
Total	68	100,0%

6.1.1.9 Caso índice previamente conocido y su relación con el paciente

En 40/68 casos (59%) había un antecedente de un caso índice en un adulto previamente diagnosticado de enfermedad tuberculosa. En 37/68 casos (55%)

DISCUSIÓN

dicho caso índice se encontraba en el ámbito familiar del paciente y correspondía a un familiar del primer grado del paciente (tabla 23).

Tabla 23: Estudio de caso índice adulto

Caso índice adulto	Frecuencia	Porcentaje
Presencia de caso índice	40/68	58,8%
Presencia de caso índice en familiar	37/68	54,4%

6.1.1.10 Tosedor habitual distinto al caso índice

En 17/68 casos (25%) se detectó un tosedor habitual en el ambiente familiar que no correspondía al caso índice conocido.

6.1.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

6.1.2.1 Caso nuevo / tratado

En 65/68 casos (96%) se trató de un caso nuevo de recién diagnóstico; en 3/68 casos (4%) los pacientes habían estado previamente en tratamiento: 2/68 por una enfermedad tuberculosa pulmonar - mal cumplimiento terapéutico y tratamiento con HPZ respectivamente - y 1/68 casos por una infección tuberculosa latente tratada con isoniazida.

6.1.2.2 Tipo de forma clínica

El tipo de forma clínica se muestra en la tabla 24; destacar que casi en el 80% de los casos fueron formas pulmonares y el 20% extrapulmonares cuya frecuencia se observa en la tabla ya mencionada (tabla 24).

Tabla 24: Formas clínicas de enfermedad

Forma Clínica	Frecuencia	Porcentaje
TBC pulmonar	53	77,9%
TBC endobronquial	7	10,3%
Meningitis TBC	3	4,4%
TBC miliar/diseminada	3	4,4%
TBC ganglionar	2	2,9%
Total	68	100,0%

6.1.2.3 Presencia y tipo de complicaciones

La población estudiada fue seguida durante el tratamiento, registrándose las complicaciones secundarias a la propia ET, se detectaron alguna de ellas en 12/68 casos (18%).

De los casos que presentaron complicaciones, destacaron en 5/12 de ellos la aparición de reacción paradójica tras el inicio del tratamiento antituberculoso (4 en formas pulmonares y 1 en meningitis). En 3/12 casos de meningitis se asoció hidrocefalia, precisando colocación de válvula de derivación ventrículo peritoneal. Todos los casos de adenitis cervical (2/68) presentaron escrófula-fistula y precisaron intervención quirúrgica. En 2/12 casos se desarrolló una insuficiencia respiratoria aguda precisando soporte respiratorio (tabla 25).

Tabla 25: Complicaciones clínicas desarrolladas

	Frecuencia	Porcentaje
Hidrocefalia	3	25,0%
Reacción paradójica	5	41,7%
Escrófula/fistula	2	16,7%
Insuficiencia respiratoria aguda	2	16,7%
Total	12	100,0%

6.1.2.4 Presencia y tipo de secuelas

Durante el tiempo de seguimiento del estudio se estudiaron las posibles secuelas derivadas de dichas complicaciones de la enfermedad. En 8/68 (12%) casos se objetivó algún tipo de secuela posterior.

De los pacientes que presentaron secuelas, en 4/8 de ellos correspondieron a secuelas neurológicas (2/4 con aparición de crisis convulsivas, 1/4 con hemiparesia asociada a una epilepsia sintomática y 1/4 con encefalopatía). En 2/8 casos se detectó atelectasia persistente en el lóbulo superior derecho - precisando 1 de ellos la realización de FB-. En los 2/8 casos restantes la secuela fueron estéticas y secundarias a la intervención quirúrgica llevada a cabo en los casos de adenitis cervical (tabla 26).

Tabla 26: Secuelas derivadas de la enfermedad

Tipo de secuelas	Frecuencia	Porcentaje
Neurológica	4	50,0%
Pulmonar	2	25,0%
Estética/cutánea	2	25,0%
Total	8	100,0%

6.1.3 CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS

6.1.3.1 Resultado y medida del Mantoux

A 64/68 (94%) casos se les realizó la prueba del Mantoux, de los cuales hasta el 91% presentaron resultado positivo (tabla 28).

En cuanto a su medición, la media en milímetros (mm) fue de 13,4 mm con una desviación típica de 5.9 mm y una mediana de 12 mm (tabla 27).

Tabla 27: Medida de resultado del Mantoux

Medida	Media	Desv.Tip.	P25	P50	P75
Mantoux (mm)	13,4	5,9	10,0	12,0	20,0

6.1.3.2 Quantiferon

En 23/68 casos (34%) se realizó estudio del Quantiferon, de los cuales hasta el 70% fueron positivos (tabla 28).

6.1.3.3 PCR a genoma MT

Se realizó estudio de amplificación del material genético del bacilo en 25/68 de los casos (37%), resultando negativo en 17/25 (68%) y positivo solo en 8/25 (32%) (tabla 28).

6.1.3.4 Tinción Auramina:

La tinción de la muestra con Auramina, se realizó en 56/68 (82%) casos, resultando negativa en 52/56 (93%) y positivo solo en 4/56 (7%) (tabla 28).

6.1.3.5 Cultivo

En 62/68 (91%) de los casos se obtuvieron muestras para cultivo, detectándose cultivos positivos en 23/62 (37%) (tabla 28).

Tabla 28: Resultado de las pruebas de diagnóstico microbiológico

Resultado	Mantoux	Quantiferon	PCR a MT	Tinción Auramina	Cultivo
Negativo (Frecuencia / Porcentaje sobre los realizados)	2 / 2,9%	7 / 30,4%	17 / 68%	52 / 92,9%	39 / 62,9%
Positivo (Frecuencia / Porcentaje sobre los realizados)	62 / 91,2%	16 / 69,6%	8 / 32%	4 / 7,1%	23 / 37,1%
Total (Frecuencia / Porcentaje)		23 / 33,8%	25 / 36,8%	56 / 82,4%	62 / 91,2%
No realizado (Frecuencia / Porcentaje)	4 / 5,9%	45 / 66,2%	43 / 63,2%	12 / 17,6%	6 / 8,8%
Total	68 / 100%	68 / 100%	68 / 100%	68 / 100%	68 / 100%

6.1.3.6 Tipo de muestra biológica estudiada

Para aumentar la rentabilidad diagnóstica en algunos casos se recogieron más de un tipo de muestra biológica, estudiándose un total de 89 muestras correspondientes a los 68 casos. Del total de las muestras recogidas, las más numerosas fueron jugo gástrico en 41/89 (46%) y esputo 30/89 (34%). El resto de tipo de muestras estudiadas, así como su frecuencia se observan en la tabla 29.

Tabla 29: Tipo de muestras biológicas estudiadas

Tipo de muestra biológica	Total de muestras estudiadas		Porcentaje sobre el total de muestras estudiadas
	Frecuencia	Porcentaje	
Esputo	30	33,7%	47,6%
Jugo gástrico	41	46,1%	65,1%
LCR	5	5,6%	7,9%
LBA	8	9,0%	12,7%
Líquido pleural	2	2,2%	3,2%
Adenopatía	3	3,4%	4,8%
Total	89	100,0%	141,3%

DISCUSIÓN

6.1.3.7 Realización de Rx tórax y patrón radiológico

En el 100% de los pacientes se realizó Rx torácica resultando patológica en casi el 70% de los pacientes correspondiendo el 30% restante a casos normales o dudosos (tabla 30)

Tabla 30: Resultados de Rx de tórax

Rx de tórax	Frecuencia	Porcentaje
Normal	14	20,6%
Patológica	47	69,1%
Dudosa	7	10,3%
Total	68	100,0%

En las radiografías patológicas (47/68) se estudió el tipo de patrón radiológico objetivado: el más frecuente fue el neumónico en 20/47(43%) casos, seguido del adenopático en 18/47 (38%) casos. En 7/47 casos (15%) se detectó derrame pleural asociado y 2/47 casos (4%) se objetivaron zonas de cavitación.

6.1.3.8 Realización de TC tórax y patrón radiológico

El TC torácico se realizó en 38/68 casos (56%), para aumentar la rentabilidad diagnóstica en casos dudosos o con alta sospecha diagnóstica de enfermedad pulmonar a pesar presentar Rx tórax normal o dudosa.

De los casos en los que se realizó (38/68) solo en 1/38 (3%) se obtuvo un resultado normal, resultando patológico en los 37/38 (97%) casos restantes.

El patrón más frecuentemente objetivado fue la asociación de adenopatía-neumonía hasta en 10/37 (27%) de los casos; el resto de patrones radiológicos y su frecuencia se describen en la tabla 31.

Tabla 31: Patrones patológicos de TC de tórax

Patrón Tc Tórax patológico	Frecuencia	Porcentaje
Infiltrado perihiliar	2	5,4%
Adenopático	9	24,3%
Neumónico	2	5,4%
Neumónico con derrame	4	10,8%
Adenopatías calcificadas	8	21,6%
Adenopático y neumónico	10	27,0%
Miliar	2	5,4%
Total	37	100,0%

6.1.3.9 Estudio por fibrobroncoscopia

La visualización del árbol bronquial mediante FB solo se llevó a cabo en pacientes seleccionados con sospecha de afectación endobronquial; se realizó en 11/68 casos, demostrándose tejido de granulación en 5/68 (7,3%) de ellos y compresión extrínseca endobronquial en 3/68 (4,4%) (tabla 32).

Tabla 32: Estudio FB: afectación bronquial

Fibrobroncoscopia	Frecuencia	Porcentaje
No realizada	57	83,8%
Normal	3	4,4%
Tejido de granulación	5	7,3%
Compresión extrínseca	3	4,4%
Total	68	100,0%

6.1.3.10 Realización de estudio de extensión y pruebas realizadas

En 20/68 (29%) de los casos se llevó a cabo estudio de extensión para descartar o confirmar afectación sistémica-miliar.

En ocasiones en algunos pacientes se realizaron más de un tipo de pruebas complementarias siendo las más frecuentemente realizadas las de estudio abdominal -mediante TC o ecografía abdómino-pélvica- en 17/41 (42%); en segundo lugar, el estudio oftalmológico 12/41 (29%) y en tercer lugar el estudio neurológico -mediante TC, resonancia magnética o ecografía craneal- en 10/41 (25%) del total de las pruebas. Solo en los casos de adenitis cervical se realizaron ecografía de partes blandas de la zona (2/41) (5%) (tabla 33).

Tabla 33: Pruebas diagnósticas para estudio de extensión

Tipo de pruebas complementarias realizadas	Respuestas	
	Nº	Porcentaje
Estudio neurológico	10	24,4%
Estudio abdominal	17	41,5%
Estudio oftalmológico	12	29,3%
Estudio adenopático partes blandas	2	4,9%
Total	41	100,0%

DISCUSIÓN

6.1.3.11 Estudio de familiares convivientes

Destacar que solo se detectó ET en alrededor del 56% de los convivientes familiares, correspondiéndose el resto con estudios normales o con casos de ITL (tabla 34)

Tabla 34: Cribado de los familiares convivientes

Estudio de familiares convivientes	Frecuencia	Porcentaje
No realizado	2	2,9%
Negativo/ normal	18	26,5%
Caso familiar de infección tuberculosa latente	10	14,7%
Caso familiar de enfermedad tuberculosa	38	55,9%
Total	68	100,0%

6.1.3.12 Procedencia de la cepa aislada

En más del 70% de los casos se llevó a cabo el análisis de la cepa; en el 34% gracias al aislamiento en el paciente pediátrico y en el 37% restante gracias al aislamiento en el caso índice del adulto conocido previamente (tabla 35)

Tabla 35: Procedencia de la cepa aislada

Procedencia de la cepa aislada	Frecuencia	Porcentaje
Paciente	23	33,8%
Caso índice conocido	25	36,8%
No aislada paciente /índice	20	29,4%
Total	68	100,0%

6.1.4 CARACTERÍSTICAS TERAPEÚTICAS

6.1.4.1 Patrón de antibiograma de la cepa

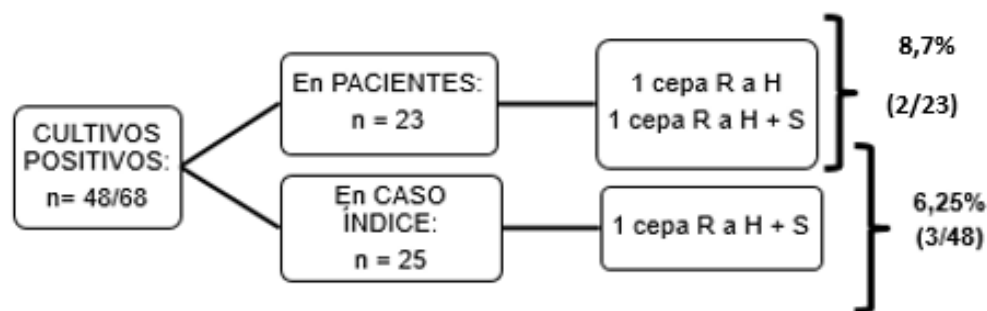
En 48/68 pacientes (71%), pudo identificarse la cepa de MT, procediéndose al estudio de la sensibilidad antibiótica en todas ellas, independientemente de su procedencia – del propio paciente, o del caso índice adulto-. En 3/48 (6,25%) de las cepas se detectó resistencia a fármacos antituberculosos, siendo en 45/48 (94%) de los casos restantes, cepas sensibles a los fármacos de primera línea (tabla 36).

Tabla 36: Patrón de sensibilidad/resistencias de las cepas aisladas

Patrón sensibilidad Cepa	Frecuencia	Porcentaje
Cepa no aislada	20	29,4%
Sensible a fármacos 1ª línea	45	66,2%
Resistente a H	1	1,5%
Resistente a H y S	2	2,9%
Total	68	100,0%

Estos 3 casos detectados de resistencias correspondieron: **2 de ellos a cepas resistentes en cultivos positivos de los pacientes pediátricos** (2/23) lo que supone una tasa del 8.7% de resistencias dentro de los cultivos aislados en nuestra muestra pediátrica; el caso restante correspondió a **1 cepa resistente en cultivo positivo del caso índice adulto** de resistencias aisladas. Por lo tanto, objetivamos como en nuestra muestra la **tasa de resistencias** detectadas fue del **8,7% (2/23)** -teniendo en cuenta las resistencias detectadas únicamente en los cultivos positivos de los niños-, y de **6,25% (3/48)** -teniendo en cuenta las resistencias detectadas tanto en los cultivos positivos de los niños como de los casos índice (figura 17).

Figura 17: Tasa de resistencia a H en nuestra muestra



6.1.4.2 Línea inicial de fármacos antituberculosos

En 55/68 casos (81%) se emplearon fármacos antituberculosos de primera línea, reservando los de segunda línea solo en 12/68 (19%) restantes.

En cuanto a la combinación farmacológica empleada destacar que en más del 66% de los casos fue HRZ + E y hasta en un 19% HRZ + A (tabla 37).

Tabla 37: Asociación farmacológica del tratamiento empírico

Combinación farmacológica	Frecuencia	Porcentaje
HRZ	9	13,2%
HRZ + E	45	66,2%
HRZ + S	1	1,5%
HRZ + A	13	19,1%
Total	68	100,0%

6.1.4.3 Modificaciones terapéuticas transitorias y causas

A lo largo del seguimiento del tratamiento, se llevaron a cabo una serie de modificaciones en el mismo. En 59/68 casos (86%) no se realizaron modificaciones transitorias en el tratamiento, precisando solo 4/68 casos (6%) algún tipo de modificación transitoria: en 3/4 casos se retiró puntualmente el fármaco Z y 1/4 se precisó la retirada de H, R y Z (tabla 38).

Tabla 38: Fármacos retirados puntualmente por toxicidad

Modificaciones transitorias	Frecuencia	Porcentaje
Ninguno	59	86,8%
Z	3	4,4%
HRZ	1	1,5%
Desconocido	5	7,4%
Total	68	100,0%

Los motivos de dichas modificaciones temporales fueron en los $\frac{3}{4}$ casos de Z por hiperuricemia (solo 1 caso precisó tratamiento farmacológico con Alopurinol y en todos los casos se reintrodujo a las 2 semanas con buena tolerancia) y en el $\frac{1}{4}$ caso restante se retiraron tanto H, R y Z por cuadro de coagulopatía e hipertransaminasemia grave (se retiraron los tres de entrada y se reintrodujeron progresivamente uno a uno con buena tolerancia)

6.1.4.4 Modificaciones terapéuticas definitivas y causas

Durante el seguimiento del tratamiento, se llevaron a cabo modificaciones terapéuticas definitivas en 53/68 pacientes

Dichas modificaciones fueron en 37/68 (54%) de los casos la suspensión del fármaco E, seguido en frecuencia de la suspensión del fármaco A en 11/68

casos (16%). En 5/68 el seguimiento fue menor a 1 mes por lo que se desconoce si presentaron modificaciones; y en 10/68 (15%) casos no se realizó ninguna modificación (9 casos por tratamiento inicial con 3 fármacos con HRZ y 1 caso por mantener los 4 fármacos) (tabla 39).

Tabla 39: Fármacos retirados definitivamente

Modificaciones definitivas	Frecuencia	Porcentaje
H	2	2,9%
E	37	54,4%
S	2	2,9%
A	11	16,2%
H + A	1	1,5%
desconocido	5	7,4%
ninguno	10	14,7%
Total	68	100,0%

Las causas de dichas modificaciones definitivas en el tratamiento se debieron en 38/68 (72%) a la sensibilidad de la cepa aislada - bien en el paciente o bien en el caso adulto conocido - y en 15/68 (28%) al cese del fármaco tras el fin de los 2 meses iniciales de la fase de inducción del tratamiento (tabla 40).

Tabla 40: Motivos de retirada de los fármacos

Causas modificaciones definitivas	Frecuencia	Porcentaje
ATBgrama cepa	38	71,7
fin 2 meses	15	28,3
Total	53	100,0

6.1.4.5 Tratamiento corticoideo coadyuvante

En 15/68 (22%) de los casos se precisó tratamiento coadyuvante con corticoides, siendo sus indicaciones: la aparición de reacción paradójica (5/15), la afectación endobronquial (5/15), meningitis (3/15), forma miliar /diseminada (3/15) y forma pulmonar con derrame pleural asociado (1/15) (tabla 41).

Tabla 41: Tratamiento corticoideo coadyuvante

Coadyuvante corticoideo	Frecuencia	Porcentaje
No	53	77,9%
Si	15	22,1%
Total	68	100,0%

DISCUSIÓN

6.1.4.6 Duración del tratamiento

Se realizó seguimiento de los casos durante toda la duración del tratamiento.

Se establecieron cuatro intervalos de tiempo que se muestran en la tabla 42

Tabla 42: Duración del tratamiento

Duración del tratamiento	Frecuencia	Porcentaje
Menor 6 meses	7	10,3%
Igual 6 meses	53	77,9%
Igual 9 meses	4	5,9%
Igual 12 meses	4	5,9%
Total	68	100,0%

El intervalo de duración de tratamiento detectado más frecuentemente fue el de 6 meses, en 53/68 (78%) de los casos, correspondiendo todos ellos a formas pulmonares. En 7/68 casos la duración fue menor a 6 meses y todos se debieron a la pérdida del seguimiento de los pacientes por motivos sociales. En 4/68 casos la duración del tratamiento fue de 9 meses, correspondiéndose estos a una TB pulmonar en paciente con proceso oncohematológico, a una forma de TB diseminada con lesiones esplénicas y a 2 casos de meningitis con pérdida del seguimiento por motivos sociales a los 9 meses de tratamiento. En 4/68 casos restantes, la duración fue de 12 meses y correspondieron en 2 casos a formas diseminadas, 1 caso de meningitis con reacción paradójica asociada y 1 caso de forma pulmonar tratada con 3 fármacos.

6.1.4.7 Cumplimiento terapéutico

Otro dato estudiado referente al tratamiento fue el cumplimiento terapéutico, considerándose como completo o incompleto en función de si finalizaban todos los meses de tratamiento indicados al inicio del mismo. En 59/68 (87%) de los casos se realizó un cumplimiento total del tratamiento y solo en 9/68 (13%) de manera incompleta, debiéndose en un caso al fallecimiento del paciente durante el seguimiento y en el resto de casos a la pérdida de seguimiento o seguimiento en otro centro hospitalario.

6.1.4.8 Evolución radiológica

Se analizó la evolución radiológica de los pacientes en función de las pruebas de imagen realizadas durante su seguimiento en consulta externa. En 44/68 (65%) de los casos se presentó una resolución completa de la enfermedad radiológica y solo en 18/68 (26%) se presentó mejoría, aunque con persistencia residual de las lesiones a nivel radiológico. En 6/68 casos (9%) dicho dato fue desconocido, debido al escaso tiempo de seguimiento de los pacientes, por pérdida de los mismos o seguimiento en otros centros hospitalarios, no siendo posible la repetición de las pruebas de imagen en cada caso (tabla 43).

Tabla 43: Evolución radiológica

Evolución radiológica	Frecuencia	Porcentaje
Mejoría	18	26,5%
Resolución	44	64,7%
Desconocida	6	8,8%
Total	68	100,0%

6.1.4.9 Toxicidad farmacológica

Un aspecto importante durante el seguimiento de los pacientes en la consulta externa fue la tolerancia al tratamiento, en relación a la aparición, o no, de algún efecto secundario potencialmente debido a los fármacos antituberculosos; 30/68 (44%) de los casos presentaron algún tipo de efecto secundario.

Se estudió la presencia de los posibles efectos secundarios más comunes a los fármacos antituberculosos utilizados (H, R, Z, E, S y A):

- Afectación óptica: en 1/68 casos (1,5%) se retiró E por la imposibilidad para valorar la posible afectación óptica -paciente con Síndrome de Down y escasa colaboración - (tabla 44).

Tabla 44: Toxicidad farmacológica: Afectación oftalmológica

Afectación óptica	Frecuencia	Porcentaje
no	67	98,5%
si	1	1,5%
Total	68	100,0%

- Hipertransaminasemia: en 12/68 (18%) casos se detectó elevación de transaminasas GOT y/o GPT asociado al empleo de H, R y Z. La GPT se elevó en los 12/12 casos con un valor máximo de media 68.5 mg/dl (DT 26,9); la GPT se elevó solo en 8/12 casos con un valor máximo de media 95,2 mg/dl (DT 69,8) mg/dl. Solamente 1/12 caso triplicó los valores de referencia precisando la retirada de los fármacos con posterior reintroducción progresiva (tabla 45).

Tabla 45: Toxicidad farmacológica: hipertransaminasemia

Hipertransaminasemia	Media	Desv.Tip.	P25	P50	P75
Elevación máx. GOT	68,50	26,99	49,50	63,50	76,00
Elevación máx. GPT	95,25	69,83	41,00	72,50	135,50

- Hiperuricemia: en 20/68 (29%) casos se objetivó hiperuricemia asociada al empleo de Z. El valor máximo de media fue 7,7 mg/dl (DT 1,5) mg/dl. 1/20 casos precisó tratamiento farmacológico con Alopurinol y en todos los casos se reintrodujo de manera progresiva con buena tolerancia (table 46).

Tabla 46: Toxicidad farmacológica: Hiperuricemia

Hiperuricemia	Media	Desv.Tip.	P25	P50	P75
Elevación máx. Ácido úrico	7,69	1,53	6,60	7,45	8,40

- Alteración hematológica: en 6/68 (9%) casos se objetivó alteración de alguna de las series hematológicas. En 6/6 casos (todos tratados con E excepto uno que tomaba A) se objetivo descenso de hemoglobina con

un valor mínimo de media 10,5 g/dl (DT 0,7). En 2/6 casos (ambos tratados con A) se objetivo neutropenia con un valor mínimo de media 1350/mm³ (DT 212). Solamente 1/6 casos (tratados con E) presentó una plaquetopenia leve (116.000/mm³) (tabla 47).

Tabla 47: Toxicidad farmacológica: Afectación hematológica

Alteración hematológica	Media	Desv.Tip.	P25	P50	P75
Descenso min Hemoglobina	10,45	0,73	9,90	10,40	11,00
Descenso min Neutrófilos	1.350,00	212,13	1.200,00	1.350,00	1.500,00
Descenso min Plaquetas	116.000,00	.	116.000,00	116.000,00	116.000,00

6.2 RESULTADOS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO INFERENCIAL

Una vez expuestos los resultados descriptivos de la muestra, se exponen los resultados analíticos.

Para llevar un orden y análisis completo de la población de estudio siempre se expondrán siguiendo el siguiente patrón:

- **Características demográficas – epidemiológicas:**
- **Características clínicas**
- **Características diagnósticas**
- **Características terapéuticas**

Dentro de cada grupo de características, todas las variables estudiadas (**variables dependientes**) se analizarán con las siguientes consideradas como **variables factor**:

- Procedencia de la cepa aislada: considerando las siguientes opciones:

- cepa aislada en el paciente
- cepa aislada en el caso índice del adulto previamente diagnosticado
- cepa no aislada (ni en el paciente ni en el caso índice)

-Antibiograma de la cepa aislada: considerando las opciones:

- cepa sensible a todos los fármacos de 1ª línea
- cepa resistente a alguno de los fármacos de 1ª línea

- Línea inicial de fármacos antituberculosos: considerando las opciones:

- triple terapia con HRZ
- cuádruple terapia con HRZ más algún fármaco de 1ª línea (en la mayoría de los casos E)
- cuádruple terapia con HRZ más A (fármaco de 2ª línea)

- Motivo de modificación del tratamiento inicial: considerando las opciones:

- debido al antibiograma de la cepa aislada (tras comprobar sensibilidad a los fármacos o por el contrario tras detectar resistencias)
- tras el fin de los 2 meses iniciales del tratamiento (fase inducción)

Aunque se ha llevado a cabo el análisis de todas las variables dependientes (tanto demográficas-epidemiológicas, clínicas, diagnósticas y terapéuticas) con cada una de las variables factor, el estudio se centrará en analizar detalladamente los resultados que sean estadísticamente significativos o aquellos que sean relevantes en importancia a pesar de no ser estadísticamente significativos.

6.2.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS – EPIDEMIOLOGICAS

Tabla 48: Análisis y niveles de significación de variables demográficas - epidemiológicas

<u>(CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS-EPIDEMIOLOGICAS)</u>	VARIABLES FACTOR			
	Procedencia de la cepa	Antibiograma de la cepa	Línea inicial de fármacos antituberculosos	Motivo modificación tratamiento inicial
Año del diagnóstico	NS	0.91 (NS)	NS	NS
Hospital de procedencia	NS	NS	NS	NS
Sexo	NS	NS	NS	NS
Edad	NS	0.21 (NS)	0.003	NS
Antecedentes de patología previa	NS	NS	NS	NS
Riesgo social	NS	NS	NS	NS
Procedencia española del paciente	NS	0.028	NS	NS
Lugar nacimiento del paciente	NS	0.0001	NS	NS
Procedencia española de los padres	NS	NS	NS	NS
Lugar nacimiento de los padres	NS	0.0001	NS	NS
Caso índice previamente conocido	0.0001	0.65 (NS)	NS	0.0001
Caso índice en familiar 1er grado	0.0001	NS	0.05	0.001
Tosedor habitual distinto al caso índice	0.007	NS	NS	NS

6.2.1.1 PROCEDENCIA DE LA CEPA:

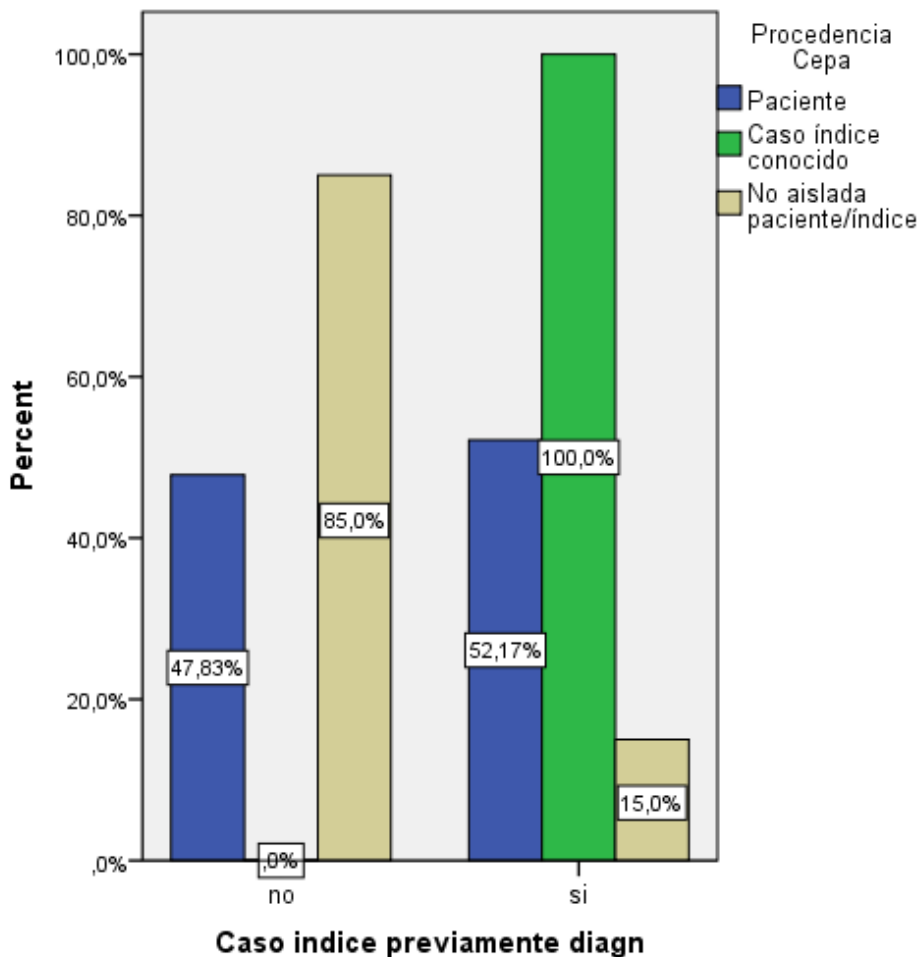
6.2.1.1.1 Caso índice previamente conocido / procedencia de la cepa:

De las cepas aisladas en los pacientes pediátricos el 52% presentaron caso índice conocido previo mientras que el 48% no. Sin embargo, en cuanto a los casos en los que no se aisló la cepa, el 85% no presentaba un caso índice previamente diagnosticado, frente al 15% que sí ($p < 0.0001$) (tabla 49 y figura 18).

Tabla 49: Relación entre aislamiento cepa y presencia de caso índice

		Caso índice previamente diag.		Total	Signif. (p)
		no	Si		
paciente	Recuento	11	12	23	0.0001
	%	47,8%	52,2%	100,0%	
caso índice conocido	Recuento	0	25	25	
	%	,0%	100,0%	100,0%	
no aislada paciente /índice	Recuento	17	3	20	
	%	85,0%	15,0%	100,0%	
Total	Recuento	28	40	68	
	%	41,2%	58,8%	100,0%	

Figura 18: Relación entre aislamiento cepa y presencia de caso índice



6.2.1.1.2 Caso índice en familiar de 1er grado / procedencia de la cepa:

En el grupo de cepas aisladas de un caso índice previamente conocido, en el 96% los casos dicho caso índice se encontraba en el ámbito familiar y solo en

DISCUSIÓN

un 4% fuera de la familia. En cuanto a los casos en los que no se aisló la cepa, el 85% no presentaba un caso índice familiar previamente diagnosticado, frente al 15% que si lo presentaba ($p < 0.0001$). De las cepas aisladas en los pacientes, no se observan grandes diferencias entre los porcentajes observados (57% no presentaban caso índice familiar frente al 43% que sí) (tabla 50).

Tabla 50: Relación entre aislamiento cepa y caso índice familiar

		Caso índice en familiar		Total	Signif. (p)
		no	si		
paciente	Recuento	13	10	23	0.0001
	%	56,5%	43,5%	100,0%	
caso índice conocido	Recuento	1	24	25	
	%	4,0%	96,0%	100,0%	
no aislada paciente /índice	Recuento	17	3	20	
	%	85,0%	15,0%	100,0%	
Total	Recuento	31	37	68	
	%	45,6%	54,4%	100,0%	

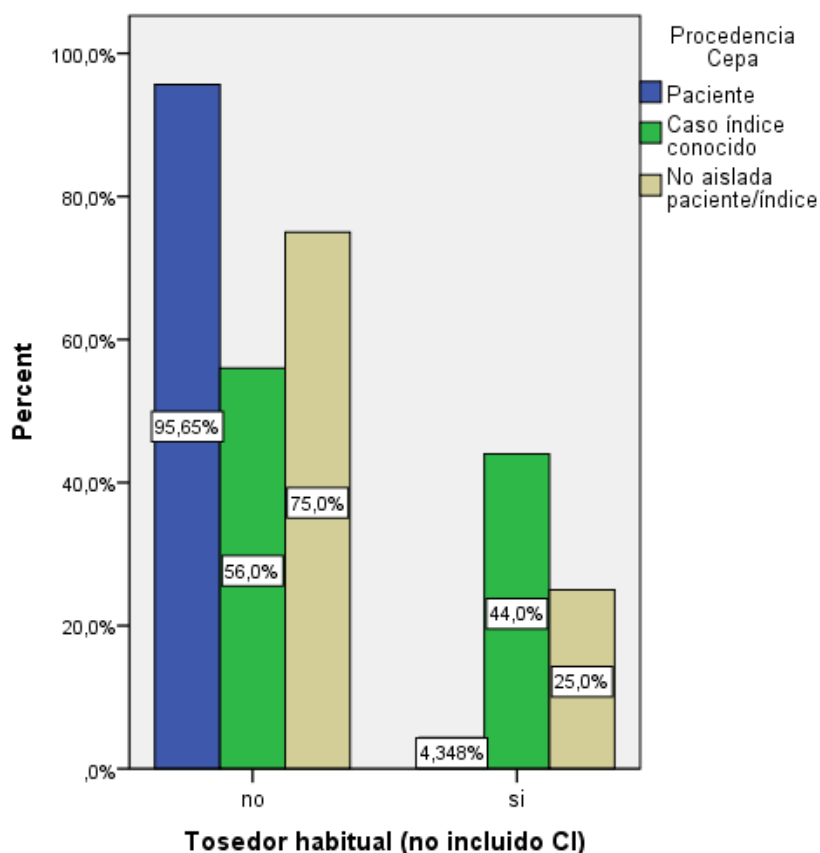
6.2.1.2 Tosedor habitual distinto al caso índice / procedencia de la cepa:

En más del 95% los casos donde la cepa se aisló en el paciente no se detectó un tosedor familiar habitual. En los casos donde la cepa no se aisló o bien provenía del caso índice adulto, el porcentaje tosedor habitual familiar está distribuido de manera más heterogénea (75% versus 25% si la cepa no fue aislada; y 56% versus 44% si la cepa fue del caso índice conocido) ($p < 0.007$) (tabla 51 y figura 19).

Tabla 51: Relación entre aislamiento cepa y presencia de tosedor habitual

		Tosedor habitual (no incluido CI)		Total	Signif. (p)
		no	si		
paciente	Recuento	22	1	23	0.007
	%	95,7%	4,3%	100,0%	
caso índice conocido	Recuento	14	11	25	
	%	56,0%	44,0%	100,0%	
no aislada paciente /índice	Recuento	15	5	20	
	%	75,0%	25,0%	100,0%	
Total	Recuento	51	17	68	
	%	75,0%	25,0%	100,0%	

Figura 19: Relación entre aislamiento cepa y presencia de tosedor habitual



Con respecto al resto de características demográficas – epidemiológicas no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

6.2.1.3 ANTIBIOGRAMA DE LA CEPA:

6.2.1.4 Procedencia española del paciente / antibiograma de la cepa:

De las cepas sensibles, el 84% los pacientes habían nacido en España (84%) mientras que, de las cepas resistentes, solo el 33% ($p < 0.028$) (tabla 52).

Tabla 52: Relación entre resistencias cepa y procedencia del paciente

		Nacido en España		Total	Signif. (p)
		no	si		
Sensible 1ªL	Recuento	7	38	45	0,028
	%	15,6%	84,4%	100,0%	
Resistente	Recuento	2	1	3	
	%	66,7%	33,3%	100,0%	
Total	Recuento	9	39	48	
	%	18,8%	81,3%	100,0%	

DISCUSIÓN

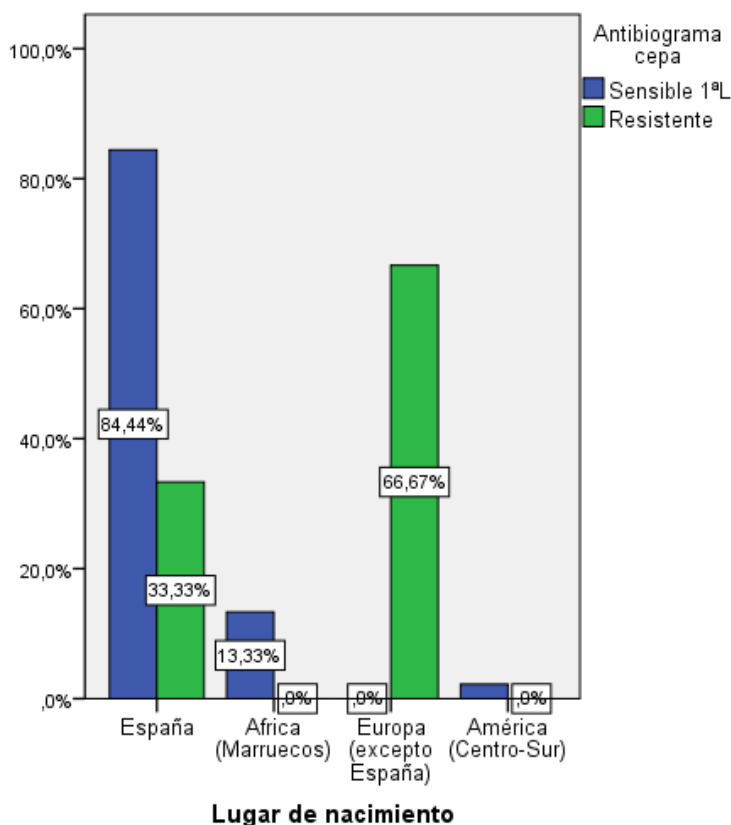
6.2.1.4.1 Lugar de nacimiento del paciente / antibiograma de la cepa:

Se observa como de las cepas sensibles, el 84% fueron de pacientes nacidos en España mientras que, de las cepas resistentes, el 67% los pacientes nacieron en el resto de Europa (Rumania) ($p < 0.0001$). El porcentaje de pacientes procedentes de África fue prácticamente homogéneo en ambos grupos - 13,3% en las sensibles versus 12,5% en las resistentes-(tabla 53 y figura 20).

Tabla 53: Relación entre resistencias cepa y procedencia extranjera del paciente

		Lugar de nacimiento				Total	Signif. (p)
		España	África	Europa (sin España)	América (Centro-Sur)		
Sensible 1 ^o L	Recuento	38	6	0	1	45	0,0001
	%	84,4%	13,3%	,0%	2,2%	100,0%	
Resistente	Recuento	1	0	2	0	3	
	%	33,3%	,0%	66,7%	,0%	100,0%	
Total	Recuento	39	6	2	1	48	
	%	81,3%	12,5%	4,2%	2,1%	100,0%	

Figura 20: Relación entre resistencias cepa y procedencia extranjera del paciente

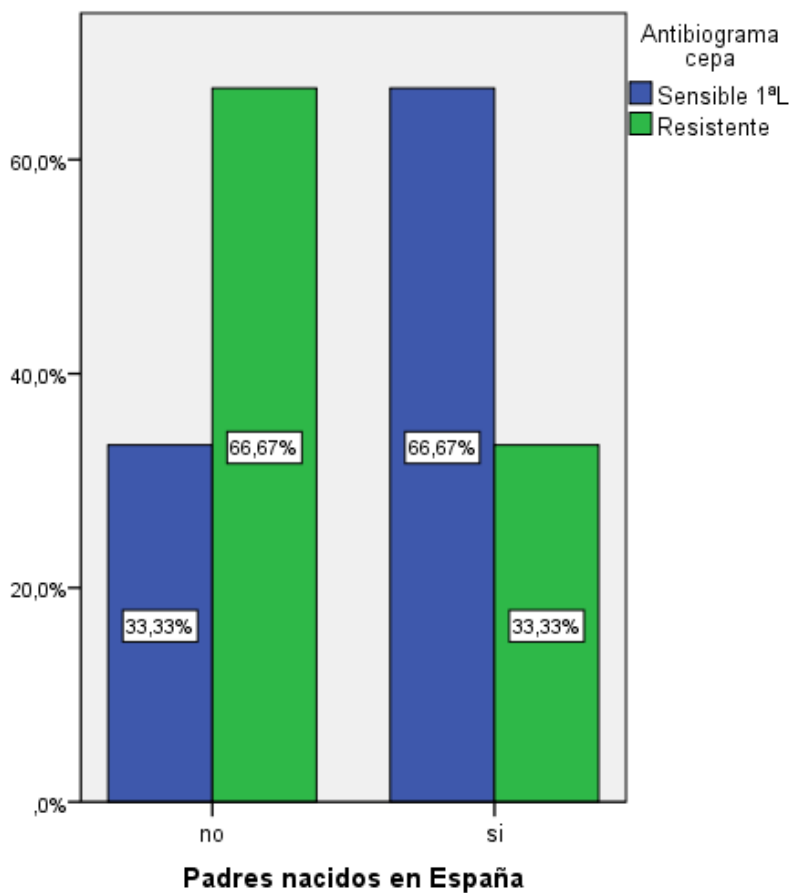


6.2.1.4.2 Lugar de nacimiento de los padres / antibiograma de la cepa:
 Objetivamos que de las cepas sensibles, el 67% y el 24% los padres habían nacido en España y África respectivamente. Sin embargo, de las cepas resistentes, el 66% de los padres nacieron en el resto de Europa (Rumania) ($p < 0.0001$) (tabla 54 y figura 21).

Tabla 54: Relación entre resistencias cepa y procedencia extranjera de los progenitores

		Lugar de nacimiento de padres					Total	Signif. (p)
		España	África	Europa (sin España)	América (Centro-Sur)	Asia		
Sensible 1ªL	Recuento	30	11	1	2	1	45	0,0001
	%	66,7%	24,4%	2,2%	4,4%	2,2%	100,0%	
Resistente	Recuento	1	0	2	0	0	3	
	%	33,3%	,0%	66,7%	,0%	,0%	100,0%	
Total	Recuento	31	11	3	2	1	48	
	%	64,6%	22,9%	6,3%	4,2%	2,1%	100,0%	

Figura 21: Relación entre resistencias cepa y procedencia extranjera de los progenitores



DISCUSIÓN

Con respecto al **resto de características demográficas – epidemiológicas no se observaron diferencias estadísticamente significativas.**

A pesar de no obtener resultado estadísticamente significativo, cabe citar por cierta relevancia la relación con:

- **Año del diagnóstico:** se observa que, de las cepas aisladas con algún tipo de resistencia, todas pertenecían a casos ocurridos durante el año 2010-2011 (tabla 55).

Tabla 55: Relación entre resistencias cepa y año del diagnóstico

		Año del diagnóstico								Total	Signif. (p)
		2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	1er semestre 2016	2009	
Sensible 1ªL	Recuento	2	6	18	6	4	2	6	1	45	0.91
	%	4,4%	13,3%	40,0%	13,3%	8,9%	4,4%	13,3%	2,2%	100,0%	
Resistente	Recuento	0	1	2	0	0	0	0	0	3	
	%	,0%	33,3%	66,7%	,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%	
Total	Recuento	2	7	20	6	4	2	6	1	48	
	%	4,2%	14,6%	41,7%	12,5%	8,3%	4,2%	12,5%	2,1%	100,0%	

- **Caso índice previamente diagnosticado:** de las cepas aisladas con algún tipo de resistencia, el 67% presentaban un caso índice de enfermedad tuberculosa previamente diagnosticado (tabla 56).

Tabla 56: Relación entre resistencias cepa y presencia de caso índice

		Caso índice previamente diagnosticado		Total	Signif. (p)
		no	si		
Sensible 1ªL	Recuento	10	35	45	0.65
	%	22,2%	77,8%	100,0%	
Resistente	Recuento	1	2	3	
	%	33,3%	66,7%	100,0%	
Total	Recuento	11	37	48	
	%	22,9%	77,1%	100,0%	

- **Edad:** se observa que la media de edad en el grupo de cepas resistentes fue mayor (media 5,7 años con DS 4,8) que la del grupo de cepas sensibles (media 4,5 años con DS 3,9)

6.2.1.5 LINEA INICIAL DE FARMACOS ANTITUBERCULOSOS:

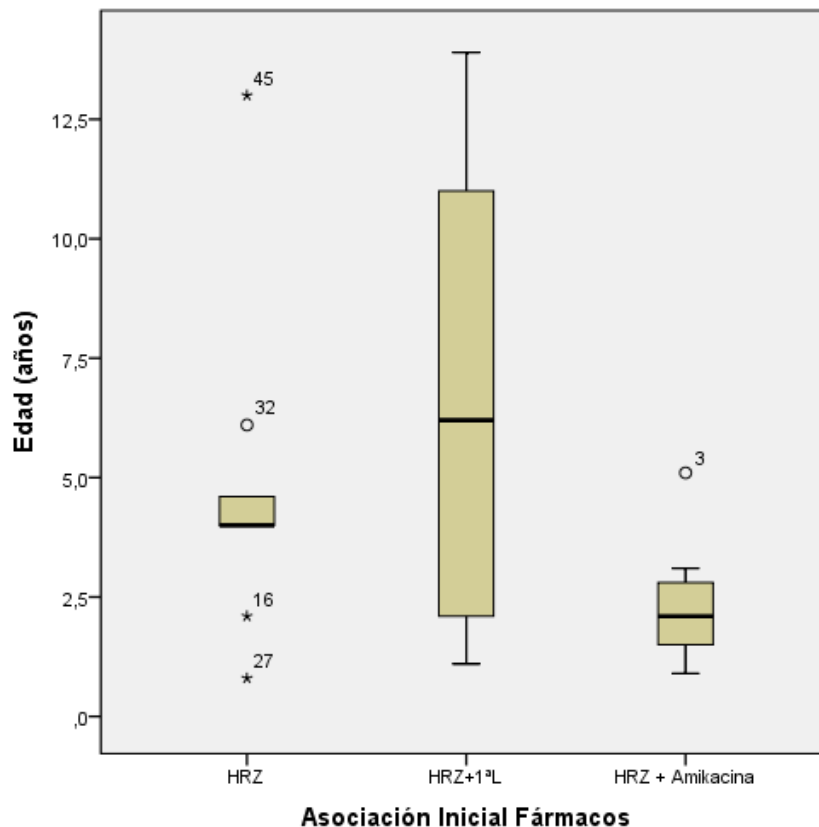
6.2.1.5.1 Edad / línea inicial de fármacos antituberculosos:

La edad media en el grupo de HRZ+ A es de 2,2 años, más baja que, en el resto de subgrupos, siendo de 4,8 años en el grupo de triple terapia con HRZ y de 6,7 años en el grupo de cuádruple terapia de HRZ + 1º línea; por lo que la diferencia de media de edad está entre los grupos extremos: HRZ+ A y HRZ+ 1º línea ($p < 0.003$) (tabla 57 y figura 22).

Tabla 57: Relación entre edad y el tratamiento empírico inicial

		Media	DS	P25	Mediana	P75	Signif. (p)
Edad (años)	HRZ	4,8	3,4	4,0	4,0	4,6	0,003
	HRZ+1ª línea	6,7	4,3	2,1	6,2	11,0	
	HRZ + Amikacina	2,2	1,1	1,5	2,1	2,8	

Figura 22: Relación entre edad y el tratamiento empírico inicial

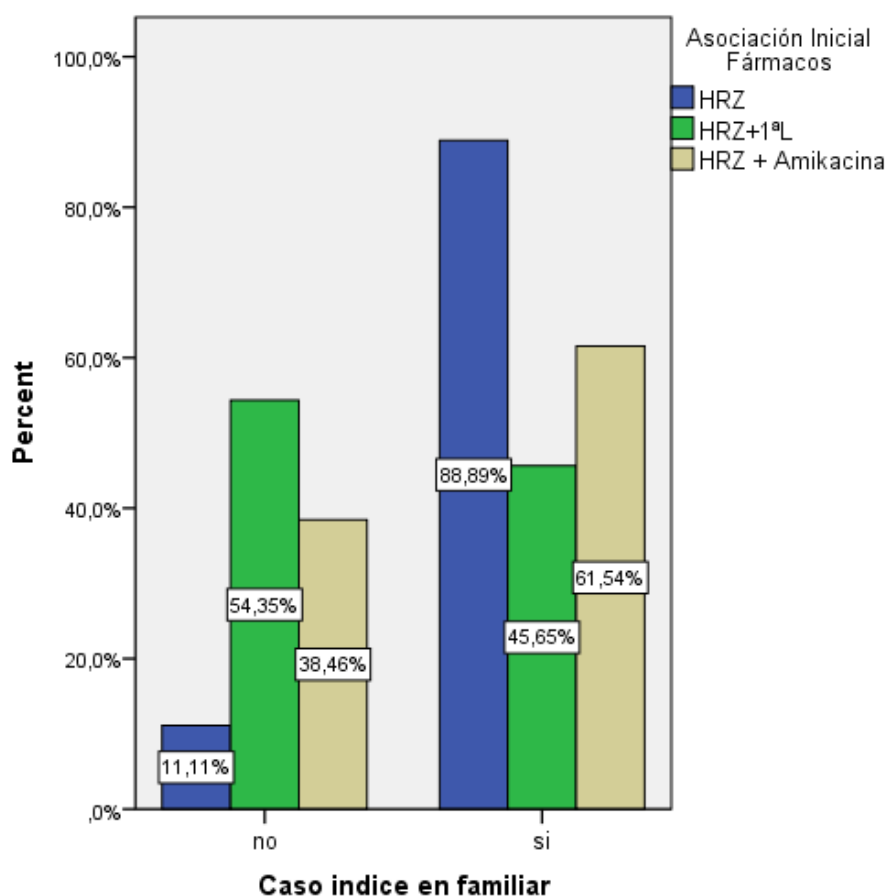


DISCUSIÓN

6.2.1.6 Caso índice en familiar de primer grado / línea inicial de fármacos antituberculosos:

El 88.9% de los casos tratados con la asociación de HRZ tenían un caso índice familiar previamente diagnosticado frente al 11% que no. En el resto de asociaciones de cuatro fármacos (HRZ+ A o HRZ+ 1º línea) el porcentaje de casos se distribuyó de manera heterogénea: en la asociación HRZ+ fármacos de 1º línea el 54% no tenían caso índice conocido frente al 45%, y en la asociación HRZ+ A el 38% no tenían caso índice frente al 61% que si ($p < 0.05$) (figura 23).

Figura 23: Relación entre caso índice y el tratamiento empírico inicial



Con respecto al resto de características demográficas – epidemiológicas no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

6.2.1.7 MOTIVO MODIFICACION TRATAMIENTO INICIAL:

6.2.1.7.1 Caso índice previamente conocido / Motivo modificación tratamiento inicial: Se puede observar que los casos donde el motivo de la suspensión del fármaco fue por el antibiograma de la cepa, el 74% presentaba un caso índice adulto previamente conocido frente al 26% que no lo presentaba. Sin embargo, cuando el motivo de la suspensión fue el fin de los 2 meses iniciales de tratamiento, los porcentajes se invierten, ya que el 87% no presentaban caso índice conocido frente al 13% que sí ($p < 0.0001$) (tabla 58).

Tabla 58: Relación entre presencia de caso índice y motivo de modificación terapéutica

		Caso índice previamente diag.		Total	Signif. (p)
		no	si		
Antibiograma cepa	Recuento	10	28	38	0.0001
	%	26,3%	73,7%	100,0%	
fin 2 meses	Recuento	13	2	15	
	%	86,7%	13,3%	100,0%	
Total	Recuento	23	30	53	
	%	43,4%	56,6%	100,0%	

6.2.1.7.2 Caso índice en familiar de primer grado / motivo modificación tratamiento inicial:

Se puede observar que los casos donde el motivo de la suspensión del fármaco fue por el antibiograma de la cepa, el 66% presentaba un caso índice adulto en el ámbito familiar; cuando el motivo fue el fin de los 2 meses de tratamiento de inducción, solo el 13% lo presentaban ($p < 0.0001$) (tabla 59).

Tabla 59: Relación entre caso índice familiar y modificación terapéutica

		Caso índice en familiar		Total	Signif. (p)
		no	si		
ATBgrama cepa	Recuento	13	25	38	0.001
	%	34,2%	65,8%	100,0%	
fin 2 meses	Recuento	13	2	15	
	%	86,7%	13,3%	100,0%	
Total	Recuento	26	27	53	
	%	49,1%	50,9%	100,0%	

Con respecto al **resto de características demográficas – epidemiológicas no se observaron diferencias estadísticamente significativas.**

6.2.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Tabla 60: Análisis y niveles de significación de variables clínicas

<u>(CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS)</u>	VARIABLES FACTOR			
	Procedencia de la cepa	Antibiograma de la cepa	Línea inicial de fármacos antituberculosos	Motivo modificación tratamiento inicial
Caso nuevo / tratado	NS	NS	0.019	NS
Tipo de forma clínica	0.046	0.88 (NS)	NS	NS
Presencia de complicaciones	0.029	NS	NS	NS
Tipo de complicaciones	NS	NS	NS	NS
Presencia de secuelas	0.032	NS	NS	NS
Tipo de secuelas	NS	NS	NS	NS

6.2.2.1 PROCEDENCIA DE LA CEPA:

6.2.2.1.1 Tipo de forma clínica / procedencia de la cepa:

A pesar de que la gran mayoría de las formas clínicas son pulmonares (77.9%) se observa una diferencia entre los grupos siendo el 57% formas pulmonares cuando la cepa se aísla en el paciente, frente al 92% y 85% cuando se aísla de caso índice adulto o no se aísla respectivamente ($p < 0.046$) (tabla 61)

Tabla 61: Relación entre forma clínica y procedencia de la cepa

		Forma Clínica					Total	Signif. (p)
		TBC pulmonar	TBC endo-bronquial	Meningitis TBC	TBC miliar/diseminada	TBC ganglionar		
paciente	Recuento	13	5	2	1	2	23	0.046
	%	56,5%	21,7%	8,7%	4,3%	8,7%	100,0%	
caso índice conocido	Recuento	23	2	0	0	0	25	
	%	92,0%	8,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
no aislada paciente /índice	Recuento	17	0	1	2	0	20	
	%	85,0%	,0%	5,0%	10,0%	,0%	100,0%	
Total	Recuento	53	7	3	3	2	68	
	%	77,9%	10,3%	4,4%	4,4%	2,9%	100,0%	

6.2.2.1.2 Presencia de complicaciones / procedencia de la cepa:
 A pesar de que solo un 18% del total de casos presentó complicaciones clínicas, puede observarse una diferencia entre los grupos: el 35% en los casos con cepa aislada en el paciente presentan complicaciones, frente a cuando la cepa se aísla en el caso índice adulto o no se aísla que es del 8% y 10% respectivamente ($p < 0.029$) (tabla 62).

Tabla 62: Relación entre complicaciones y procedencia de la cepa

		Complicaciones		Total	Signif. (p)
		no	si		
paciente	Recuento	15	8	23	0.029
	%	65,2%	34,8%	100,0%	
caso índice conocido	Recuento	23	2	25	
	%	92,0%	8,0%	100,0%	
no aislada paciente /índice	Recuento	18	2	20	
	%	90,0%	10,0%	100,0%	
Total	Recuento	56	12	68	
	%	82,4%	17,6%	100,0%	

6.2.2.1.3 Presencia de secuelas / procedencia de la cepa:
 A pesar de que solo un 12% del total de casos presentó algún tipo de secuela, se observa que hay una diferencia entre los grupos: el 26% de los casos con cepa aislada en el paciente presentan secuelas frente a cuando la cepa se aísla en el caso índice adulto o no se aísla que es del 4% y 5% respectivamente ($p < 0.032$) (tabla 63).

Tabla 63: Relación entre secuelas y procedencia de la cepa

		Secuelas		Total	Signif. (p)
		no	si		
paciente	Recuento	17	6	23	0.032
	%	73,9%	26,1%	100,0%	
caso índice conocido	Recuento	24	1	25	
	%	96,0%	4,0%	100,0%	
no aislada paciente /índice	Recuento	19	1	20	
	%	95,0%	5,0%	100,0%	
Total	Recuento	60	8	68	
	%	88,2%	11,8%	100,0%	

Con respecto al **resto de características clínicas no se observaron diferencias estadísticamente significativas.**

DISCUSIÓN

6.2.2.2 ANTIBIOGRAMA DE LA CEPA:

Con respecto a **características clínicas no se observaron diferencias estadísticamente significativas con ninguna de ellas.**

A pesar de no obtener resultado estadísticamente significativo, cabe citar, por cierta relevancia, la relación con **el tipo de forma clínica**, ya que se observa que, de las cepas aisladas con algún tipo de resistencia, todas se aislaron en pacientes con enfermedad pulmonar y endobronquial (tabla 64).

Tabla 64: Relación entre formas clínicas y resistencia en la cepa

		Forma Clínica de TBC					Total	Signif. (p)
		TBC pulmonar	TBC endobronquial	Meningitis TBC	TBC miliar/diseñada	TBC ganglionar		
Sensible 1ªL	Recuento	34	6	2	1	2	45	0.889
	%	75,6%	13,3%	4,4%	2,2%	4,4%	100,0%	
Resistente	Recuento	2	1	0	0	0	3	
	%	66,7%	33,3%	,0%	,0%	,0%	100,0%	
Total	Recuento	36	7	2	1	2	48	
	%	75,0%	14,6%	4,2%	2,1%	4,2%	100,0%	

6.2.2.3 LINEA INICIAL DE FARMACOS ANTITUBERCULOSOS

6.2.2.3.1 Caso nuevo o tratado / línea inicial de fármacos antituberculosos:

A pesar de que la gran mayoría del total de los casos son nuevos (96%), se observa una diferencia entre triple terapia con HRZ aislada y HRZ asociado a otro fármaco: el 78% los HRZ son casos nuevos frente al 98% en los casos de asociación HRZ+ 1ª línea y el 100% en los casos de asociación HRZ+ A ($p < 0.019$) (tabla 65).

Tabla 65: Relación entre antecedente de ET-ITL y tratamiento

		Tipo de caso		Total	Signif. (p)
		nuevo	tratado		
HRZ	Recuento	7	2	9	0.019
	%	77,8%	22,2%	100,0%	
HRZ+1ª L	Recuento	45	1	46	
	%	97,8%	2,2%	100,0%	
HRZ + Amikacina	Recuento	13	0	13	
	%	100,0%	,0%	100,0%	
Total	Recuento	65	3	68	
	%	95,6%	4,4%	100,0%	

Con respecto al resto de características clínicas no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

6.2.3 CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS

Tabla 66: Análisis y niveles de significación de variables diagnósticas

<u>(CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS)</u>	VARIABLES FACTOR			
	Procedencia de la cepa	Antibiograma de la cepa	Línea inicial de fármacos antituberculosos	Motivo modificación tratamiento inicial
Resultado de Mantoux	NS	NS	NS	NS
Medida del Mantoux	NS	NS	0.017	NS
Quantiferon	NS	NS	NS	NS
PCR a genoma MT	0.001	NS	NS	NS
Tinción Auramina	0.011	NS	NS	NS
Cultivo	0.0001	NS	NS	0.001
Tipo de muestra biológica estudiada	NS	0.81 (NS)	0.051	NS
Realización Rx tórax	0.035	NS	NS	NS
Patrón patológico de Rx tórax	0.046	NS	NS	NS
Realización TC tórax	NS	NS	NS	NS
Patrón patológico de TC tórax	NS	NS	NS	0.007
Estudio por FB	NS	NS	NS	NS
Realización de estudio de extensión	0.021	NS	NS	0.039
Tipo de pruebas complementarias	NS	NS	NS	NS
Estudio de familiares convivientes	0.0001	0.005	NS	0.002
Procedencia del a cepa aislada	No realizado	NS	NS	NS

DISCUSIÓN

6.2.3.1 PROCEDENCIA DE LA CEPA:

6.2.3.1.1 PCR a genoma MT / procedencia de la cepa

De las cepas aisladas en los pacientes, en el 57% los casos resulto positiva la PCR al genoma del MT. En todos los casos, tanto en los de caso índice adulto conocido como en los casos con cepa no aislada, el 100% obtuvo un resultado negativo en la prueba de detección del genoma ($p < 0.001$) (tabla 67).

Tabla 67: Relación entre procedencia cepa y resultado de PCR

		PCR genoma MT		Total	Signif. (p)
		negativo	positivo		
paciente	Recuento	6	8	14	0.001
	%	42,9%	57,1%	100,0%	
caso índice conocido	Recuento	4	0	4	
	%	100,0%	,0%	100,0%	
no aislada paciente /índice	Recuento	7	0	7	
	%	100,0%	,0%	100,0%	
Total	Recuento	17	8	25	
	%	68,0%	32,0%	100,0%	

6.2.3.1.2 Tinción Auramina / procedencia de la cepa:

En el grupo donde la cepa fue aislada en el paciente, el 78% presentaron la tinción Auramina negativa frente al 100% de los casos de los otros 2 subgrupos restantes (cepa aislada en el caso índice o cepa no aislada) ($p < 0.011$) (tabla 68).

Tabla 68: Relación entre procedencia cepa y resultado de Tinción Auramina

		Tinción Auramina		Total	Signif. (p)
		negativa	positiva		
paciente	Recuento	14	4	18	0.011
	%	77,8%	22,2%	100,0%	
caso índice conocido	Recuento	19	0	19	
	%	100,0%	,0%	100,0%	
no aislada paciente /índice	Recuento	19	0	19	
	%	100,0%	,0%	100,0%	
Total	Recuento	52	4	56	
	%	92,9%	7,1%	100,0%	

6.2.3.1.3 Cultivo / procedencia de la cepa:

En el grupo con casos índice previamente conocido, el 100% los casos presentaron el cultivo negativo y en el grupo de cepa aislada en el paciente el 100% de los cultivos fueron positivos ($p < 0.0001$). (tabla 69).

Tabla 69: Relación entre procedencia cepa y resultado del Cultivo

		Cultivo		Total	Signif. (p)
		negativo	positivo		
paciente	Recuento	0	23	23	0.0001
	%	,0%	100,0%	100,0%	
caso índice conocido	Recuento	20	0	20	
	%	100%	0,0%	100,0%	
no aislada paciente /índice	Recuento	19	0	19	
	%	100,0%	,0%	100,0%	
Total	Recuento	39	28	62	
	%	62,9%	37,1%	100,0%	

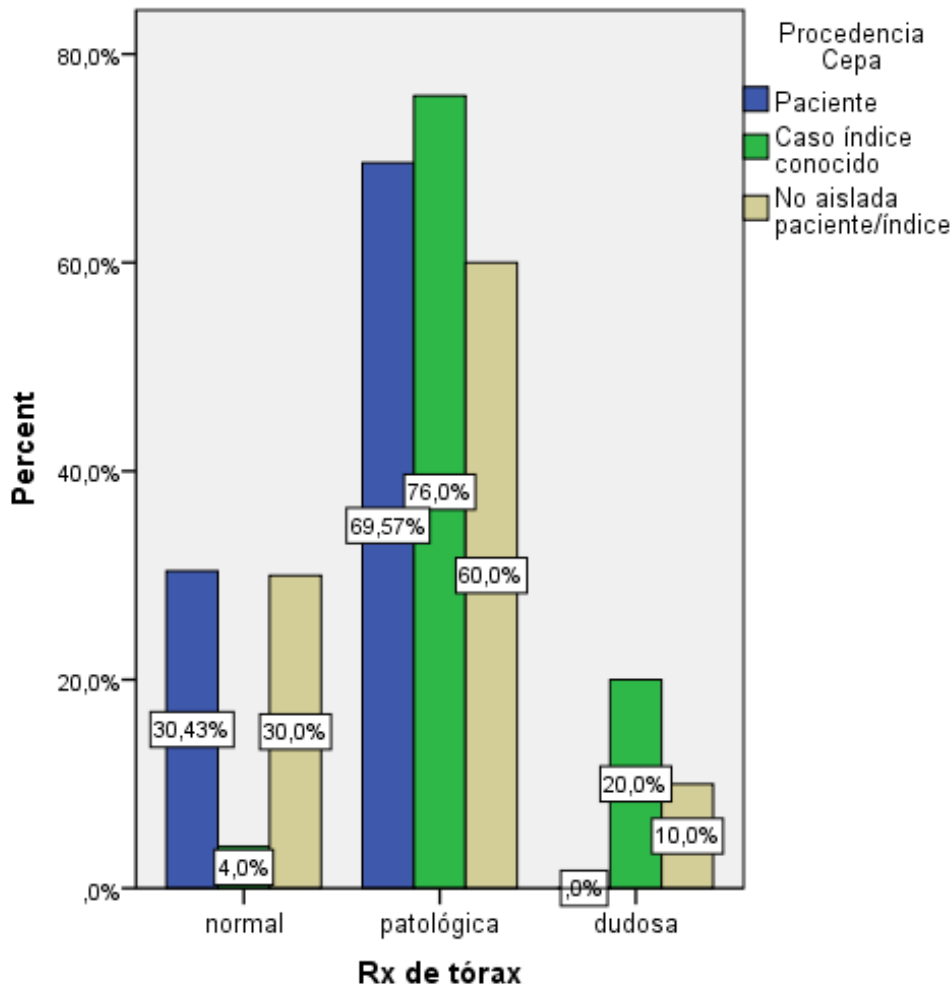
6.2.3.1.4 Realización de Rx tórax / procedencia de la cepa:

En el grupo donde la cepa provenía del caso índice adulto, la Rx de tórax resultó normal en un 4% de los casos, frente al 30% del resto de los otros 2 subgrupos (cepa aislada en el paciente o cepa no aislada) ($p < 0.035$). En cuanto a los resultados patológicos de las Rx, la distribución fue más homogénea entre los 3 grupos con un 70%, 76% y 60% respectivamente en función de si la cepa provenía del paciente, del caso índice o no fue aislada (tabla 70 y figura 24).

Tabla 70: Relación entre procedencia cepa y resultado de Rx de tórax

		Rx de tórax			Total	Signif. (p)
		Normal	Patológica	Dudosa		
paciente	Recuento	7	16	0	23	0.035
	%	30,4%	69,6%	,0%	100,0%	
caso índice conocido	Recuento	1	19	5	25	
	%	4,0%	76,0%	20,0%	100,0%	
no aislada paciente /índice	Recuento	6	12	2	20	
	%	30,0%	60,0%	10,0%	100,0%	
Total	Recuento	14	47	7	68	
	%	20,6%	69,1%	10,3%	100,0%	

Figura 24: Relación entre procedencia y resultado de Rx de tórax



6.2.3.1.5 Patrón patológico Rx tórax / procedencia de la cepa:

En el grupo donde la cepa se aisló en el paciente, el 62% de los casos presentaron un patrón neumónico en la Rx tórax, frente al grupo con caso índice conocido o el grupo sin cepa aislada, con un 42% y 16% respectivamente ($p < 0.024$). El patrón adenopático fue de porcentaje similar en el grupo con cepa del caso índice y en el grupo de cepa no aislada (47% y 58% respectivamente) y solo de un 12% en el grupo con cepa del paciente. Todas las Rx con patrón de cavitación se detectaron en el grupo de cepa del paciente (tabla 71).

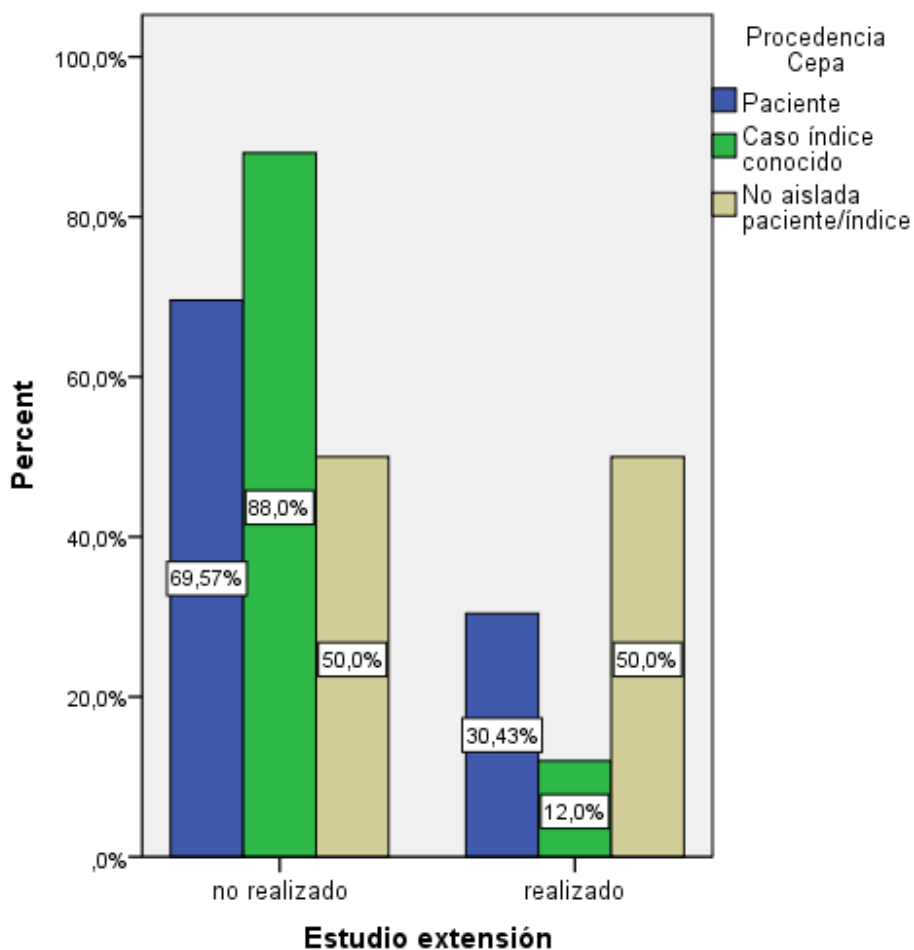
Tabla 71: Relación entre procedencia cepa y patrón Rx de tórax

		Patrón Rx tórax patológica				Total	Signif (p)
		Adenopática	Neumónica	Cavitada	Derrame pleural		
Paciente	Recuento	2	10	2	2	16	0.046
	%	12,5%	62,5%	12,5%	12,5%	100,0%	
caso índice conocido	Recuento	9	8	0	2	19	
	%	47,4%	42,1%	,0%	10,5%	100,0%	
no aislada paciente /índice	Recuento	7	2	0	3	12	
	%	58,3%	16,7%	,0%	25,0%	100,0%	
Total	Recuento	16	20	2	7	47	
	%	38,3%	42,6%	4,3%	14,9%	100,0%	

6.2.3.1.6 Realización estudio de extensión / procedencia de la cepa:

Se objetiva que el grupo donde la cepa se aisló en el caso índice adulto, fue en el que menos estudios de extensión se realizaron (88%), frente al grupo donde la cepa se aisló en el paciente (70%) o en el grupo sin cepa aislada (50%) (p <0,021) (figura 25).

Figura 25: Relación entre procedencia cepa y estudio de extensión



DISCUSIÓN

Se pudo observar que de los pacientes que tenían un estudio neurológico (TC y/o RM y/o ecografía craneal) en el 40% la cepa se aisló en el paciente, en otro 40% no fueron aisladas y un 20% provenían del caso índice adulto conocido.

Sin embargo, los pacientes que tenían realizado estudio abdominal (TC y/o ecografía abdominal) o estudio oftalmológico, la cepa se aisló en el paciente en un 29% y 33% respectivamente (tabla 72).

Tabla 72: Relación entre procedencia cepa y estudio de extensión

		Estudio extensión				Total
		Estudio neurológico	Estudio abdominal	Estudio oftalmológico	Estudio adenopatías	
paciente	Recuento	4	5	4	2	7
	%	40,0%	29,4%	33,3%	100,0%	
caso índice conocido	Recuento	2	2	3	0	3
	%	20,0%	11,8%	25,0%	,0%	
no aislada paciente /índice	Recuento	4	10	5	0	10
	%	40,0%	58,8%	41,7%	,0%	
Total	Recuento	10	17	12	2	20
	%					

6.2.3.1.7 Estudio de familiares convivientes / procedencia dela cepa:

A pesar de que más de la mitad del total de casos presentaban algún familiar con caso de enfermedad por TB en el estudio de convivientes, se observa una diferencia entre los grupos: siendo de hasta el 92% en el grupo con cepa aislada en el caso índice adulto, frente a cuando se aísla en el paciente o no se asila siendo del 54% y 16% respectivamente ($p < 0.0001$) (tabla 73).

Tabla 73: Relación entre procedencia cepa y cribado de familiares

		Estudio Convivientes			Total	Signif (p)
		negativo/normal	Familiar con ITL	Familiar con TBC		
paciente	Recuento	7	3	12	22	0.0001
	%	31,8%	13,6%	54,5%	100,0%	
caso índice conocido	Recuento	1	1	23	25	
	%	4,0%	4,0%	92,0%	100,0%	
no aislada paciente /índice	Recuento	10	6	3	19	
	%	52,6%	31,6%	15,8%	100,0%	
Total	Recuento	18	10	38	66	
	%	27,3%	15,2%	57,6%	100,0%	

Con respecto al resto de características diagnósticas no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

ANTIBIOGRAMA DE LA CEPA:

6.2.3.1.8 Estudio de familiares convivientes / antibiograma de la cepa:

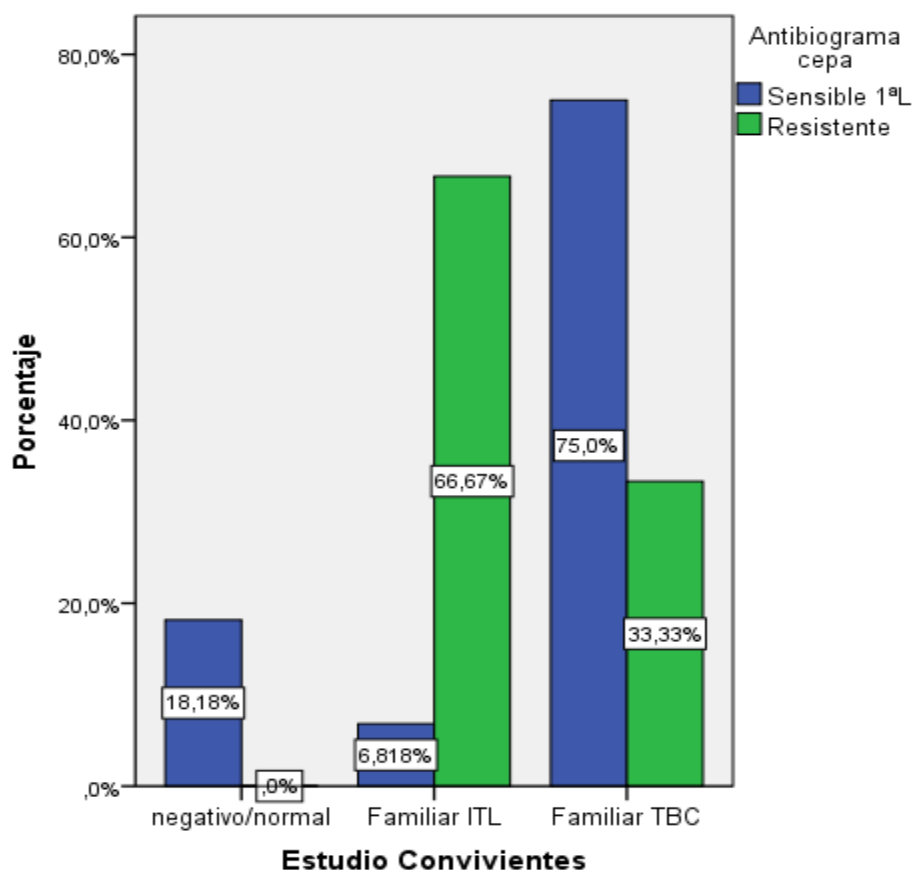
De las cepas sensibles, el 75% los pacientes presentan un caso de algún familiar con enfermedad TB en los convivientes frente a un 33% en el grupo de las cepas resistentes. En los pacientes de las cepas resistentes, el 67% los casos presentaban un caso de algún familiar con ITL, frente a un 7% en el grupo con cepas sensibles ($p < 0.005$) (tabla 74 y figura 26).

Tabla 74: Relación entre resistencias cepa y cribado familiares

		Estudio Convivientes			Total	Signif. (p)
		negativo/normal	Familiar con ITL	Familiar con TBC		
Sensible 1 ^a L	Recuento	8	3	33	44	0.005
	%	18,2%	6,8%	75,0%	100,0%	
Resistente	Recuento	0	2	1	3	
	%	,0%	66,7%	33,3%	100,0%	
Total	Recuento	8	5	34	47	
	%	17,0%	10,6%	72,3%	100,0%	

DISCUSIÓN

Figura 26: Relación entre resistencias cepa y cribado de familiares



Con respecto al resto de características diagnósticas no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

A pesar de no obtener resultado estadísticamente significativo, cabe citar por cierta relevancia, la relación con el tipo de muestra biológica estudiada, donde se observa que, de las cepas aisladas con algún tipo de resistencia, todas se aislaron en muestras de esputo y de jugo gástrico (tabla 75).

Tabla 75: Relación entre resistencias cepa y muestra estudiada

		Tipo muestra				Total	Signif. (p)
		esputo	jugo gástrico	esputo + jugo	otros		
Sensible 1ªL	Recuento	9	20	7	4	40	0.807
	%	22,5%	50,0%	17,5%	10,0%	100,0%	
Resistente	Recuento	1	1	1	0	3	
	%	33,3%	33,3%	33,3%	,0%	100,0%	
Total	Recuento	10	21	8	4	43	
	%	23,3%	48,8%	18,6%	9,3%	100,0%	

6.2.3.2 LINEA INICIAL DE FÁRMACOS ANTITUBERCULOSOS:

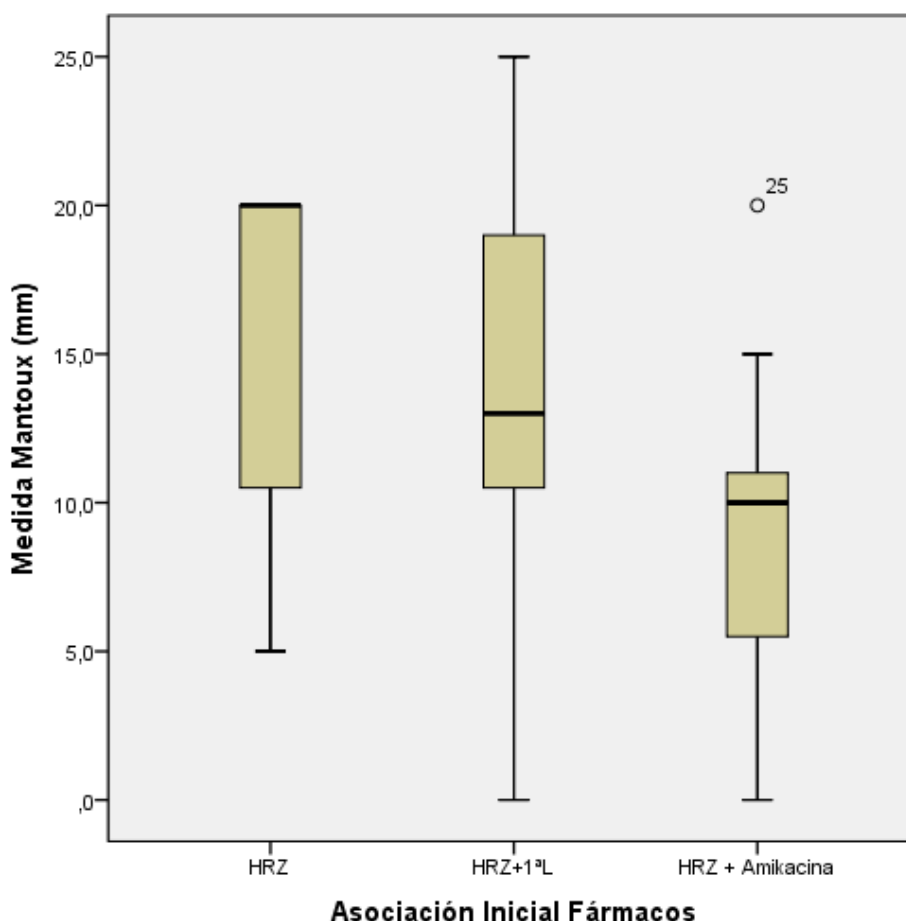
6.2.3.2.1 Medida del Mantoux / línea inicial de fármacos antituberculosos:

La media de la medida del Mantoux es distinta según la asociación de fármacos: menor media (8,9 mm) en el grupo HRZ+ A que el resto de los otros 2 grupos que son similares (15mm en HRZ y 14mm en HRZ+ 1ª línea respectivamente) ($p < 0.014$) (tabla 76 y figura 27).

Tabla 76: Relación entre tratamiento inicial y resultado del Mantoux

		Media	DS	P25	Median	P75	Signif. (p)
Medida Mantoux (mm)	HRZ	15,1	6,3	10,0	20,0	20,0	0.014
	HRZ+1ª Línea	14,4	5,3	10,0	13,0	20,0	
	HRZ + A	8,9	5,6	5,0	10,0	12,0	

Figura 27: Relación entre tratamiento inicial y resultado del Mantoux



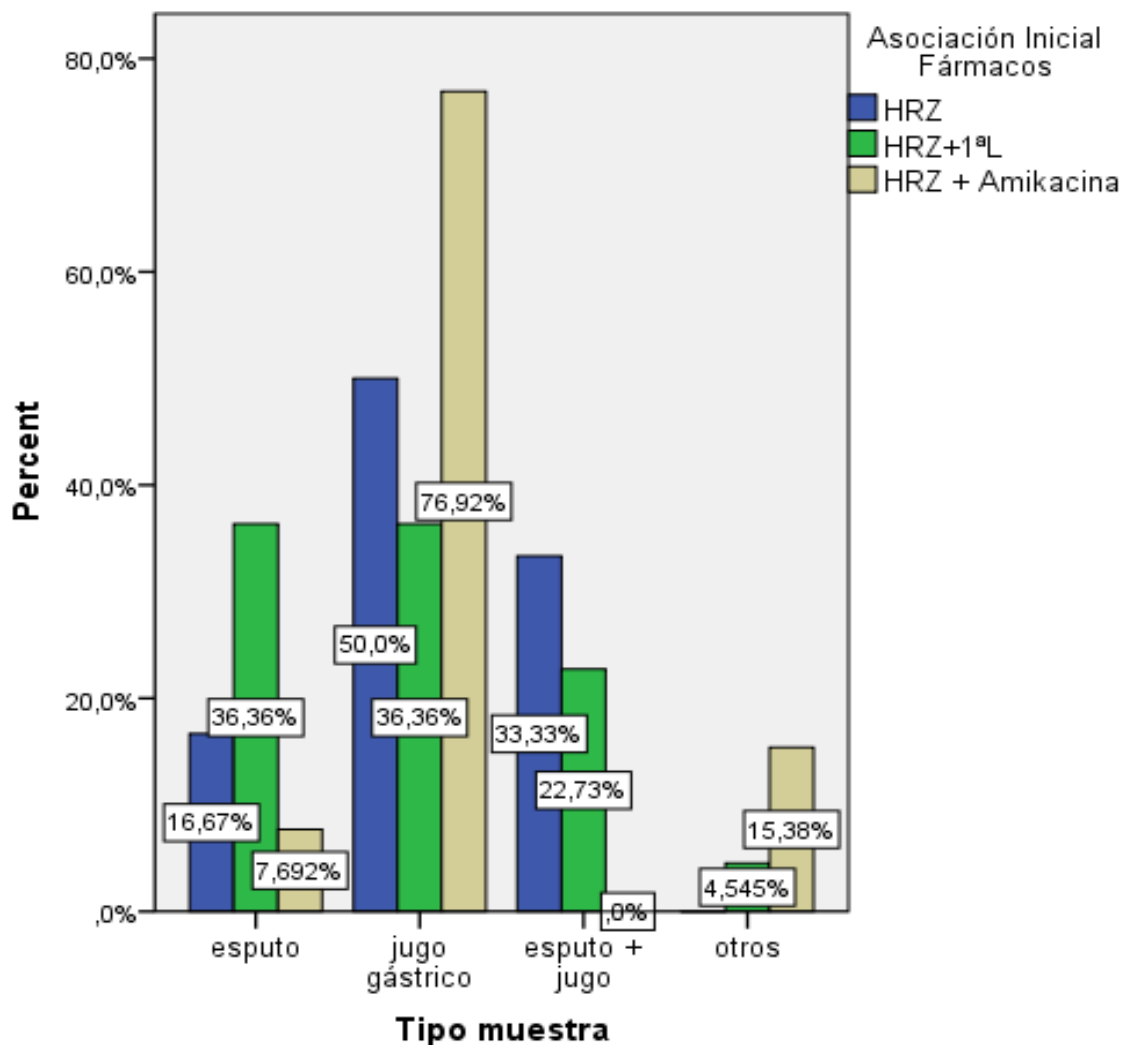
6.2.3.2.2 Tipo de muestra biológica estudiada / línea inicial de fármacos antituberculosos:

En la asociación de 3 fármacos HRZ, el mayor porcentaje de las muestras corresponde a jugo gástrico (50%), al igual que en la asociación HRZ+ A

DISCUSIÓN

(77%); mientras que en HRZ+ 1^o línea, el tipo de muestra queda dividido entre el jugo gástrico y el esputo, ambos con un 36% respectivamente. (($p < 0,051$) (figura 28).

Figura 28: Relación entre tratamiento inicial y muestra estudiada



Todos los casos de muestra de líquido pleural corresponden a la asociación HRZ+1^o línea, y en ningún caso a HRZ aislado o en asociación con A. De todas las muestras recogidas de LBA el 63% corresponden a casos con asociación HRZ+ 1^a línea y el 23% a HRZ+ A; mientras que del total de muestras de LCR el 60% corresponden a casos en tratamiento con HRZ+ A como HRZ+ 1^a línea y HRZ con un 20% respectivamente. (tabla 77).

Tabla 77: Relación entre tratamiento inicial y muestra estudiada

		Tipo de muestra(a)					Total
		Esputo	Jugo gástrico	LCR	LBA	Líquido pleural	
HRZ	Recuento %	3 10,0%	5 12,2%	1 20,0%	0 ,0%	0 ,0%	6
HRZ+1 ^a L	Recuento %	26 86,7%	26 63,4%	1 20,0%	5 62,5%	2 100,0%	42
HRZ + Amikacina	Recuento %	1 3,3%	10 24,4%	3 60,0%	3 37,5%	0 ,0%	13
Total	Recuento %	30 3,3%	41 24,4%	5 60,0%	8 37,5%	2 ,0%	61

Con respecto al resto de características diagnósticas no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

6.2.3.3 MOTIVO MODIFICACION TRATAMIENTO INICIAL:

6.2.3.3.1 Cultivo / Motivo modificación tratamiento inicial:

Se puede observar que los casos donde el motivo de la suspensión del fármaco fue por el antibiograma de la cepa, el 56% presentaba el cultivo positivo frente al 44% que no lo presentaba. Sin embargo, cuando el motivo de la suspensión fue el fin de los 2 meses iniciales de tratamiento, los porcentajes se invierten, ya que el 93% no presentaban cultivo positivo frente al 7% que sí ($p < 0.001$) (tabla 78).

Tabla 78: Relación entre resultado del cultivo y modificación terapéutica

		Cultivo		Total	Signif. (p)
		negativo	positivo		
Antibiograma cepa	Recuento	16	20	36	0,001
	%	44,4%	55,6%	100,0%	
fin 2 meses	Recuento	14	1	15	
	%	93,3%	6,7%	100,0%	
Total	Recuento	30	21	51	
	%	58,8%	41,2%	100,0%	

DISCUSIÓN

6.2.3.3.2 Patrón patológico TC tórax /motivo modificación tratamiento inicial:
En los casos donde el motivo de la suspensión del fármaco fue por el resultado del antibiograma de la cepa, los patrones de TC tórax más frecuentes fue el adenopático (42%) seguido del adenopático asociado a neumonía (37%). Sin embargo, cuando el motivo de la suspensión fue el fin de los 2 meses iniciales de la fase de inducción, el patrón más predominante fue la presencia de adenopatías calcificadas en el 67% los casos ($p < 0.007$) (tabla 79).

Tabla 79: Relación entre patrón TC de tórax y modificación terapéutica

		Patrón Tc Tórax patológico							Total	Signif (p)
		Infiltrado perihiliar	Adenopática	Neumónica	Neumónica con derrame	Adenopatias calcificadas	Adenopática +neumónica	Miliar		
ATBgrama cepa	Recuent.	1	8	1	1	1	7	0	19	0.007
	%	5,3%	42,1%	5,3%	5,3%	5,3%	36,8%	,0%	100,0%	
fin 2 meses	Recuent.	1	0	0	0	6	1	1	9	
	%	11,1%	,0%	,0%	,0%	66,7%	11,1%	11,1%	100,0%	
Total	Recuent.	2	8	1	1	7	8	1	28	
	%	7,1%	28,6%	3,6%	3,6%	25,0%	28,6%	3,6%	100,0%	

6.2.3.3.3 Realización estudio de extensión / motivo modificación tratamiento inicial:
Se puede observar que los casos donde el motivo de la suspensión del fármaco fue por el antibiograma de la cepa, en el 79% no se realizó estudio de extensión frente al 21% donde sí se realizó, Sin embargo, cuando el motivo de la suspensión fue el fin de los 2 meses iniciales de tratamiento, en más de la mitad de los casos si se realizó estudio de extensión (53% si realizado frente a 47% no realizado) ($p < 0.021$) (figura 29).

Se pudo observar que en el subgrupo donde el motivo de suspensión fue el fin de los 2 meses iniciales de tratamiento, el tipo de estudio de extensión más frecuentemente realizado fue el estudio abdominal (TC y/o ecografía abdominal), más del doble en porcentaje que el estudio craneal y oftalmológico. Sin embargo, en el grupo donde el motivo fue el ATBgrama, el porcentaje se distribuye más homogéneamente entre el resto de pruebas para estudio abdominal, neurológico y oftalmológico (tabla 80).

Figura 29: Relación entre estudio de extensión y modificación terapéutica

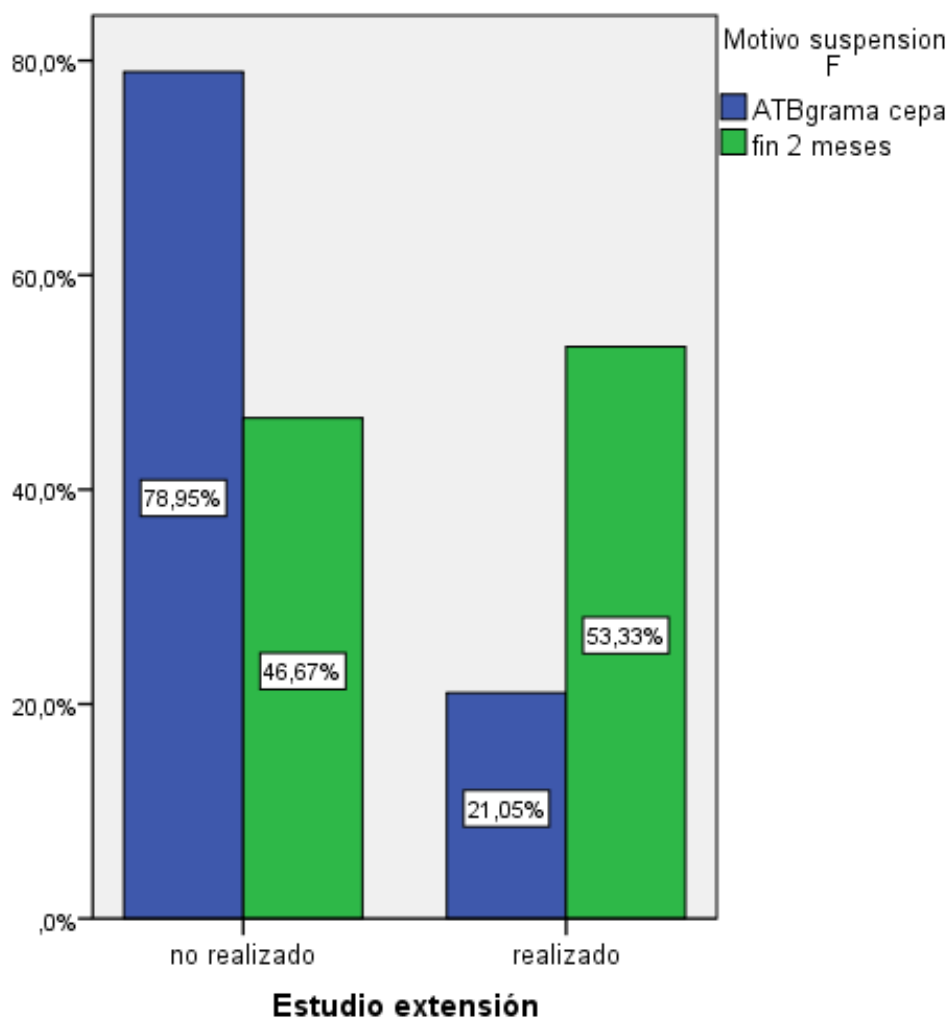


Tabla 80: Relación entre estudio de extensión y modificación terapéutica

		Estudio extensión				Total
		TC-RM-Eco craneal	TC-Eco abdominal	fondo de ojo	eco partes blandas	
Antibiograma cepa	Recuento	5	6	6	1	8
	%	62,5%	75,0%	75,0%	12,5%	
fin 2 meses	Recuento	3	7	4	1	8
	%	37,5%	87,5%	50,0%	12,5%	
Total	Recuento	8	13	10	2	16
	%	37,5%	53,8%	40,0%	50,0%	

DISCUSIÓN

6.2.3.3.4 Estudio de familiares convivientes / motivo modificación tratamiento inicial: Se puede observar que los casos donde el motivo de la suspensión del fármaco fue por el ATBgrama de la cepa, el 70% presentaba algún familiar con enfermedad por TB en el estudio de los convivientes frente al 19% donde el estudio fue normal. Sin embargo, cuando el motivo de la suspensión fue el fin de los 2 meses iniciales del tratamiento, solo un 20% presentaba algún familiar con enfermedad por TB en el estudio de los convivientes frente al 47% donde el estudio fue normal ($p < 0.004$) (tabla 85).

Tabla 81: Tabla 85: Relación entre cribado convivientes y modificación terapéutica

		Estudio Convivientes			Total	Signif. (p)
		negativo/normal	Familiar con ITL	Familiar con TBC		
ATBgrama cepa	Recuento	7	4	26	37	0.004
	%	18,9%	10,8%	70,3%	100,0%	
fin 2 meses	Recuento	7	5	3	15	
	%	46,7%	33,3%	20,0%	100,0%	
Total	Recuento	14	9	29	52	
	%	26,9%	17,3%	55,8%	100,0%	

Con respecto al **resto de características diagnósticas no se observaron diferencias estadísticamente significativas.**

6.2.4 CARACTERÍSTICAS TERAPÉUTICAS

Tabla 82: Análisis y niveles de significación de variables terapéuticas

<u>(CARACTERÍSTICAS TERAPÉUTICAS)</u>	VARIABLES FACTOR			
	Procedencia de la cepa	Antibiograma de la cepa	Línea inicial de fármacos antituberculosos	Motivo modificación tratamiento inicial
Patrón de antibiograma de la cepa	0.88 (NS)	No realizado	NS	NS
Línea inicial de fármacos antituberculosos	NS	NS	No realizado	0.77 (NS)
Fármaco suspendido puntualmente		NS	NS	NS
Fármaco suspendido definitivamente	NS	0.0001	NS	NS
Motivo modificación tratamiento	0.0001	NS	NS	No realizado
Tto corticoideo coadyuvante	0.047	NS	NS	NS
Duración tratamiento	NS	0.039	NS	NS
Cumplimiento terapéutico	NS	NS	NS	NS
Evolución radiológica	NS	NS	NS	NS
Presencia de toxicidad	NS	NS	0.069 (NS)	NS
Ototoxicidad	NS	NS	NS	NS
Afectación óptica	NS	NS	NS	NS
Elevación GOT	NS	NS	NS	NS
Elevación GPT	NS	NS	0.046	NS
Elevación ácido úrico	NS	NS	NS	NS
Descenso hemoglobina	NS	NS	NS	NS
Descenso neutrófilos	NS	NS	NS	NS
Descenso plaquetas	NS	NS	NS	NS

DISCUSIÓN

6.2.4.1 PROCEDENCIA DE LA CEPA:

6.2.4.1.1 Motivo modificación tratamiento / procedencia de la cepa:

En el grupo de cepa procedente del caso índice, así como procedente del paciente, el motivo de suspensión en el 100% y 95% los casos respectivamente fue el ATBgrama de la cepa, frente al grupo con cepa no aislada donde en el 100% el motivo fue el fin de los 2 meses iniciales de tratamiento (tabla 83).

Tabla 83: Relación entre modificación terapéutica y procedencia cepa

		Motivo suspensión F		Total	Signif (p)
		ATBgrama cepa	fin 2 meses		
paciente	Recuento	20	1	21	0.001
	%	95,2%	4,8%	100,0%	
caso índice conocido	Recuento	18	0	18	
	%	100,0%	,0%	100,0%	
no aislada paciente /índice	Recuento	0	14	14	
	%	,0%	100,0%	100,0%	
Total	Recuento	38	15	53	
	%	71,7%	28,3%	100,0%	

6.2.4.1.2 Tratamiento corticoideo coadyuvante / procedencia de la cepa:

A pesar de que solo un 22% del total de casos presentó asociación con tratamiento corticoideo coadyuvante, pudo observarse una diferencia entre los grupos; siendo del 39% en el grupo con cepa aislada en el paciente, frente a cuando la cepa fue aislada en el caso índice adulto o no se aisló que fue del 16% y 10% respectivamente (tabla 84).

Tabla 84: Relación entre tratamiento corticoideo y procedencia cepa

		Coadyuvante corticoideo		Total	Signif (p)
		no	si		
paciente	Recuento	14	9	23	0.047
	%	60,9%	39,1%	100,0%	
caso índice conocido	Recuento	21	4	25	
	%	84,0%	16,0%	100,0%	
no aislada paciente /índice	Recuento	18	2	20	
	%	90,0%	10,0%	100,0%	
Total	Recuento	53	15	68	
	%	77,9%	22,1%	100,0%	

Con respecto al **resto de características terapéuticas no se observaron diferencias estadísticamente significativas.**

A pesar de no obtener resultado estadísticamente significativo, cabe citar por cierta relevancia la relación con el **patrón de sensibilidad de la cepa** al observarse que, del total de las 3 cepas aisladas con algún tipo de resistencia, 2 fueron aisladas en el paciente pediátrico (tabla 85).

Tabla 85: Relación entre resistencias en las cepas y su procedencia

		Patrón sensibilidad Cepa			Total	Signif. (p)
		Sensible a F de 1ª línea	Resistente a H	Resistente a H+S		
paciente	Recuento	21	1	1	23	0.88
	%	91,3%	4,3%	4,3%	100,0%	
caso índice conocido	Recuento	23	0	1	24	
	%	95,8%	,0%	4,2%	100,0%	
no aislada paciente /índice	Recuento	1	0	0	1	
	%	100,0%	,0%	,0%	100,0%	
Total	Recuento	45	1	2	48	
	%	93,8%	2,1%	4,2%	100,0%	

6.2.4.2 ANTIBIOGRAMA DE LA CEPA:

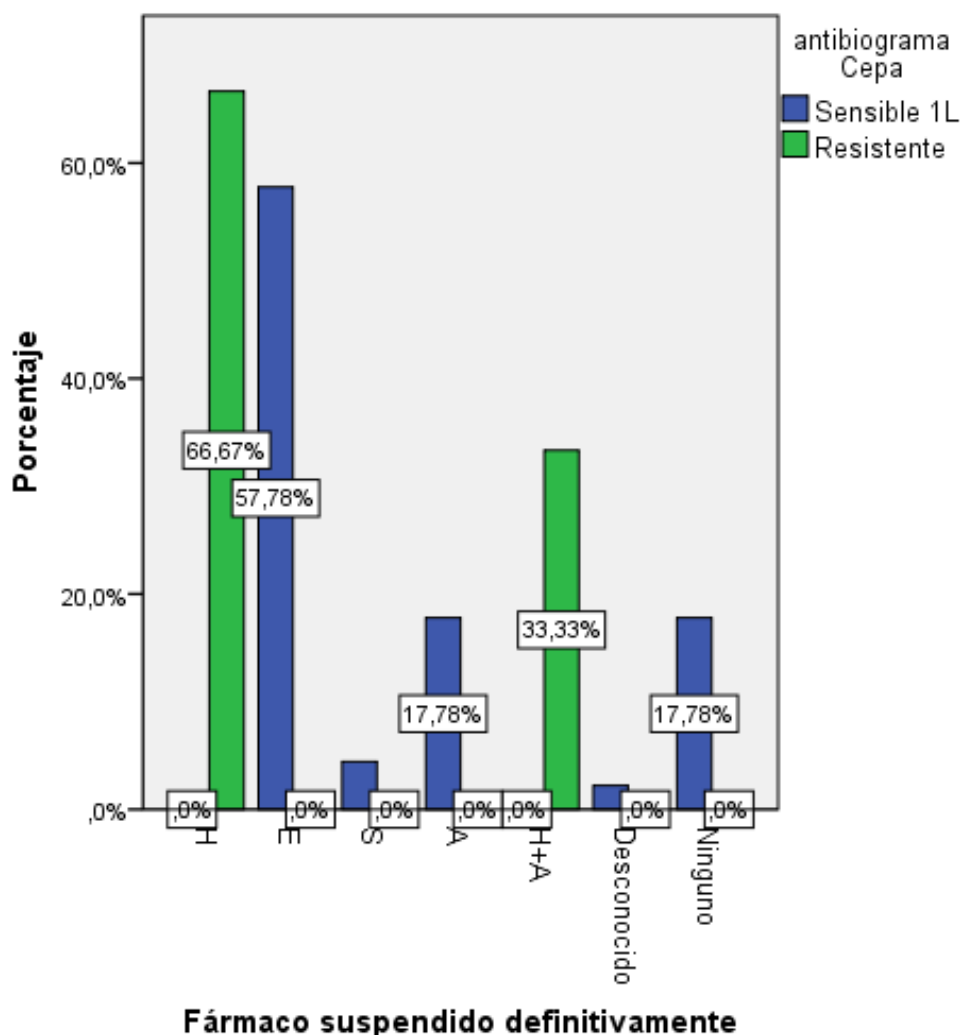
6.2.4.2.1 Fármaco suspendido definitivamente/ antibiograma de la cepa:

Se observa que de las cepas sensibles el fármaco suspendido en el 58% de los casos fue E; mientras que del grupo de las cepas resistentes en el 66% los casos el fármaco suspendido fue H ($p < 0.0001$) (tabla 86 y figura 30).

Tabla 86: Relación entre resistencias en cepas y fármaco suspendido

		Fármaco suspendido definitivamente							Total	Signif. (p)
		H	E	S	A	H + A	Desconocido	ninguno		
Sensible 1ªL	Recuento	0	26	2	8	0	1	8	45	0.0001
	%	,0%	57,8%	4,4%	17,8%	,0%	2,2%	17,8%	100,0%	
Resistente	Recuento	2	0	0	0	1	0	0	3	
	%	66,7%	,0%	,0%	,0%	33,3%	,0%	,0%	100,0%	
Total	Recuento	2	26	2	8	1	1	8	48	
	%	4,2%	54,2%	4,2%	16,7%	2,1%	2,1%	16,7%	100,0%	

Figura 30: Relación entre resistencias en cepas y fármaco suspendido



6.2.4.2.2 Duración del tratamiento / antibiograma de la cepa:

En cuanto a la duración del tratamiento, se observó que el tiempo medio del mismo fue ligeramente superior en el grupo de cepas sensibles (media 6,22 meses) que en el de las resistentes (media 6 meses) ($p < 0.039$) (tabla 87).

Tabla 87: Relación entre resistencias en cepa y duración tratamiento

Duración Tto (meses)	Media	DS	P25	Median	P75	Signif. (p)
Antibiograma Cepa Sensible 1ªL	6,22	1,94	6,00	6,00	6,00	0.039
Resistente	6,00	,00	6,00	6,00	6,00	

Con respecto al resto de características terapéuticas no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

6.2.4.3 LINEA INICIAL DE FARMACOS ANTITUBERCULOSOS:

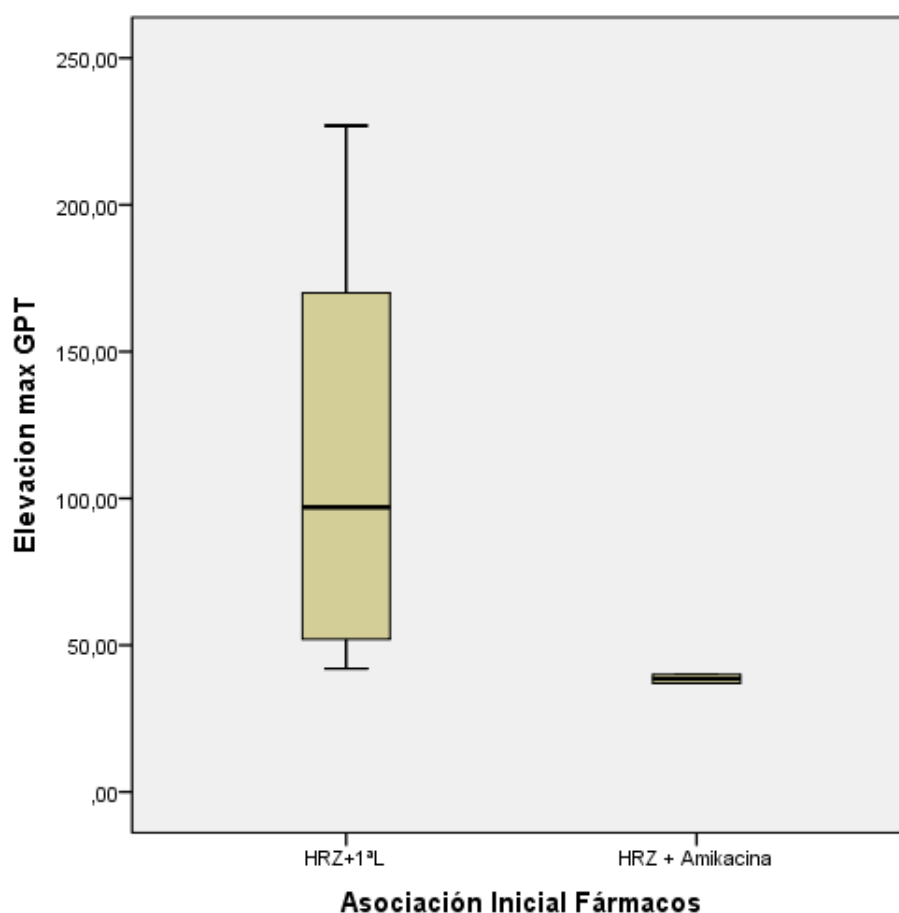
6.2.4.3.1 Elevación GPT / línea inicial de fármacos antituberculosos:

La diferencia en cuanto a los niveles de elevación máxima de los valores de la transaminasa GPT se observó entre el grupo de asociación de HRZ + 1ª línea frente a HRZ + A, con una media de 111.2 mg/dl con DS 71 frente a media de 38.5 mg/dl con DS 2 respectivamente ($p < 0.046$). El 50% central de los valores (entre p25 y p50) en el grupo de HRZ + 1ª línea se encuentra entre 52 – 170 mg/dl; mientras que en el grupo de HRZ + A dichos valores se encuentran en un intervalo más bajo (entre 37 – 40 mg/dl) (tabla 86 y figura 31).

Tabla 88: Relación entre tratamiento e hipertransaminasemia

Elevación Max GPT	Media	DS	P25	Median	P75	Signif. (p)
HRZ
HRZ+1ª L	114,17	71,47	52,00	97,00	170,00	0.046
HRZ + Amikacina	38,50	2,12	37,00	38,50	40,00	

Figura 31: Relación entre tratamiento e hipertransaminasemia



DISCUSIÓN

Con respecto al **resto de características terapéuticas no se observaron diferencias estadísticamente significativas.**

A pesar de no obtener resultado estadísticamente significativo, cabe citar por cierta relevancia la relación con la **toxicidad terapéutica** ya que se observa que del total de pacientes que fueron tratados con HRZ + 1ª línea hasta el 48% presentó algún tipo de toxicidad terapéutica y de un 39% en los tratados con HRZ + A; sin embargo, fue del 11% en los tratados solo con 3 fármacos HRZ (tabla 89).

Tabla 89: Relación entre tratamiento y toxicidad oftalmológica

		Toxicidad terapéutica		Total	Signif. (p)
		no	si		
HRZ	Recuento	8	1	9	0.069
	%	88,9%	11,1%	100,0%	
HRZ+1ª L	Recuento	22	24	46	
	%	47,8%	52,2%	100,0%	
HRZ + Amikacina	Recuento	8	5	13	
	%	38,5%	100,0%	100,0%	
Total	Recuento	38	31	68	
	%	55,9%	44,1%	100,0%	

6.2.4.4 ANTIBIOGRAMA DE LA CEPA:

Con respecto a **características clínicas no se observaron diferencias estadísticamente significativas con ninguna de ellas.**

A pesar de no obtener resultado estadísticamente significativo, cabe citar por cierta relevancia la relación con:

- **Línea inicial de fármacos antituberculosos:** se observa que en el grupo cuyo motivo de suspensión fue el ATBgrama de la cepa la asociación inicial de fármacos fue HRZ + 1ª línea en un 74% y 24% HRZ + A; mientras que cuando el motivo de suspensión fue el fin de los 2 meses iniciales del tratamiento, los porcentajes de las asociaciones de fármacos varían levemente, siendo 80% HRZ + 1ª línea y 20% HRZ + A (tabla 90).

Tabla 90: Relación entre resistencias en cepa y tratamiento empírico

		Asociación inicial F			Total	Signif. (p)
		HRZ + E	HRZ + S	HRZ + A		
ATBgrama cepa fin 2 meses	Recuento	28	1	9	38	0.77
	%	73,7%	2,6%	23,7%	100,0%	
Total	Recuento	12	0	3	15	
	%	80,0%	,0%	20,0%	100,0%	
	Recuento	40	1	12	53	
	%	75,5%	1,9%	22,6%	100,0%	

6.2.5 OTRAS RELACIONES SIGNIFICATIVAS ENTRE VARIABLES

Tabla 91: Otras relaciones significativas entre las variables

<u>(OTRAS RELACIONES ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS)</u>	VARIABLES FACTOR					Patrones radiológicos (Rx y TC tórax)
	Tipo de forma clínica (pulmonares vs extrapulmonares)	Tipo de muestra biológica	Presencia de complicaciones	Antibiograma de la cepa	Procedencia de la cepa	
Edad (≤ 3 años vs > 3 años)	0.006	0.001	0.064	NS	0.003	0.009 / 0.042
Tratamiento corticoideo coadyuvante	0.0001	NS	0.0001	NS	NS	NS
Procedencia española	NS	NS	NS	0.028	NS	NS
Cultivo	NS	0.037	NS	NS	NS	NS
Presencia complicaciones	0.001	NS	NS	NS	NS	NS

6.2.5.1 TIPO DE FORMA CLINICA:

6.2.5.1.1 Edad / Tipo de forma clínica:

Si se agrupan la edad de los casos en 3 periodos, menores o iguales a 3 años y mayores a 3 años, y lo relacionamos con el tipo de forma clínica de enfermedad tuberculosa (considerando pulmonares frente a extrapulmonares,)

DISCUSIÓN

se puede objetivar que en el grupo de mayores de 3 años las formas más frecuentes son las pulmonares (90%) frente a las extrapulmonares (10%); mientras que en el subgrupo de menores/iguales de 3 años de edad la distribución es más homogénea (62% pulmonares frente a 38% extrapulmonares) ($p < 0.006$) (tabla 92).

Tabla 92: Relación entre edad y forma clínica

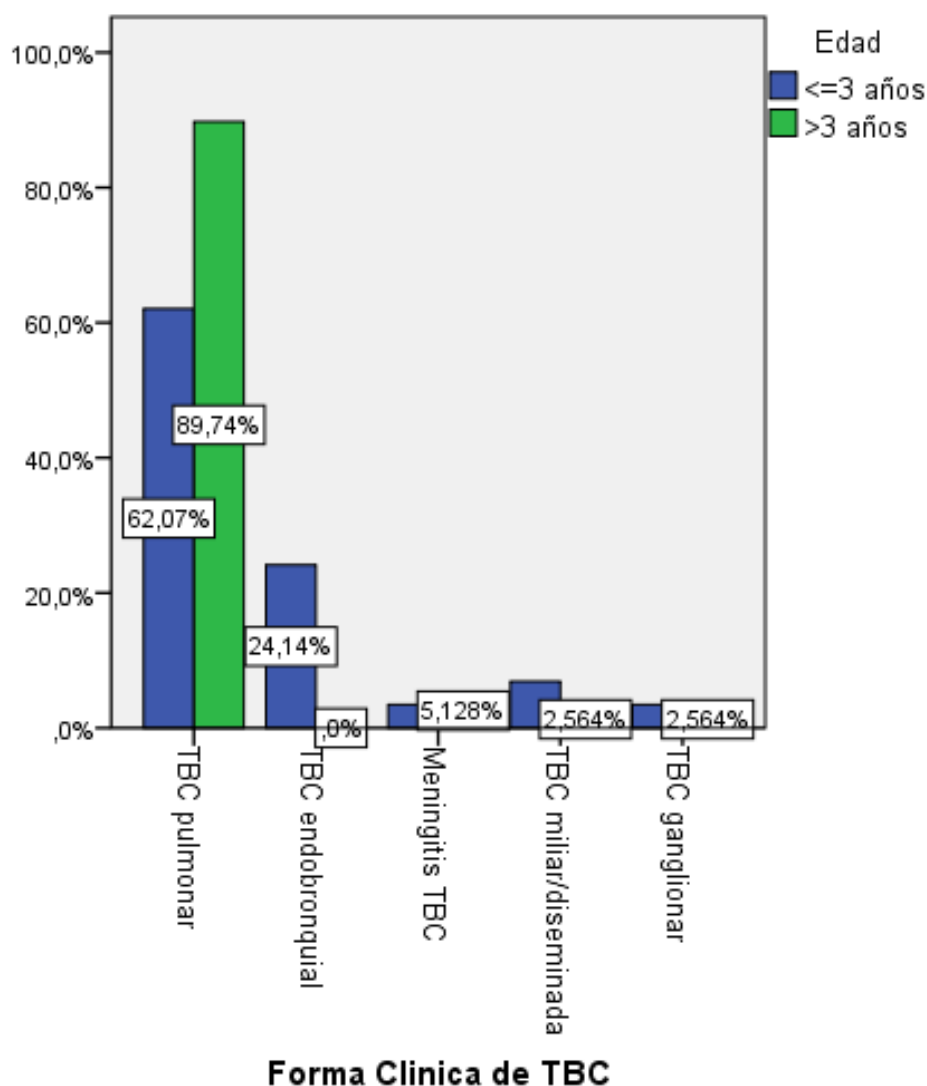
			Forma clínica de TBC		Total	Signif. (p)
			Pulmonar	Extra-pulmonar		
Edad	<=3 años	Recuento	18	11	29	0.006
		% Edad	62,1%	37,9%	100,0%	
>3 años	Recuento	35	4	39		
	% Edad	89,7%	10,3%	100,0%		
Total	Recuento	53	15	68		
	% Edad	77,9%	22,1%	100,0%		

De manera más desglosada, atendiendo al tipo de afectación extrapulmonar, se puede objetivar que en el grupo de menores/iguales a 3 años las formas extrapulmonares más frecuentes son la endobronquial (24%) y la miliar/diseminada (7%); mientras que en el grupo de edad de mayores a 3 años no hubo ningún caso de afectación endobronquial y la afectación más frecuente fue la meníngea (5%) ($p < 0.018$) (tabla 93 y figura 32).

Tabla 93: Relación entre edad y forma extrapulmonar

			Forma Clínica de TBC					Total	Signif (p)
			TBC pulmonar	TBC endobronquial	Meningitis TBC	TBC miliar/diseminada	TBC ganglionar		
Edad	<=3 años	Recuento	18	7	1	2	1	29	0.018
		% Edad	62,1%	24,1%	3,4%	6,9%	3,4%	100,0%	
>3 años	Recuento	35	0	2	1	1	39		
	% Edad	89,7%	,0%	5,1%	2,6%	2,6%	100,0%		
Total	Recuento	53	7	3	3	2	68		
	% Edad	77,9%	10,3%	4,4%	4,4%	2,9%	100,0%		

Figura 32: Relación entre edad y tipo de forma extrapulmonar



6.2.5.1.2 Tto corticoideo coadyuvante / Tipo de forma clínica:

Se observa que del total de casos que precisaron tratamiento corticoideo coadyuvante, 2/3 de los casos (el 66%) correspondieron a formas extrapulmonares de la enfermedad y solo el 33% a formas pulmonares ($p < 0.0001$) (figura 33).

De manera más desglosada, atendiendo al tipo de afectación extrapulmonar, se puede objetivar que en el grupo de pacientes que preciso tratamiento corticoideo el 40% correspondieron a formas endobronquiales, el 20% a meningitis y el 7% a afectación miliar/diseminada ($p < 0.0001$) (tabla 94).

DISCUSIÓN

Figura 33: Relación entre forma clínica y tratamiento corticoideo

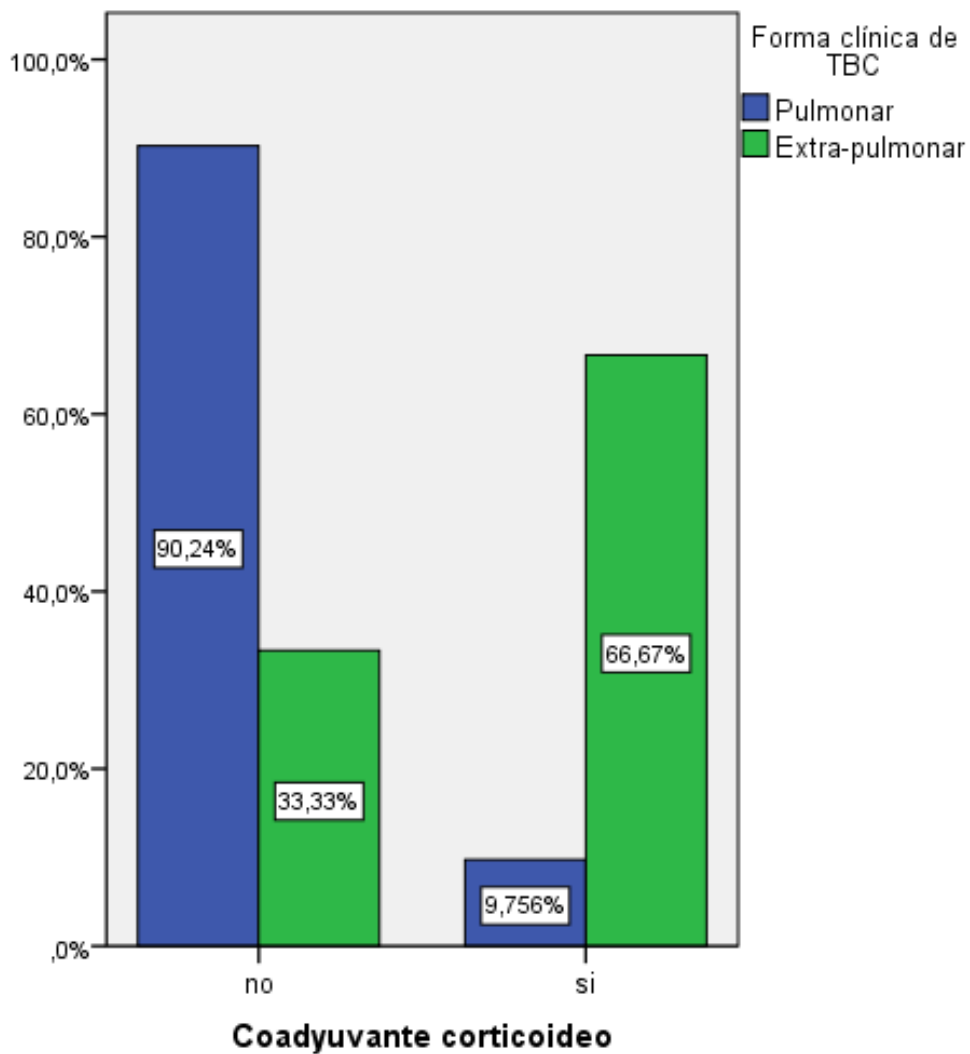


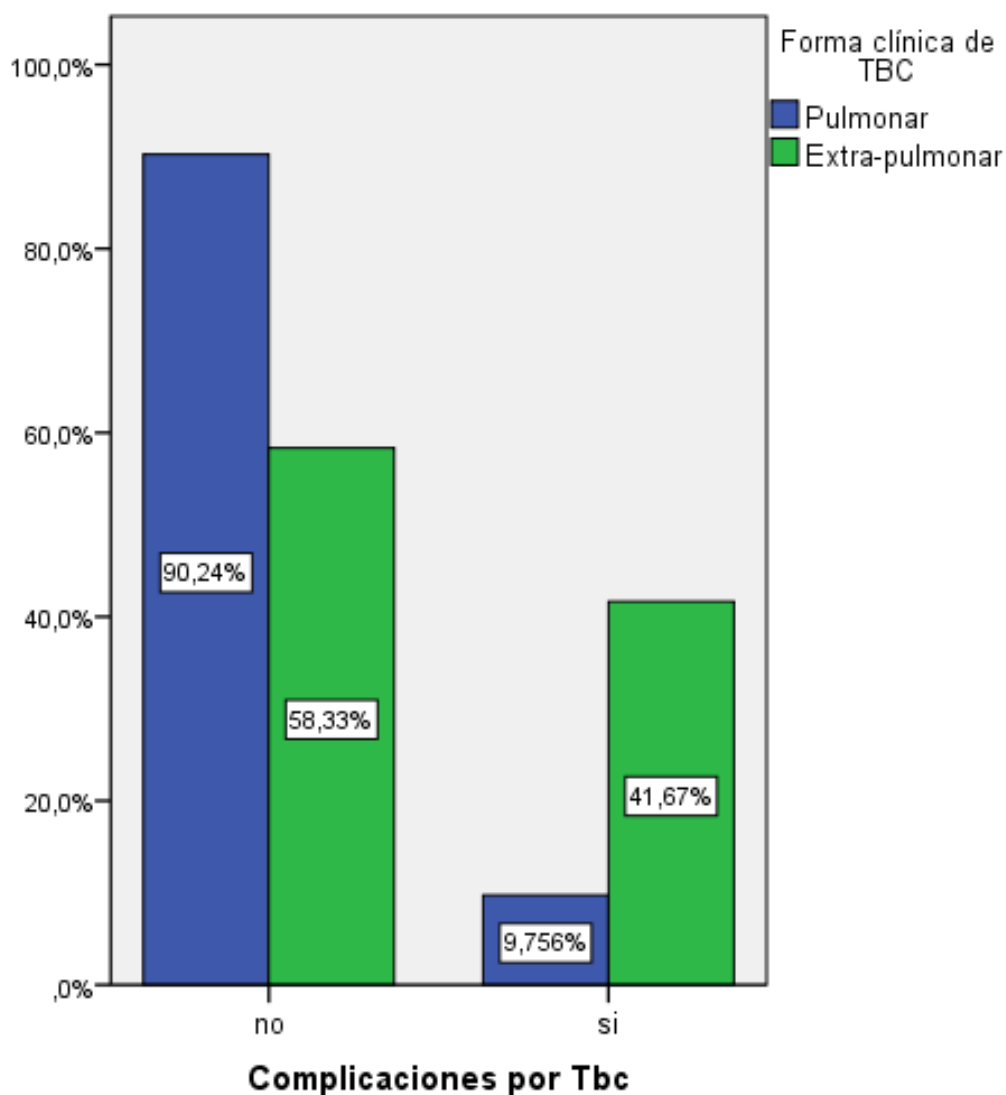
Tabla 94: Relación entre enfermedad extrapulmonar y tratamiento corticoideo

		Forma Clínica de TB					Total	Signif. (p)
		TB pulmonar	TB endo-bronquial	Meningitis TB	TB miliar/ diseminada	TB ganglionar		
Coadyuvante corticoideo	no	Recuento	48	1	0	2	2	0.0001
		% Coadyuvante corticoideo	90,6%	1,9%	,0%	3,8%	3,8%	
si	Recuento	5	6	3	1	0	15	
		% Coadyuvante corticoideo	33,3%	40,0%	20,0%	6,7%	,0%	
Total	Recuento	53	7	3	3	2	68	
		% Coadyuvante corticoideo	77,9%	10,3%	4,4%	4,4%	2,9%	

6.2.5.1.3 Presencia de complicaciones / Tipo de forma clínica:

En cuanto al desarrollo, o no, de complicaciones y su relación con la forma clínica de enfermedad, se objetiva un predominio de presencia de complicaciones en las formas extrapulmonares (41,7%) que en las pulmonares (9,7%) ($p < 0.0028$) (figura 34).

Figura 34: Relación entre forma clínica y desarrollo de complicaciones



De manera más desglosada, atendiendo ahora al tipo de afectación extrapulmonar, se puede objetivar que la presencia de complicaciones fue más frecuente en los casos con afectación meníngea (25%) así como ganglionar (17%) ($p < 0.0001$) (tabla 95).

DISCUSIÓN

Tabla 95: Relación entre enfermedad extrapulmonar y complicaciones

			Forma Clínica de TBC					Total	Signif. (p)
			TBC pulmonar	TBC endobronquial	Meningitis TBC	TBC miliar/diseminada	TBC ganglionar		
Presencia de complicaciones	no	Recuento	48	6	0	2	0	56	0.0001
		% Complicaciones por Tbc	85,7%	10,7%	,0%	3,6%	,0%	100,0%	
si	Recuento	5	1	3	1	2	12		
	% Complicaciones por Tbc	41,7%	8,3%	25,0%	8,3%	16,7%	100,0%		
Total	Recuento	53	7	3	3	2	68		
	% Complicaciones por Tbc	77,9%	10,3%	4,4%	4,4%	2,9%	100,0%		

Con respecto al resto de características estudiadas no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

6.2.5.2 TIPO DE MUESTRA BIOLÓGICA ESTUDIADA:

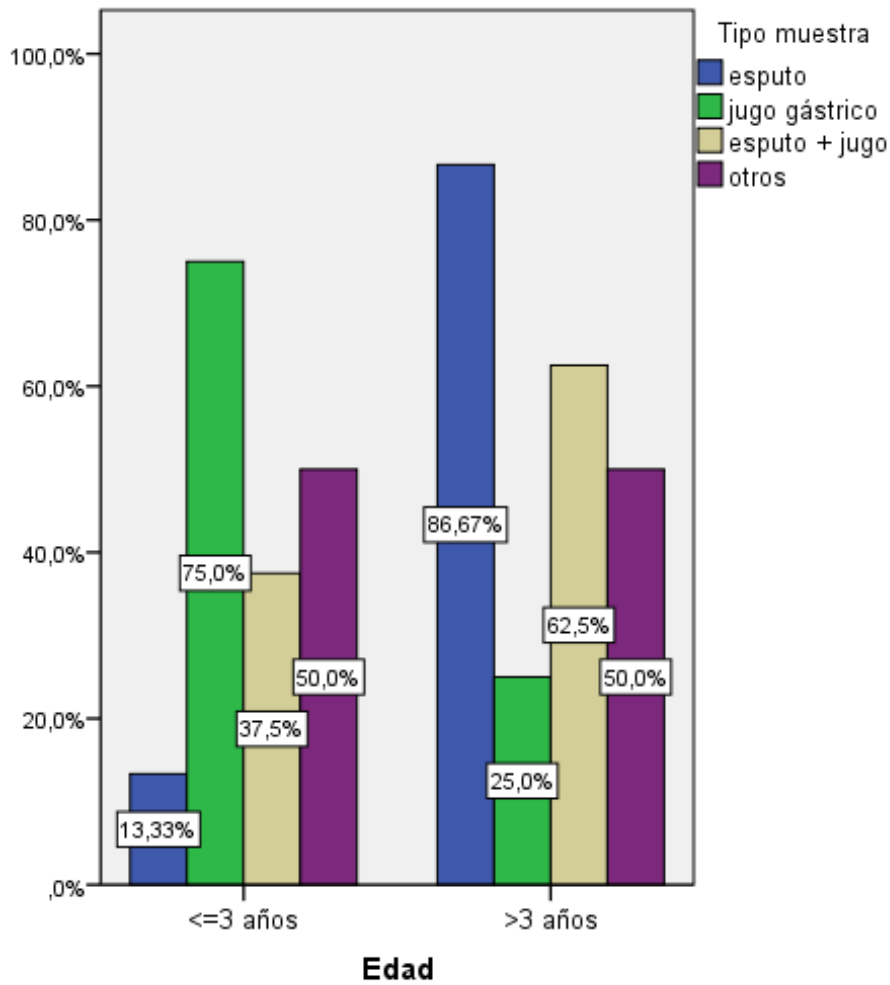
6.2.5.2.1 Edad / Tipo de muestra biológica estudiada:

Se observa como en el grupo de pacientes de edad menor o igual a 3 años, el tipo de muestra biológica más estudiada fue el jugo gástrico (74%) a diferencia del grupo de mayor de 3 años de edad donde fue el esputo (44%) ($p < 0.001$) (tabla 96 y figura 35).

Tabla 96: Relación entre tipo de muestra biológica y la edad

			Tipo muestra				Total	Signif. (p)
			esputo	jugo gástrico	esputo + jugo	otros		
Edad <=3 años	Recuento	2	20	3	2	27	0.001	
	% Edad	7,4%	74,1%	11,1%	7,4%	100,0%		
>3 años	Recuento	16	9	9	2	36		
	% Edad	44,4%	25,0%	25,0%	5,6%	100,0%		
Total	Recuento	18	29	12	4	63		
	% Edad	28,6%	46,0%	19,0%	6,3%	100,0%		

Figura 35: Relación entre tipo de muestra biológica y la edad



6.2.5.2.2 Cultivo / Tipo de muestra biológica estudiada:

En cuanto a la relación entre el resultado del cultivo y el tipo de muestra biológica seleccionada se observa como hasta el 48% los cultivos positivos corresponden a muestras de jugo gástrico y solo un 17% a esputo ($p < 0.037$) (tabla 97).

Tabla 97: Relación entre tipo de muestra y resultado del cultivo

			Tipo muestra				Total	Signif. (p)
			esputo	jugo gástrico	esputo + jugo	otros		
Cultivo	negativo	Recuento	14	18	7	0	39	0.037
		% Cultivo	35,9%	46,2%	17,9%	,0%	100,0%	
	positivo	Recuento	4	11	4	4	23	
		% Cultivo	17,4%	47,8%	17,4%	17,4%	100,0%	
Total		Recuento	18	29	11	4	62	
		% Cultivo	29,0%	46,8%	17,7%	6,5%	100,0%	

DISCUSIÓN

Con respecto al **resto de características estudiadas no se observaron diferencias estadísticamente significativas.**

6.2.5.3 PRESENCIA DE COMPLICACIONES:

6.2.5.3.1 Edad / Presencia de complicaciones:

A pesar de que la relación entre ambas no es estadísticamente significativa, señalar como la presencia de complicaciones clínicas fue más frecuentes en el grupo de pacientes de edad menor o igual a 3 años frente a los mayores de 3 años (28% versus 10%) ($p < 0.064$) (tabla 98).

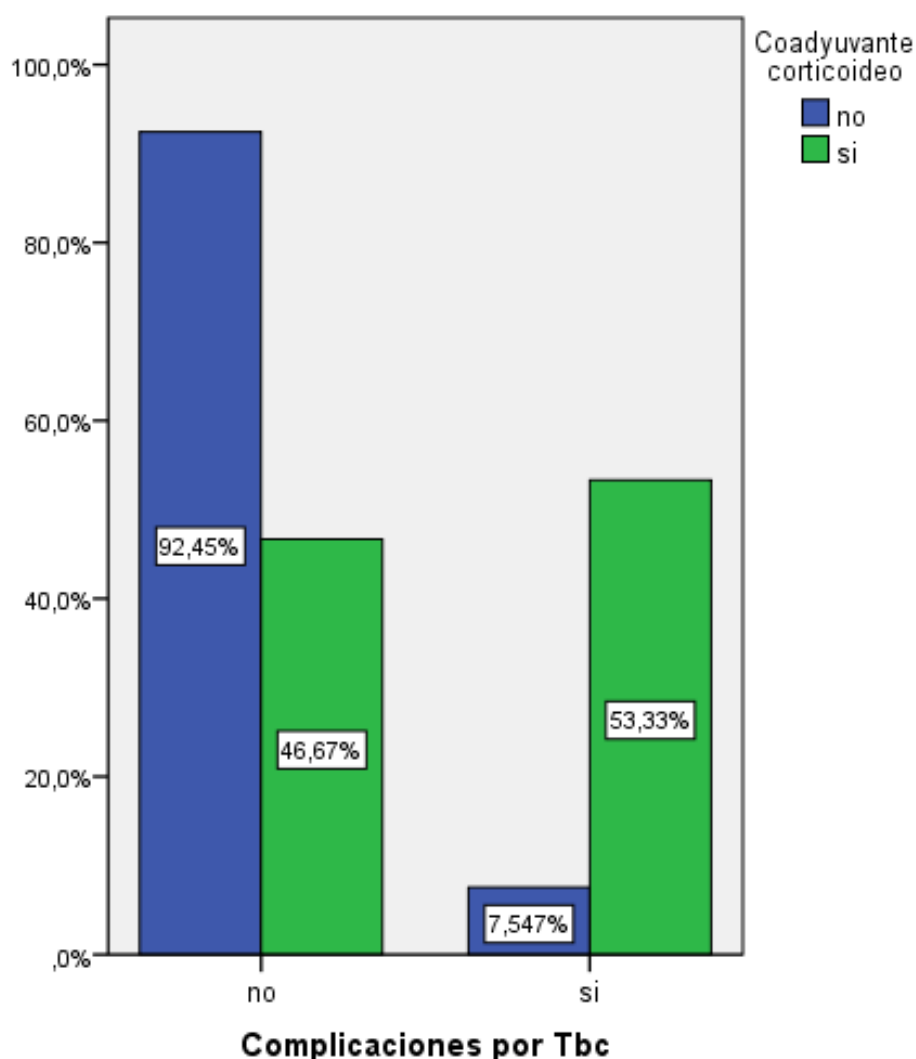
Tabla 98: Relación entre la edad y desarrollo de complicaciones

			Complicaciones por TB		Total	Signif. (p)
			no	si		
Edad	<=3 años	Recuento	21	8	29	0.064
		% Edad	72,4%	27,6%	100,0%	
	>3 años	Recuento	35	4	39	
		% Edad	89,7%	10,3%	100,0%	
Total	Recuento	56	12	68		
	% Edad	82,4%	17,6%	100,0%		

6.2.5.3.2 Tratamiento corticoideo coadyuvante / Presencia de complicaciones:

En cuanto a la relación entre la presencia de complicaciones y la necesidad de tratamiento corticoideo coadyuvante, se puede observar como de los pacientes que precisaron presentaron algún tipo de complicación clínica, hasta el 53% preciso tratamiento corticoideo frente al 7.5% que no lo preciso ($p < 0.0001$) (figura 36).

Figura 36: Relación entre tratamiento corticoideo y complicaciones



Con respecto al **resto de características estudiadas no se observaron diferencias estadísticamente significativas**

6.2.5.4 ANTIBIOGRAMA DE LA CEPA:

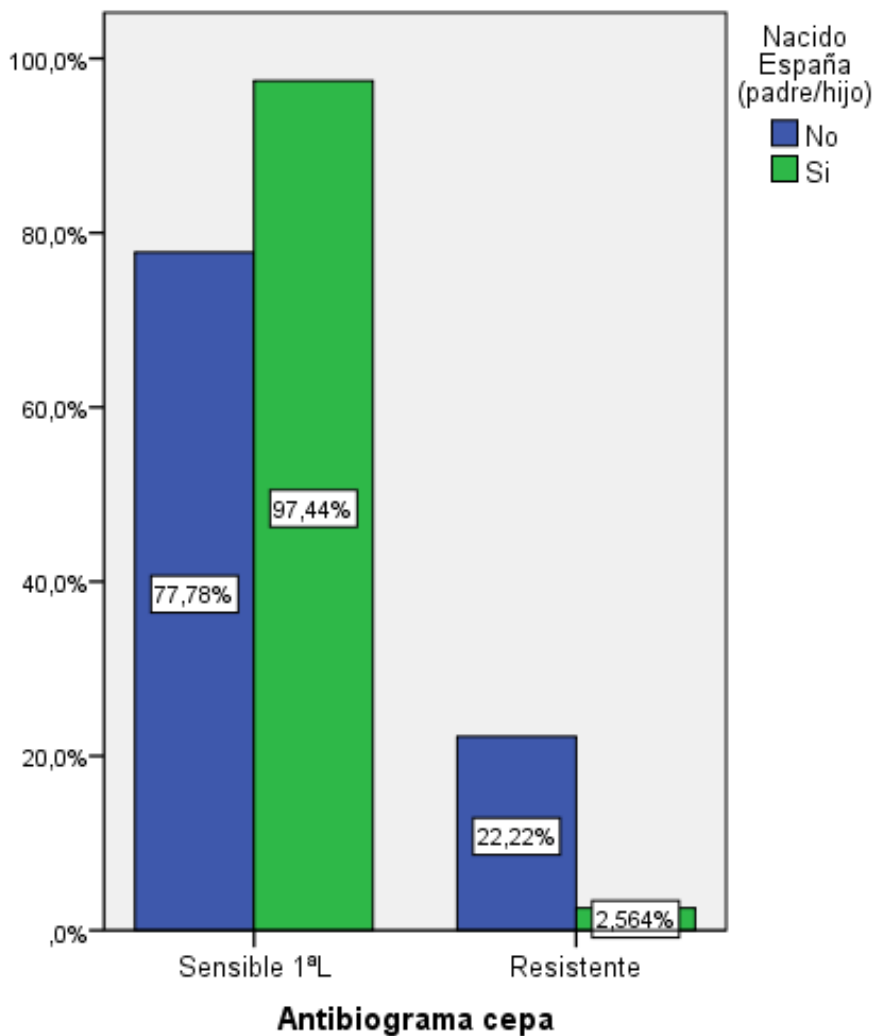
6.2.5.4.1 Procedencia española (paciente y padres) / Antibiograma de la cepa: Si se tiene en cuenta la procedencia española o extranjera, considerando cuando los progenitores y/o el paciente han nacido en España, se observa como en el grupo de extranjeros hasta el 22% las cepas aisladas presentan algún tipo de resistencia, frente al 3% las cepas del grupo de españoles ($p < 0.028$) (tabla 99 y figura 37).

DISCUSIÓN

Tabla 99: Relación entre procedencia extranjera y resistencias de la cepa

			Antibiograma Cepa		Total	Signif. (p)
			Sensible 1ªL	Resistente		
Nacido España (padre/hijo)	No	Recuento	7	2	9	0.028
		% Nacido España (padre/hijo)	77,8%	22,2%	100,0%	
	Si	Recuento	38	1	39	
		% Nacido España (padre/hijo)	97,4%	2,6%	100,0%	
Total		Recuento	45	3	48	
		% Nacido España (padre/hijo)	93,8%	6,3%	100,0%	

Figura 37: Relación entre procedencia extranjera y resistencias de la cepa



Con respecto al **resto de características estudiadas no se observaron diferencias estadísticamente significativas.**

6.2.5.5 PROCEDENCIA DE LA CEPA:

6.2.5.5.1 Edad / Procedencia de la cepa:

Si se relaciona la edad de los casos con la procedencia de la cepa, se objetiva como en el grupo de pacientes con edad menor o igual a los 3 años, hasta el 55% las cepas se aislaron en los pacientes frente al 18% en el grupo de más de 3 años. ($p < 0.003$). Sin embargo, en el grupo de mayores de 3 años de edad el 41% los casos la cepa se detectó en el caso índice adulto y en otro 41% no llegó a aislarse (tabla 100).

Tabla 100: Relación entre edad y procedencia de la cepa

			Procedencia Cepa			Total	Signif. (p)
			paciente	caso índice conocido	no aislada paciente /índice		
Edad	<=3 años	Recuento	16	9	4	29	0.003
		% Edad	55,2%	31,0%	13,8%	100,0%	
	>3 años	Recuento	7	16	16	39	
		% Edad	17,9%	41,0%	41,0%	100,0%	
Total		Recuento	23	25	20	68	
		% Edad	33,8%	36,8%	29,4%	100,0%	

Con respecto al **resto de características estudiadas no se observaron diferencias estadísticamente significativas.**

6.2.5.6 PATRONES RADIOLÓGICOS:

6.2.5.6.1 Edad / Patrón radiológico de Rx de tórax:

Se observa como en el grupo de pacientes de edad menor o igual a 3 años el patrón radiológico más frecuente fue el neumónico (70%) a diferencia del grupo de más de 3 años de edad donde fue el adenopático (48%) ($p < 0.009$) (tabla 101).

DISCUSIÓN

Tabla 101: Relación entre edad y patrón en Rx de tórax

			Patrón Rx de tórax				Total	Signif. (p)
			Adenopática	Neumónica	Cavitada	Derrame pleural		
Edad	<=3 años	Recuento	5	14	0	1	20	0.009
		% Edad	25,0%	70,0%	0%	5,0%	100,0%	
>3 años	Recuento	13	6	2	6	27		
	% Edad	48,1%	22,2%	7,4%	22,2%	100,0%		
Total	Recuento	18	20	2	7	47		
	% Edad	38,3%	42,6%	4,3%	14,9%	100,0%		

6.2.5.6.2 Edad / patrón radiológico de TC de tórax:

Se observa como en el grupo de pacientes de edad menor o igual a 3 años el patrón radiológico más frecuente fue el adenopático asociado al neumónico (39%) a diferencia del grupo de más de 3 años de edad donde fueron las adenopatías calcificadas (37%) ($p < 0.042$) (tabla 102).

Tabla 102: Relación entre edad y patrón en TC de tórax

		Patrón radiológico TC de Tórax						Total	Signif (p)	
		Infiltrado perihiliar	Adenopática	Neumónica	Neumónica con derrame	Adenopatías calcificadas	Adenopat. y neumónica			Miliar
<=3 años	Recuento	2	6	1	0	1	7	1	29	0.042
	% Edad	11,1%	33,3%	5,6%	0,0%	5,6%	38,9%	5,6%	100,0%	
>3 años	Recuento	0	3	1	4	7	3	1	39	
	% Edad	0,0%	15,8%	5,3%	21,1%	36,8%	15,8%	5,3%	100,0%	
Recuento		2	9	2	4	8	10	2	68	
% Edad		5,4%	24,3%	5,4%	10,8%	21,6%	27,0%	5,4%	100,0%	

6.3 ANÁLISIS GLOBAL DE LOS PERFILES DEL ESTUDIO: ÁRBOLES DE CLASIFICACIÓN

A continuación, se exponen los resultados del análisis multivariante - llevado a cabo mediante **arboles de clasificación (CHAID)** - de cada una de las variables factor con las distintas variables con las que guardan relaciones estadísticamente significativas.

6.3.1 PERFIL TERAPEÚTICO DE ACTUACIÓN SEGÚN LA EDAD

6.3.1.1 Línea inicial de fármacos antituberculosos

Las variables estudiadas fueron las siguientes:

- **Variable dependiente**: línea inicial de fármacos antituberculosos
- **Variable independiente**: la edad

De las variables introducidas en el modelo, el árbol de clasificación seleccionó exclusivamente la edad, como variable de escala, estableciendo el punto de corte en los 6 años ($p < 0,006$). Puede verse que:

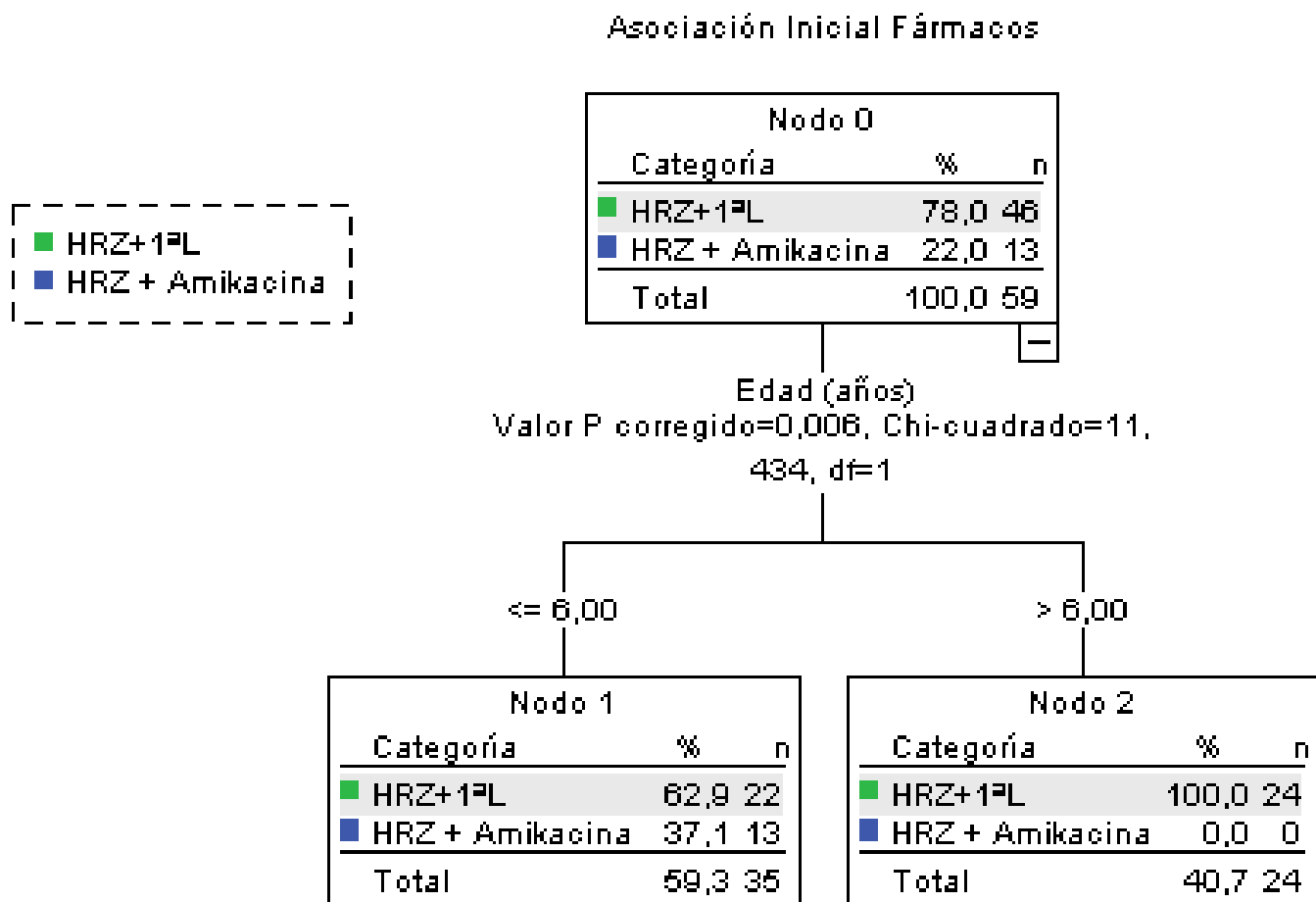
- Cuando la edad es menor o igual a 6 años, el porcentaje de pacientes con la asociación de HRZ+ 1ª línea es del 63% y de HRZ+ A del 37%.
- Cuando la edad es mayor a 6 años, el 100% de los pacientes tienen la asociación farmacológica de HRZ + 1ª línea

Es decir que los perfiles serían (figura 38):

- todos los pacientes mayores de 6 años recibieron la asociación farmacológica de HRZ+ 1ª línea (100% nodo 2)

- todos los pacientes que recibieron tratamiento con A tenían 6 años o menos (37,1% nodo 1)

Figura 38: Perfil terapéutico de actuación según la edad



6.3.2 VERIFICACIÓN DE LAS PAUTAS TERAPÉUTICAS DE ACTUACIÓN

6.3.2.1 Causas de modificación del tratamiento inicial

Las variables estudiadas fueron las siguientes:

- **Variable dependiente:** motivo de modificación del tratamiento antituberculoso inicial
- **Variable independiente:** la presencia o no de un caso índice previamente diagnosticado y el resultado del cultivo.

De manera similar al estudio del motivo de modificación del tratamiento antituberculoso inicial, se obtuvo en este caso un árbol de clasificación con 4

nodos y 2 niveles, introducidos por las variables: caso índice previamente diagnosticado ($p < 0,0001$) y resultado del cultivo ($p < 0,0001$). Se pueden observar las siguientes consideraciones:

- En primer lugar, la **presencia o no de un caso índice previamente diagnosticado**:
 - Cuando hay un caso índice adulto previamente conocido, el motivo de suspensión por el resultado del ATBgrama de la cepa fue del 93%.
 - Cuando no hay un caso índice adulto conocido, solo en el 43,5% el motivo fue el ATBgrama de la cepa, mientras que en el 56,5% fue por el fin de los 2 meses iniciales de tratamiento.

- En segundo lugar, y excluyendo al grupo de pacientes que, si presentaban un caso índice adulto previamente diagnosticado, destaca **el resultado del cultivo**:
 - Cuando no hay un caso índice previamente diagnosticado, y teniendo en cuenta el resultado del cultivo: en los pacientes con cultivo positivo, el porcentaje de casos cuyo motivo de suspensión fue por el resultado del antibiograma se elevó del 43,5% (nodo 2) al 91% (nodo 3). Mientras que los pacientes que tuvieron un cultivo negativo, el motivo de suspensión fue el fin de 2 meses iniciales del tratamiento en el 100% de los casos (nodo 4) frente al 56,5% (nodo 2).

Podríamos decir que los patrones más ajustados serían (figura 39):

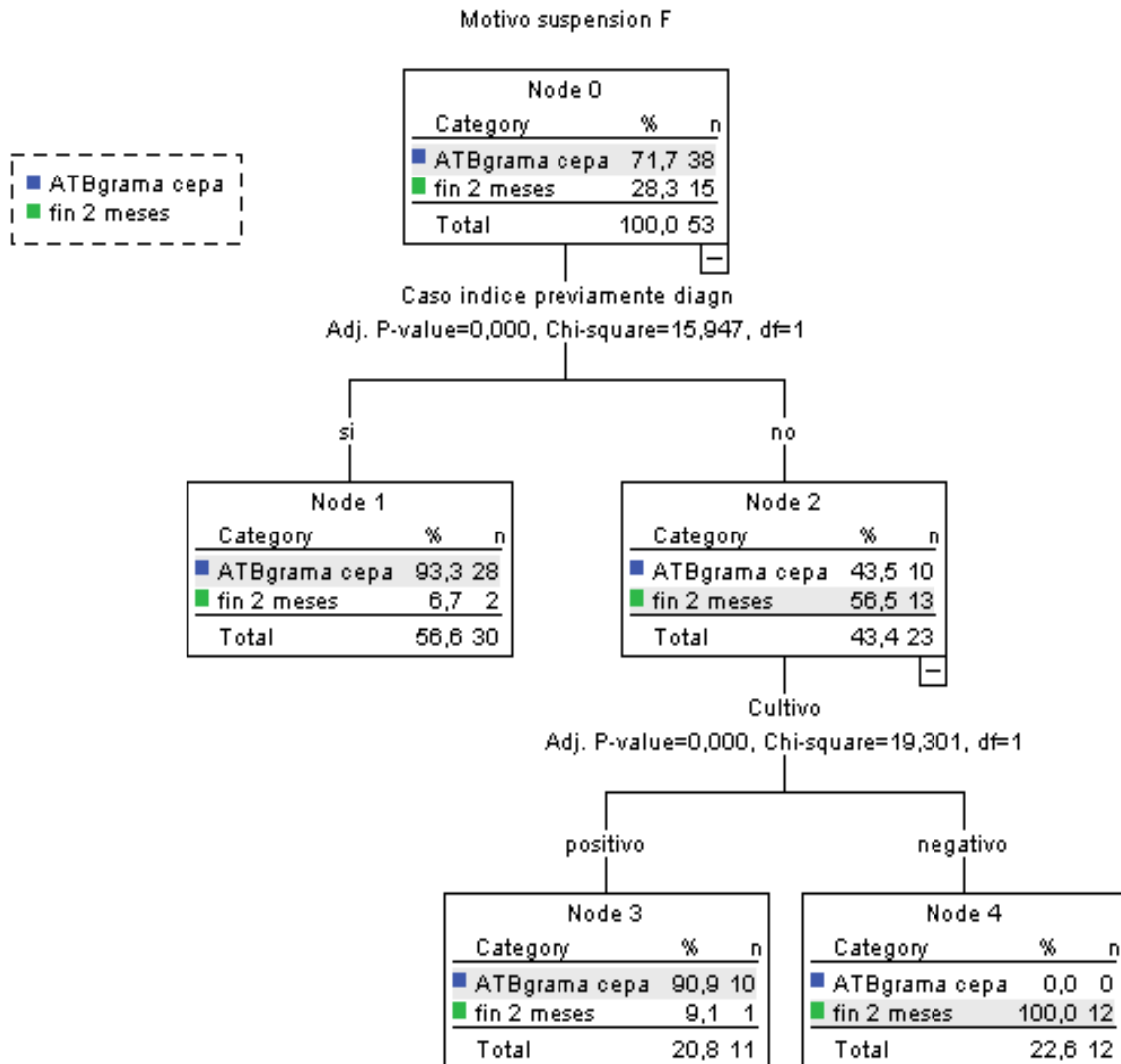
- por el resultado del ATBgrama de la cepa:

- cuando hay un caso índice adulto previamente diagnosticado (93,3% nodo 1)

- cuando no hay caso índice adulto previamente diagnosticado, pero tiene resultado positivo en el cultivo (90.9% nodo 3)

- por el fin de los 2 meses iniciales del tratamiento: cuando no hay caso índice conocido y tiene resultado negativo en el cultivo (100% nodo 4)

Figura 39: Perfil de verificación de pautas terapéuticas de actuación



6.3.3 PERFIL DE ACTUACIÓN SEGÚN LA FORMA CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD

6.3.3.1 Forma clínica

Las variables estudiadas fueron las siguientes:

- **Variable dependiente**: el tipo de forma clínica de la enfermedad tuberculosa
- **Variable independiente**: el tratamiento corticoideo coadyuvante, la realización de estudio de extensión y la línea inicial de fármacos antituberculoso en el tratamiento.

En el estudio de la forma clínica de la TB se ha obtenido un árbol de 6 nodos y 3 niveles, siendo las variables implicadas: la presencia de tratamiento corticoideo coadyuvante ($p < 0,0001$), la realización de estudio extensión ($p < 0,002$) y la asociación inicial de fármacos antituberculosos empleados ($p < 0,048$). En este árbol puede leerse:

- En primer lugar, la **presencia o no de tratamiento corticoideo coadyuvante**:
 - Cuando se asocian corticoides, hasta un 66,7% de las formas clínica extrapulmonares (endobronquial, ganglionar, meningitis, diseminada/miliar).
 - Cuando no se asocian corticoides, hasta el 90.6% de las formas clínicas con formas pulmonares
- En el segundo nivel, se observa cómo el **estudio de extensión** modifica dichas probabilidades para los pacientes que no tienen un coadyuvante corticoideo:
 - Cuando si se realizan pruebas complementarias para estudio de extensión, el 30,8% (nodo 4) corresponde a formas extrapulmonares versus el 9,4% (nodo 1).
 - Cuando no se realizan pruebas para estudio de extensión solo el 2,5% son formas extrapulmonares y el 97,5% (nodo 3) son formas pulmonares.

- En último lugar se sitúa la **asociación inicial de fármacos antituberculosos utilizados**:
 - Cuando la asociación farmacológica es HRZ + A, hasta un 16,7% corresponde a formas extrapulmonares.
 - Cuando la asociación farmacológica es HRZ + 1ª línea, el 100% corresponde a formas pulmonares.

Podría decirse que los patrones serían (figura 40):

- de las formas clínicas pulmonares:

- El 100% de las formas pulmonares que no precisaron tratamiento corticoideo coadyuvante, y en las que no se realizaron pruebas complementarias para estudio de extensión, fueron tratadas con HRZ y E (100%, nodo 6)

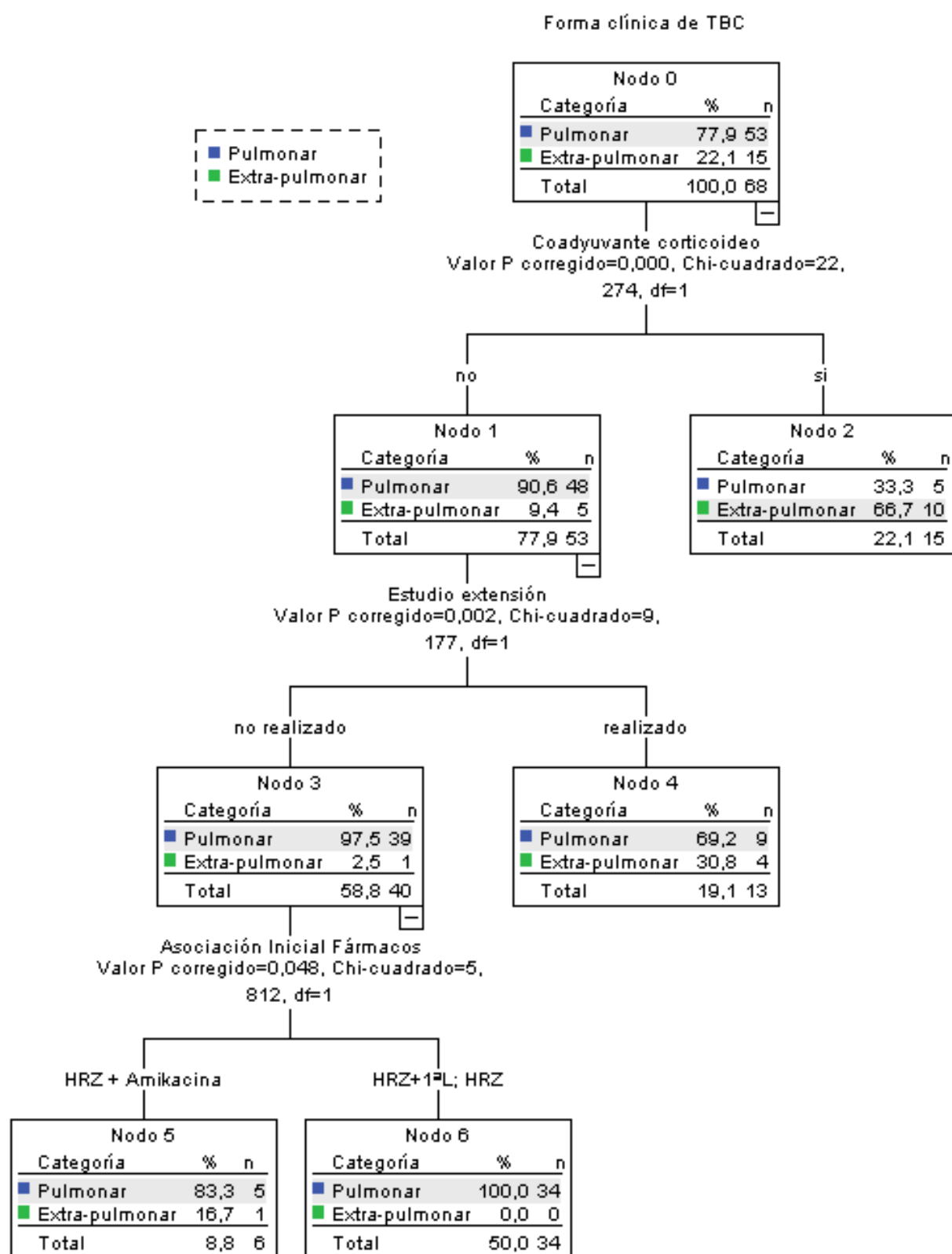
- El 83.3% de las formas pulmonares que no precisaron tratamiento corticoideo coadyuvante, y en las que no se realizaron pruebas complementarias para estudio de extensión, fueron tratadas con HRZ+ A (83.3%, nodo 5)

- El 69.2% de las formas pulmonares que no precisaron tratamiento corticoideo coadyuvante se realizaron estudio de extensión (69,2% nodo 4)

- de las formas clínicas extrapulmonares:

- El 66.7% precisaron tratamiento corticoideo coadyuvante (66,7% nodo 2)

Figura 40: Perfil de actuación según la forma clínica



6.3.4 PERFIL DE ACTUACIÓN SEGÚN LA EDAD

6.3.4.1 Edad

Las variables estudiadas fueron las siguientes:

- **Variable dependiente:** la edad
- **Variable independiente:** la asociación inicial de fármacos antituberculosos utilizados, la presencia o no de tratamiento corticoideo coadyuvante y la procedencia de la cepa aislada.

Con este análisis se ha intentado establecer el perfil o patrón de actuación por la edad del paciente. Se ha obtenido un árbol de 6 nodos y 3 variables o niveles: la asociación inicial de fármacos antituberculoso utilizados ($p < 0,002$), presencia de tratamiento corticoideo coadyuvante ($p < 0,002$) y la procedencia cepa ($p < 0,011$). Se observa:

- En primer lugar, la **asociación inicial de fármacos antituberculoso utilizados:**
 - Cuando la asociación farmacológica es HRZ + A en un 84,6% la edad es menor o igual a 3 años.
 - Cuando la asociación farmacológica es HRZ + 1ª línea solo el 32,7% con menores o iguales a 3 años y el 67,3% corresponden a edad mayor a 3 años.
- En segundo lugar, y excluyendo al grupo de pacientes en los que la asociación usada es HRZ + Amikacina, destaca **el empleo o no de tratamiento corticoideo coadyuvante:**
 - Cuando si se asocian corticoides, el 72,7% de los casos corresponden a casos con edad menor o igual a 3 años (nodo 4) versus el 32,7% (nodo 2) sin tener en cuenta esta variable.
 - Cuando no se asocian corticoides, el 77,3% corresponden a casos con edad mayor a 3 años (nodo 39 versus el 67,3% (nodo 2).
- En último lugar se sitúa la **procedencia de la cepa:**
 - Cuando la cepa se aísla en el propio paciente, el porcentaje se distribuye entre ambos grupos, con un 54,5% de casos

correspondiente a mayores a 3 años y un 45,5% a menores de 3 años (nodo 6).

- Cuando la cepa proviene del caso índice o no llega a aislarse (ni en el paciente ni en el caso índice), hasta un 87,9% corresponde al grupo de edad mayor a 3 años y el 12,1% restante al de edad menor o igual a 3 años. (nodo 5)

Podríamos decir que el mejor patrón para cada grupo de edad sería (figura 41):

- para los mayores de 3 años: el 87% de los niños que fueron tratados con HRZ + 1ª línea y no precisaron tratamiento corticoideo coadyuvante, la procedencia de la cepa sería del caso índice conocido previamente o bien no aislada (87,9 % nodo 5)

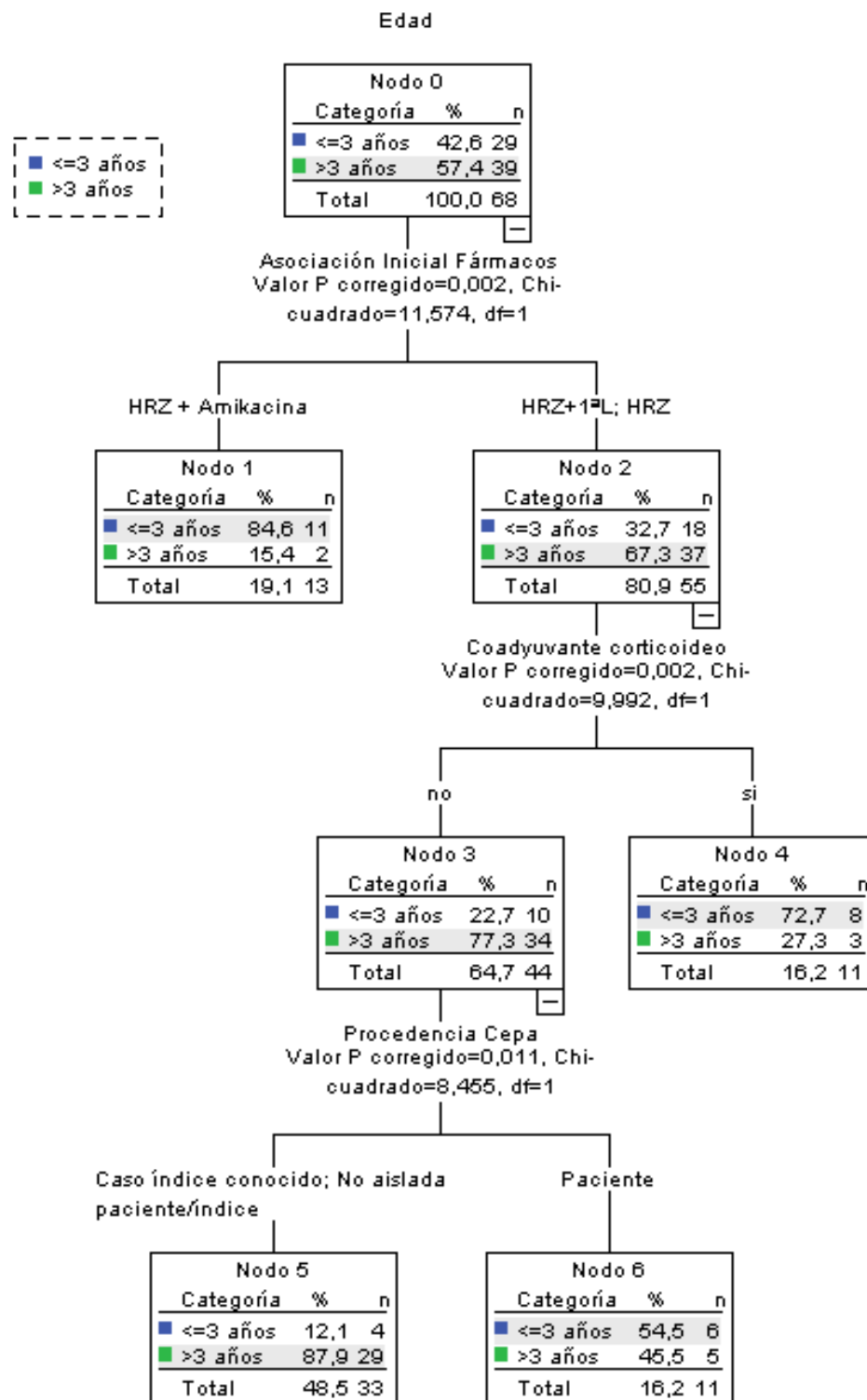
- para los menores de 3 años:

- El 84,6% de los niños fueron tratados con HRZ + A (84,6% nodo 1)

- El 72,7% de los niños que fueron tratados con HRZ + 1ª línea si precisaron tratamiento corticoideo coadyuvante (72,7% nodo 4)

- la asociación inicial de HRZ + 1ª línea, sin la necesidad de tratamiento corticoideo coadyuvante y la procedencia de la cepa del paciente (54,5% nodo 6)

Figura 41: Perfil de actuación según la edad



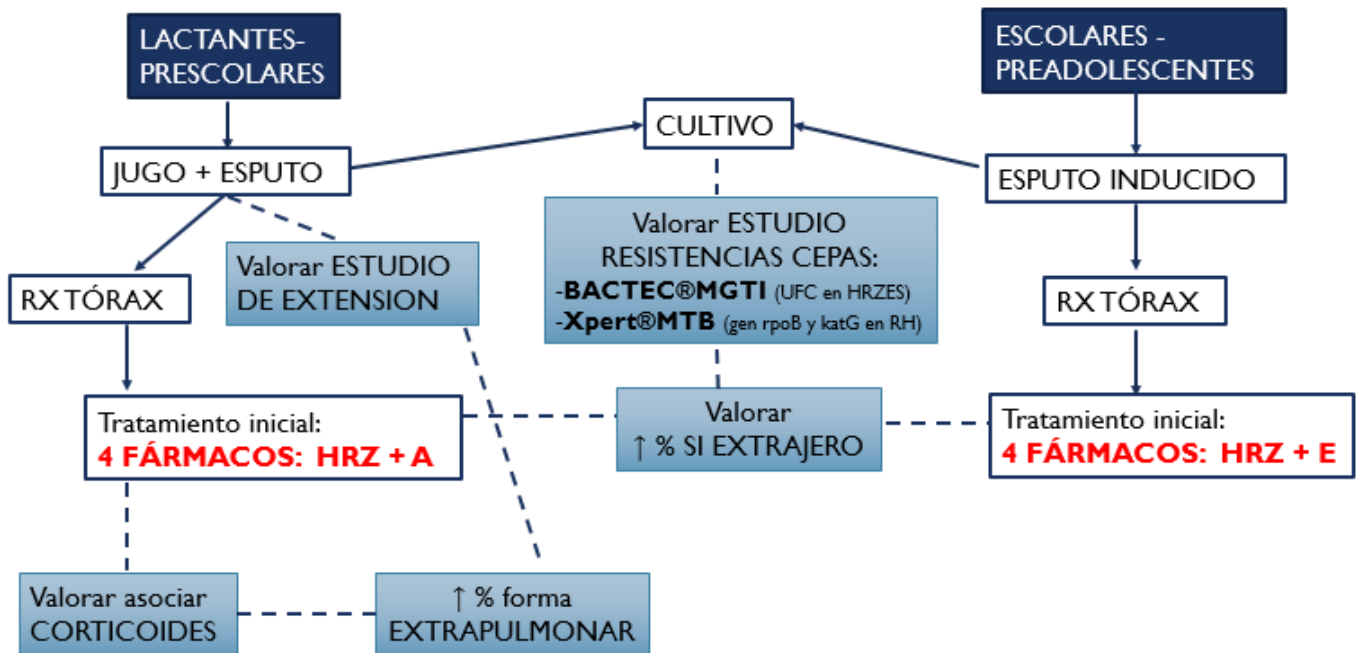
6.3.5 PROTOCOLO ESPECÍFICO DE ABORDAJE

Tras la exposición de los distintos perfiles de actuación, así como de los resultados de la muestra del estudio, se propone el siguiente protocolo específico de abordaje de la TB en la edad pediátrica en función de las variables analizadas en nuestra muestra (figura 42).

De esta manera en lactantes y preescolares para el diagnóstico se tomarían 2 tipos de muestras -tanto jugo gástrico como esputo inducido- así como la Rx de tórax como método inicial, pero valorando la necesidad de realizar estudios de extensión con mayor número de pruebas de imagen dada la mayor probabilidad de aparición de formas extrapulmonares de la enfermedad. En escolares y preadolescentes sin factores de riesgo, sería suficiente con muestras de esputo para el cultivo, así como con la realización de una Rx tórax para el diagnóstico de enfermedad pulmonar en el caso. Además del estudio microbiológico con cultivo clásico, se deberá asociar el estudio de las posibles resistencias en las cepas mediante técnicas tanto fenotípicas –método *BACTEC®MGIT*- como genotípicas -*Xpert®MTB*-, mostrando especialmente interés en los casos con sospecha de cepas con resistencias -procedencia extranjera-.

En todos los casos, independientemente de la edad y de la procedencia del paciente o sus progenitores, se deberá iniciar tratamiento con 4 fármacos antituberculosos, siendo la elección de dicho cuarto fármaco variable en función de la edad – E en los niños mayores a 3-5 años y A en los menores de dicha edad-. Además, se deberán contemplar el uso de asociar corticoides en los casos de lactantes y preescolares dada la mayor probabilidad del desarrollo de complicaciones en formas extrapulmonares de la enfermedad.

Figura 42: Protocolo de abordaje



DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

La TB sigue siendo una de las pandemias más importante a nivel mundial cuya magnitud continúa aumentando tanto en la población adulta como en la pediátrica, suponiendo la segunda causa en frecuencia de muerte por enfermedades infecciosas tras la infección por el VIH. Los niños se comportan como un indicador muy sensible de la transmisión de la infección en la comunidad, ya que en ellos la enfermedad se debe a la primoinfección y no a la reactivación, como ocurre en adultos. A dicha situación se suma la problemática añadida por el aumento de las resistencias a los fármacos antituberculosos y, en consecuencia, la pauta empírica inicial de tratamiento con cuádruple terapia. Es por todo esto, que nuestro trabajo nos da la oportunidad de conocer las características y los perfiles de la población pediátrica en nuestro entorno y descubrir las posibles novedades relacionadas con esta patología.

7.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS – EPIDEMIOLOGICAS

7.1.1 AÑO DEL DIAGNÓSTICO

España se considera un país de baja tasa de incidencia de TB -tasas inferiores a 20 casos/100.000 habitantes/año- pero dicha tasa ha ido variando a lo largo de los años. Si nos centramos en la última década y según los **últimos datos publicados de la OMS** ^(9,10), desde el año 2007 al 2015 podemos observar como en el año 2007 la tasa de incidencia era de 19 casos/100.000 habitantes/año, y como progresivamente ha ido descendiendo, con valores en 2011 de 16 casos/100.000 habitantes/año, alcanzando valores de 12 casos/100.000 habitantes/año en el 2015 ⁽³¹⁾. Esta situación se refleja igualmente en los **datos de nuestro estudio** en el que se diagnosticaron un 37% en el año 2011 mientras que entre 2013-2015 el porcentaje de casos anuales osciló entre el 6 y el 10% (tabla 17).

En cuanto a los casos de TB-MDR, la distribución también ha ido variando a lo largo de los años, con un aumento progresivo de los casos notificados desde el 2007 al 2015; en nuestra muestra del estudio se detectaron los casos de cepas

resistentes exclusivamente en los años 2010 y 2011. Todos estos datos quedan avalados por recientes publicaciones como por ejemplo la de la canadiense **Fogel** en 2015 donde realiza una puesta al día sobre la situación mundial de dicha enfermedad ⁽²¹⁾, o la de **Falzon et al** publicada en 2016 ⁽²⁵⁾.

7.1.2 EDAD Y SEXO

Los niños pueden sufrir la enfermedad a cualquier edad, y aunque el total de casos se distribuyen a partes iguales entre los de 0 y 4 años y los de 5 y 14, la tasa de incidencia en niños menores de 4 años es mayor que en los niños entre 5 y 14 años (6,6 versus 3,1) ⁽³⁸⁾. Estos datos se objetivan en la **población de nuestro estudio** con una distribución homogénea entre sexos y con una edad media de 5,6 años (rango intercuartíl 2,1 – 9,4) siendo la distribución de los casos homogénea en cuanto a los periodos de edad -43% tenían edad menor o igual a 3 años y el 57% mayor a 3 años-. Nuestros datos coinciden con lo publicado en el 2014 por **Santiago et al** estudio multicéntrico llevado a cabo por el grupo EREMITA compuesto por 22 hospitales de Madrid y que incluye 396 pacientes, donde la edad media fue de 4,06 años (rango intercuartil: 1,6-10,3), siendo el 32,2% menores de 2 años, el 23% entre 2-5 años, el 19,4% entre 5-10 años y el 25,3% mayores a 10 años ⁽⁴⁰⁾. Igualmente, en la serie sudafricana de **Marais et al** con 307 pacientes analizados entre 2003 - 2004, la distribución fue equitativa en cuanto al sexo (49,5% varones) y en cuanto a la edad, el 75% eran menores 5 años y el 25% restante mayores ⁽¹⁰⁰⁾.

7.1.3 PRESENCIA DE PATOLOGÍA DE BASE

De cara al punto de vista clínico, así como al tratamiento, e incluso al pronóstico, resulta fundamental conocer los antecedentes personales del paciente y la posible presencia de inmunodeficiencias o enfermedades inmunosupresoras o el tratamiento con algún fármaco inmunosupresor -corticoides sistémicos, fármacos biológicos o citostáticos- ^(56,173-75).

De los casos de nuestra muestra, en el 28% se objetivó algún tipo de patología de base, destacando por relevancia la prematuridad en 32% y la hiperreactividad bronquial en 16%; en cuanto a la presencia de factores de riesgo de inmunosupresión, un 2,9% de la población de estudio lo presentaba -1 caso con Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) y 1 caso con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)-. Estos datos son similares a los expuestos por **Santiago et al** en el estudio multicéntrico del grupo EREMITAS durante el 2005 y 2010 donde en el 3,5% de sus pacientes se determinó algún tipo de inmunosupresión- VIH, asplenia o enfermedad oncológica) ⁽⁴⁰⁾.

7.1.4 PRESENCIA DE RIESGO SOCIAL

Como se expone en **la literatura y en documentos de consenso** ^(43,56) los niños de mayor riesgo de enfermedad y de cepas resistentes, son aquellos que provenían de zonas endémicas, los que estaban infectados por el VIH (estado de inmunodepresión que favorece la coinfección con otras enfermedades infecciosas) los que convivían en condiciones precarias socio sanitarias con poblaciones de riesgo. En la serie de **Netjar et al** publicada en el 2012 que analizó 147 niños con TB, estudiados en Estocolmo entre 2000 – 2009 hasta el 61% procedían de zonas con alta carga de enfermedad ⁽⁴⁴⁾. En el estudio de **Dodd et al** publicado en el 2014, se lleva a cabo un modelo matemático que estima la incidencia de TB pediátrica en los 22 países considerados como con “alta tasa de TB” y expone como esta incidencia varía entre 4 – 21% siendo más elevada en las zonas con condiciones socio sanitarias deficitarias destacando India como responsable de más del 25% del total ⁽⁴⁵⁾. De **nuestra muestra**, en un 6% casos se detectó algún tipo de factor de riesgo social o condiciones sanitarias deficitarias -familia de acogida, convivencia en un centro de menores, o progenitor coinfectado por VIH-.

7.1.5 PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES Y SUS PROGENITORES

En España se considera que de la tasa de 20 casos/100.000 habitantes/año, hasta un 33% de ellos ocurren en población inmigrante, grupo que además

DISCUSIÓN

presenta porcentaje superior de resistencias a H en comparación con la población pediátrica autóctona ^(32,33).

En **nuestro estudio**, el 77% habían nacido en España siendo el 33% restantes extranjeros. Este dato es ligeramente superior a lo expuesto en otras series como en la serie griega de **Syridou et al** con 321 pacientes donde el 82% eran de Grecia y el 18% restante del resto de países cercanos (Albania, Rusia, países de Europa del Este) ⁽⁴¹⁾. En otras series publicadas oscila entre el 33% expuesto en la muestra de **Zar et al** de 250 pacientes ⁽⁹⁶⁾, y el 58,7% expuesto por **Santiago et al** con su serie madrileña de 396 pacientes ⁽⁴⁰⁾. Se objetivó, de manera significativa entre los grupos de nuestra muestra como de las cepas sensibles, el 84% eran pacientes nacidos en España mientras que, de las cepas resistentes, solo lo fueron el 33% (tabla 53). Se observa, por tanto, como nuestros resultados son concordantes con los artículos referidos, donde el porcentaje de resistencia a H es mayor en los inmigrantes extranjeros que en los autóctonos.

En cuanto a la procedencia de los padres, el 56% nacieron en España y el 44% restantes eran extranjeros, siendo la procedencia más frecuente el norte de África (29%), Europa del este -Rumania- (9%), América Central (4,2%) y Asia (1,5%). Igualmente, las resistencias encontradas se relacionaron con el lugar de procedencia de los progenitores, de manera que, de las cepas sensibles, el 67% eran de procedencia española; mientras que, de las cepas resistentes el 66% los procedían de Europa del Este -Rumania- siendo igualmente significativa dichas diferencias encontradas (tabla 54). Nuestros datos son ligeramente superiores a los expuestos en otras series, como la de **Santiago et al** donde el 28% de los progenitores eran extranjeros América del Sur (41%), África septentrional (17,9%), Europa oriental (17,9%) y el África subsahariana (16,4%) ⁽⁴⁰⁾. Igualmente, en la serie de población danesa estudiada entre 1990 y 1999 por **Ebdrup et al**, más del 70% eran inmigrantes de procedencia africana (71%) ⁽¹⁷⁶⁾.

7.1.6 PRESENCIA DE CASO ÍNDICE CONOCIDO

La responsabilidad del diagnóstico a nivel pediátrico, del estudio de contactos y del cumplimiento terapéutico recae directamente en el sistema sanitario, constituyendo el pediatra de Atención Primaria un pilar fundamental, especialmente en el control de la población inmigrante. Los niveles principales de actuación serían: la detección de los casos -sospecha diagnóstica ante síntomas inespecíficos, sobre todo cuanto menor es el niño-, la profilaxis de contactos -implicarse activamente en la búsqueda de contactos en el ámbito familiar del niño con familiares recientemente diagnosticados, así como adultos tosedores habituales- y el seguimiento clínico/terapéutico -insistir en el cumplimiento terapéutico- ⁽⁵⁷⁾. Cuando se diagnostique un caso de TB en un adulto, se deberá llevar a cabo el estudio de todos sus contactos para diagnosticar nuevos casos -contagios producidos por el caso índice-; este proceder, es de especial interés en los niños, ya que en la mayoría de las ocasiones el foco de infección se encuentra en los convivientes cercanos -los que convivan un mínimo de 6 horas diarias- ^(84,85).

En nuestro estudio, investigamos si los pacientes presentaban, o no, un caso índice adulto previamente diagnosticado y si había, o no, tosedores habituales adultos en el ámbito familiar. De **nuestra muestra** 59% tenían el antecedente de un caso índice en un adulto previamente diagnosticado de TB encontrándose en 55% en el ámbito familiar y correspondiendo a un familiar del primer grado del paciente. Estos datos se asemejan a los expuestos en otras series como la turca de **Bayhan et al** con 144 pacientes recogidos entre 2005 -2012 donde en el 40% de ellos detectó caso índice ⁽³⁹⁾. En el estudio llevado a cabo en Grecia entre 2000 – 2009 por **Sydiroy et al** con serie de 321 pacientes detectó presencia de caso índice adulto en el 54% de ellos ⁽⁴¹⁾. En la serie de **Ruiz Jiménez et al** llevado a cabo en el Hospital de Getafe entre el 2007 - 2011 que incluyó 22 pacientes se detectó caso índice adulto en el 53% de ellos ⁽⁵⁵⁾. En la serie española de **Sánchez-Albisua** que incluye a 324 pacientes estudiados entre 1978 – 1997 expone que hasta en el 62% de ellos se detecta caso índice adulto ⁽¹¹²⁾. En **nuestra población** se objetivó, de manera significativa, como de las cepas aisladas en los pacientes el 52% presentaban caso índice. En cuanto a la implicación terapéutica, el 89% de los tratados con 3 fármacos tenían un

caso índice familiar; y de los tratados con 4 fármacos en el 74% se suspendió el cuarto fármaco tras conocer en antibiograma de la cepa de su caso índice (tabla 49). Vemos pues, como nuestros resultados concuerdan con lo expuesto en la bibliografía y como la presencia de caso índice adulto, aporta información de sensibilidad o resistencia de la cepa así como una orientación terapéutica inicial.

7.1.7 PRESENCIA DE TOSEDOR HABITUAL CONVIVIENTE

En ocasiones, no hay un diagnóstico certero de un caso índice adulto con enfermedad tuberculosa, pero si la presencia de tosedores habituales en el ámbito familiar o convivientes cercanos al niño, que deben ser investigados. (84,85,177). En **nuestra población**, en un 25% se detectó un tosedor habitual en el ambiente familiar que no correspondía al caso índice conocido. Según los datos observados en nuestro estudio, pudimos deducir como la presencia de convivientes adultos tosedores, se relacionaba con el conocimiento del antibiograma de la cepa, ya que de los pacientes en los que este fue conocido, gracias al caso índice, hasta el 44% presentaba un tosedor habitual. En el estudio de **Dodd et al** publicado en el 2014 donde estudia la TB pediátrica en los 22 países considerados como con “alta tasa de TB”, expone como los niños presentan una elevada exposición familiar con casos de TB e ITL (45).

7.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

7.2.1 FORMA CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA

A pesar de que la afectación pulmonar es, tanto en adultos como en niños, la forma más frecuente, la presentación clínica de la enfermedad puede verse modificada en función de los grupos de edad, siendo la tasa de TB respiratoria más elevada en los niños prescolares y preadolescentes, mientras que la meningitis tuberculosa o las formas diseminadas son más frecuentes en lactantes, niños menores a 4 años o con algún tipo de inmunosupresión (77,178). Además, en los niños menores de 5 años, el riesgo de evolucionar de ITL a TB es mayor. Por otro lado, se estima que hasta el 50% de los niños menores de 1 año desarrollarán enfermedad tras la primoinfección (43,165). En **nuestra muestra**,

el 96% de los pacientes fueron casos nuevos de reciente diagnóstico, salvo el 4% restante que tenían antecedentes de ITL o TB previamente tratada.

Nuestra muestra mostró un claro predominio de la afectación pulmonar (80%) frente al 20% de la extrapulmonar, donde la enfermedad endobronquial supuso el 10%, la diseminada/miliar el 4,5% al igual que la afectación meníngea y el 3% restante ganglionar cervical (tabla 24). Estos datos son similares a otras series publicadas como la serie griega de **Sydiroy et al** con 321 pacientes ⁽⁴¹⁾ así como la serie turca de **Bayhan et al** de 144 pacientes estudiados entre 2005 y 2012 donde la enfermedad pulmonar fue la más frecuente y dentro de las extrapulmonares lo fue la linfadenitis cervical ⁽³⁹⁾. **Pérez-Guzmán et al** publicó en 2014 los datos de su serie mejicana analizada a lo largo del 2008 y determina como más del 60% de sus 93 pacientes presentaron formas extrapulmonares, siendo más frecuentes a medida que descendía la edad ⁽¹⁷⁹⁾. **Santiago et al** con su estudio del grupo de trabajo EREMITA ⁽⁴⁰⁾ diagnosticó un 16% de formas extrapulmonares correspondiendo por orden de frecuencia a linfadenitis, formas diseminadas /miliar, osteoarticulares y meningitis entre las más frecuentes. Igualmente detectó como las formas extrapulmonares fueron más frecuentes en pacientes inmunocomprometidos y/o niños de procedencia extranjera o con padres extranjeros.

En **nuestra muestra** se objetivó como en el grupo de niños mayores de 3 años las formas más frecuentes fueron las pulmonares (90%) frente a las extrapulmonares (10%); mientras que en el subgrupo de niños menores o iguales de 3 años, hasta el 38% presentaron formas extrapulmonares, siendo estas diferencias significativas (tabla 92 y 93). Del total de las formas extrapulmonares, la forma endobronquial y la diseminada/miliar fue la más frecuente en los niños menores o iguales a 3 años (24% y 7% respectivamente), mientras que en los mayores de 3 años la afectación más detectada fue la meníngea (5%). Nuestros resultados avalan lo publicado en las últimas guías y recomendaciones, como el trabajo de **Berti et al** revisión sistemática publicada en 2014 donde se incluyen 22 trabajos de las principales sociedades y organizaciones más importantes en el estudio y manejo de la TB ^(77,178). En series como la de **Gunes et al** llevada a cabo en el Hospital Universitario de Turquía entre 1998 – 2008, se analizaron 185 pacientes con afectación meníngea, exclusivamente, siendo la edad media

de 4.4 ± 3.6 años ⁽¹¹⁹⁾. **Li et al** en su estudio llevado a cabo entre 2007 y 2015, que incluyó 115 pacientes chinos menores de 2 años, la edad media objetivada fue de $10 \pm 7,4$ meses, y hasta el 80% presentó alguna forma extrapulmonar de la enfermedad ⁽¹⁸⁰⁾.

7.2.2 PRESENCIA DE COMPLICACIONES

Tal y como se describe en la literatura, al ser las formas extrapulmonares más frecuentes a medida que disminuye la edad, las formas graves y la aparición de complicaciones son, igualmente, más notorias ^(43,76). En **nuestra serie**, se detectaron complicaciones en 18% de los casos siendo la más frecuente la reacción paradójica (42%), seguida de las neurológicas (25%) (tabla 25). Nuestros datos coinciden con la serie de **Santiago et al** con el estudio de trabajo EREMITA que encontró 19,7% de las mismas, siendo las más frecuentes las respiratorias (65,4%) seguidas de las neurológicas (11,5%) ⁽⁴⁰⁾. El alto porcentaje de complicaciones respiratorias en su serie pudo deberse a que consideraron como tal el derrame pleural, atelectasia pulmonar o granuloma endobronquial, y, sin embargo, en nuestra muestra, estas manifestaciones fueron consideradas formas clínicas de la enfermedad pulmonar. En cuanto a las complicaciones neurológicas, el desarrollo de hidrocefalia fue la más prevalente en ambas series, siendo su porcentaje variable según lo descrito en otras series como el 38% expuesto en la serie griega de 102 niños por **Maltezou et al** ⁽⁷⁶⁾, o el 48% expuesto en la de **Christensen et al** llevada a cabo en la población danesa entre 2000 -2008 ⁽¹²³⁾.

La aparición de complicaciones presentó relación significativa con la forma de enfermedad, ya que se objetivó un predominio de estas en las formas extrapulmonares (41,7%) frente a las pulmonares, (9,7%) concretamente en las formas con afectación meníngea (25%) y ganglionar (17%) (figura 34). Estos hallazgos confirman lo expuesto en la literatura y en otras series como la de **Ebdrup et al** con su población danesa estudiada a lo largo de 10 años ^(40,75,176). En el estudio publicado en 2016 por **Sama et al**, que analiza todos los casos de TB del hospital de Baltimore -Estados Unidos- entre el 2008 – 2013, se expone

como los pacientes con formas extrapulmonares de la enfermedad tenían más riesgo de hospitalización, así como tratamientos más prolongados ⁽¹⁸¹⁾.

En cuanto a su relación con la edad, y a pesar de que las diferencias no fueron significativas -probablemente por escaso tamaño muestral-, merece la pena señalar como en nuestra población, las complicaciones fueron más frecuentes en los pacientes de edad menor o igual a 3 años frente a los mayores de 3 años (28% versus 10%). En el estudio de **Carazo Gallego et al** llevado a cabo entre 2009 – 2014 con población malagueña, se describió la aparición de reacción paradójica en el 10% de sus pacientes siendo la edad media de ellos 3,1 años ⁽¹⁵⁵⁾.

7.2.3 PRESENCIA DE SECUELAS

A pesar de que el 18% de **nuestra población** presentó complicaciones, solo en el 12% se objetivó algún tipo de secuela -neurológicas, respiratorias y estética-. En algunas series exponen un porcentaje de secuelas de hasta en el 50% de los casos, sobre todo neurológicas en los casos de meningitis tuberculosa ^(80,123). En el trabajo de **Padayatchi et al** realizado entre 1992 y 2003 en pacientes sudafricanos diagnosticados de meningitis con cepas multirresistentes, el porcentaje supera el obtenido en nuestra muestra y el de las series anteriormente descritas, probablemente por tratarse exclusivamente de casos con cepas multirresistentes ⁽⁸¹⁾.

7.3 CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS

7.3.1 RESULTADO Y MEDIDA DEL MANTOUX

En nuestra serie el Mantoux se realizó en el 94% de casos y fue positivo en el 91% de ellos y con un 3% de falsos negativos. Por tanto, un resultado negativo no excluye a enfermedad siendo las principales causas del mismo, la corta edad del paciente, ITL, comorbilidad asociada, tratamientos inmunosupresores o formas graves de la enfermedad ^(56,73). De nuestra serie, solo 1 de los 2 falsos negativos pudo justificarse por alguna de estas causas -edad de 13 meses-. En cuanto al valor resultante obtenido de su medición (media 13,4 mm con DS 5,9) (tabla 27) resultó similar a la de otras series como la de **Ruiz Jiménez et al**, serie

madrileña de 22 pacientes que obtuvo una medida de 18.4 mm con rango de 8 – 20 ⁽⁵⁵⁾. **González Saldaña et al** publica en su serie de 87 pacientes analizados durante un periodo de 19 años en un hospital mejicano una positividad en la prueba del Mantoux del 60% ⁽¹⁸²⁾.

En **nuestra población** de estudio, pudimos observar, de manera significativa, como la media de la medida del Mantoux fue distinta según la asociación de fármacos empleada, siendo menor en el grupo HRZ+ A que el resto de los otros 2 grupos en los que fue similar (HRZ e HRZ+ 1ª línea) (tabla 76); este resultado probablemente se explique porque los pacientes en los que se utilizó A eran de menor edad, y, en consecuencia, con posibilidad de generar peor respuesta a la prueba del Mantoux. El hecho de que los pacientes en los que se usó la combinación de HRZ + A fueran de menor edad, concuerda con las recomendaciones de la literatura ya que, aunque el cuarto fármaco de elección suele ser el E, dada la dificultad del reconocimiento precoz de su principal complicación -neuritis óptica- en niños de corta edad, se recomienda el uso de A, la cual permite la monitorización de sus niveles plasmáticos ^(49,142,183).

7.3.2 REALIZACIÓN Y RESULTADO DE QUANTIFERON

En nuestro estudio se realizó determinación del Quantiferon en un 34% de los pacientes obteniendo resultados positivos en el 70% de ellos. La sensibilidad y especificidad de esta técnica es variable, y aunque existen series publicadas que reflejan muy baja sensibilidad (6%) como la de **Sydiroy et al** ⁽⁴¹⁾ en la mayoría de las mismas se alcanzan valores entre un 70-89% ^(40,184).

Cabe recordar que dichas técnicas se reservan para casos seleccionados como método complementario al Mantoux, -alta sospecha de enfermedad tuberculosa y resultado negativo del Mantoux o ante la posibilidad de falsos positivos del mismo- ^(43,91); de hecho, todos los casos de nuestra serie en los que se llevó a cabo dicha técnica tenían menos de 3 años de edad, formas extrapulmonares de la enfermedad y/o resultado negativo del Mantoux. Estos hallazgos podrían explicar cómo en nuestra serie en el 30% de los pacientes donde se realizó presentaron resultado negativo; y es que como expone en 2016 **Chiappini et al**

en su revisión sistemática que incluye todos los estudios publicados hasta el 31 de octubre del 2014, el rendimiento de la técnica es menor en pacientes menores de 5 años y /o inmunocomprometidos ⁽⁵⁸⁾. **Lewinsohn et al** en su estudio publicado en 2010 sobre población pediátrica estadounidense, expuso como la sensibilidad está mal definida en niños menores de 5 años ⁽¹⁸⁵⁾.

En nuestra muestra, el Mantoux presentó un 91% de resultados positivos en los pacientes realizados y el 70% la determinación de Quantiferon; se objetivó, por tanto, mayor rendimiento con la primera técnica. Nuestros datos avalan lo expuesto por **Bamford et al** en su estudio con 333 pacientes de Reino Unido, donde compara la utilidad del Mantoux frente al Quantiferon; dentro de su cohorte definió una sensibilidad del 82% para el Mantoux y del 78% para el Quantiferon ⁽¹⁸⁶⁾.

7.3.3 REALIZACIÓN Y RESULTADO DE PCR A GENOMA MT

Esta técnica es mucho más sensible que la baciloscopia y más rápida que las técnicas convencionales de cultivo, recomendándose su uso solo en casos seleccionados -sospecha de cepas resistentes, pacientes VIH o con algún tipo de inmunosupresión y en casos con alta sospecha y baciloscopia negativa- ⁽⁵¹⁾. En 2009, la **CDC** publicó una guía de manejo actualizada con todos los estudios publicados hasta la fecha para el uso de dicha técnica en el diagnóstico de TB; confirmó como proporciona resultados en 24 - 48 horas y determina un valor predictivo positivo mayor al 95% con una sensibilidad variable del 50 – 80% ⁽¹⁰³⁾. Una reciente publicación del 2016 por **Dayal et al** que incluye 142 niños con enfermedad pulmonar y extrapulmonar, expone una sensibilidad global del 69% discriminando, además, según la forma clínica -76% pulmonares frente a 65% extrapulmonares- ⁽¹⁸⁷⁾.

En **nuestra serie**, de los 25 pacientes seleccionados para su realización, resultaron positivos un 32%; esta baja sensibilidad, se asemeja con los datos publicados con la serie africana de **Andertson et al** que incluyó más de 2950 niños y que expone una sensibilidad variable entre el 35 -82% y una especificidad cercana al 85% ⁽¹⁰⁴⁾.

7.3.4 ESTUDIO DE RESISTENCIAS

Clásicamente el estudio de las resistencias de las cepas se ha llevado a cabo mediante la detección fenotípica a partir del cultivo -destacando el sistema BACTEC MGIT 960s56® para estudiar la sensibilidad frente a H, R, Z, E y S-^(105,106). Sin embargo, en los últimos años se llevan a cabo pruebas genotípicas utilizando técnicas de amplificación del ácido nucleico para determinar la resistencia a los fármacos antituberculosos, destacando entre las más usadas **Xpert®MTB**, técnica rápida que estudia los principales genes asociados a la aparición de resistencias, tanto en muestras de esputo inducido como aspirado nasofaríngeo y jugo gástrico^(108,188). **Steingart et al**, a cargo del grupo de enfermedades infecciosas de la fundación Cochrane, publicó en 2014 un metanálisis para evaluar la sensibilidad y especificidad en la detección de material genético y de resistencias en las cepas mediante la técnica Xpert®MTB/RIF; incluyó un total de 27 estudios publicados con un total de 9.557 pacientes y expuso una sensibilidad variable entre 67 – 98% y una especificidad cercana al 99%⁽¹⁰⁹⁾. Esta baja sensibilidad, contrasta con los resultados comunicados por una reciente revisión sistemática publicada en 2015 llevada a cabo por **Detjen et al**⁽¹⁰⁸⁾, donde se incluyen 15 estudios publicados con un total de 3.640 pacientes. Se concluyó que, aunque su especificidad era cercana al 93-100%, su sensibilidad era claramente inferior -en torno al 60% aunque variable entre 40-80%- y muy dependiente de la edad el niño, la presencia de inmunosupresión y el tipo y calidad de las muestras estudiadas.

En **nuestra muestra** el estudio de las resistencias de las cepas se llevó a cabo mediante el método clásico de estudio fenotípico a partir de cultivo BACTER® MGIT 960s56®. En los casos diagnosticados a partir del 2009 en adelante, además se realizó de manera asociada el estudio genotípico para la determinación molecular de resistencias a los fármacos antituberculosos.

Este hecho queda reflejado en **nuestro estudio** de manera significativa ya que en nuestra muestra se estudiaron las cepas en el 71% de los casos detectándose en el 6,25% de ellas resistencia a H -aislada o asociada a otro fármaco ya que 1 cepa presentó resistencia aislada a H, y las 2 cepas restantes tanto a H como a S-.

7.3.5 REALIZACIÓN Y RESULTADO DE TINCIÓN CON AURAMINA

En **nuestra muestra** la tinción directa con Auramina se realizó en el 82% de casos resultando positiva solo en el 7%, dato similar al expuesto en el estudio llevado a cabo en Grecia entre 2000 – 2009 por **Sydiroy et al** con una serie de 321 pacientes ⁽⁴¹⁾. Este dato es muy variable en las series pudiendo llegar al 20% en los casos de enfermedad pulmonar tipo adulto ⁽⁷³⁾ o, incluso, hasta el 56% como en el reciente estudio publicado en el Journal of Infectious Diseases en 2016 por **Elhassan et al** con su serie de 197 pacientes ⁽¹⁸⁹⁾ cuya sensibilidad probablemente sea mayor por las características demográficas de su muestra - ya que más del 75% de sus pacientes tenían edades comprendidas entre los 7 y 18 años. **Kunkel et al** publica en 2016 en un metanálisis que recoge un total de 20 estudios con un total de 18.316 niños y expone una positividad variable entre 7 – 14% ⁽⁹⁵⁾.

7.3.6 REALIZACIÓN Y RESULTADO DEL CULTIVO

En nuestra población determinaron un 34% de **casos confirmados de TB-**; y el 66% restantes de casos **probables de TB.**

La tasa de cultivos positivos del 37% en **nuestra muestra**. Estos datos concuerdan con los observados en otras series como la de **Korzeniewska-Koseła et al** con su estudio durante el año 2014 en población polaca con un total de 70 niños y con positividad del 33% en los cultivos ⁽¹⁹⁰⁾. **Oesch et al** con su estudio sobre población infantil en Suiza llevado a cabo entre los años 1996 – 2011 y que incluye un total de 320 pacientes, expone una tasa de positividad de hasta el 52% ⁽¹⁹¹⁾. En la serie mejicana estudiada durante 1994 – 2013 por **González Saldaña et al** donde analiza un total de 87 pacientes con enfermedad pulmonar el 31% de ellos presentó resultado positivo en el cultivo ⁽¹⁸²⁾.

7.3.7 SELECCIÓN DE MUESTRAS PARA ESTUDIO MICROBIOLÓGICO

Como se expone en la literatura y en las guías, el tipo de muestra varía en función de la edad de los niños, siendo el esputo inducido de elección en niños mayores,

reservándose el jugo gástrico en los de menor edad ^(56,97,98). Esta circunstancia se observó en **nuestro estudio** de manera significativa ya que en los niños de edad menor o igual a 3 años, la muestra más estudiada fue el jugo gástrico en un 74%, a diferencia de en los niños mayores a 3 años, en los que un 70% fue esputo únicamente, o esputo junto con jugo gástrico. Como demuestran otras series de estudios, como la serie africana de 194 casos estudiada entre 2001 – 2006 por **Hatherill et al** publicado en 2009 ⁽¹⁹²⁾, el rendimiento diagnóstico puede incrementarse si se obtienen varias muestras del mismo paciente. Fue por ello que en algunos de nuestros casos se recogieron más de un tipo de muestra, estudiándose un total de 89, principalmente jugo gástrico y esputo, correspondiendo solo el 20% a LBA, LCR o líquido pleural entre otros.

La rentabilidad diagnóstica de **nuestra población** dependió del tipo de muestra seleccionada al objetivar como hasta el 48% de las positivas correspondieron a muestras de jugo gástrico y solo un 17% a esputo. Aunque nuestros datos contrastan con lo expuesto en otras series como la de **Zar et al**, que publica positividad del 87% en esputo inducido y 65% jugo gástrico, la mayoría de los estudios que comparan jugo gástrico versus esputo inducido no aportan datos concluyentes, pero, en general, señalan el esputo inducido como la muestra más apropiada por su mayor rentabilidad ⁽⁹⁶⁾. La muestra de 403 niños estudiada en dos hospitales de Nueva Delhi en India y publicada en 2013 en *Pediatric Infectious Disease* por **Mukherjee et al** determinó una positividad del cultivo del 18% en esputo inducido y del 33% en jugo gástrico ⁽¹⁹³⁾. En el estudio publicado en 2007 por **Brown et al** con 140 pacientes adultos de Reino Unido, se determinó que el uso de 3 muestras de esputo inducido resultó más sensible que el uso de 3 muestras de jugo gástrico ⁽¹⁹⁴⁾; sin embargo, debemos tener en cuenta que dicha reflexión podría deberse a que en su muestra se analizan adultos cuya calidad del esputo es óptima, y no siendo así en niños de corta edad.

7.3.8 REALIZACIÓN Y PATRONES PATOLÓGICOS DE RX TÓRAX

En la totalidad de **nuestros pacientes** se realizó Rx torácica resultando patológica en el 69% y normal, o dudosa, en el resto. Enfatiza la necesidad de un alto índice de sospecha con necesidad de otras técnicas de imagen. Nuestros

datos se asimilan a los expuesto en la serie madrileña de 22 pacientes estudiados entre 2007 - 2011 de **Ruiz Jiménez et** donde hasta en el 70% de las Rx fueron patológicas, 24% normales y 6% dudosas ⁽⁵⁵⁾.

De nuestros casos, el patrón más frecuente fue el neumónico (43%) seguido del adenopático (38%), datos que se observan, por ejemplo en la serie africana de 766 pacientes pediátricos publicada en 2015 por **García-Basterio et al** donde hasta el 65% presentaban patrón neumónico y el 17% adenopático ⁽¹⁹⁵⁾. En nuestra población se objetivó, de manera significativa, que en los niños de edad menor o igual a 3 años, el patrón radiológico más frecuente fue el neumónico (70%) mientras que en de los mayores de 3 años fue el adenopático (48%). El estudio griego de **Syridoy et al**, con 321 niños expone datos concordantes al determinar que sus patrones radiológicos más frecuentes fueron el adenopático -más del 50% en los niños mayores de 3 años -el neumónico -66% en los menores de 2 años- así como las lesiones cavitadas en preadolescentes ⁽⁴¹⁾, datos avalados por la serie de **Wong et al** tras analizar 78 casos en un hospital terciario en Taiwán en el periodo entre 1997 – 2006 ⁽⁶⁰⁾.

7.3.9 REALIZACIÓN Y PATRONES PATOLÓGICOS DEL TC DE TÓRAX

Siguiendo las recomendaciones de la literatura ^(53,54) el TC de tórax se reservó para casos seleccionados -alta sospecha con estudio radiológico normal o dudas diagnosticas-, realizándose en el 56% de nuestra muestra donde objetivándose un resultado patológico en el 97% de ellos. En más de la mitad de los casos con Rx normal, así como en todos los casos con Rx dudosas, se comprobó resultado patológico en el TC. Se objetiva en otras series como la recientemente publicada en 2016 por **Tomá et al** que incluye 255 pacientes durante un periodo de estudio de 15 años, en la que hasta el 77% de sus casos con Rx normal presentaron TC patológico ⁽¹⁹⁶⁾. La serie madrileña de **Santiago et al** ⁽⁴⁰⁾ mostró resultados positivos en 117 pacientes, de los cuales 24 presentaban previamente una Rx normal; igualmente, en la población madrileña estudiada entre 2007 - 2011 por **Ruiz Jiménez et al**, todos los casos con Rx normal o dudosa presentaron TC torácico patológicos ⁽⁵⁵⁾.

En **nuestra muestra** el patrón más frecuentemente objetivado fue el de la asociación de adenopatía-neumonía hasta en 27% de los casos. Según la edad se objetivó de manera significativa que en los niños menores o iguales a 3 años el patrón más frecuente fue el adenopático asociado al neumónico (39%) mientras que en los mayores de 3 años fue la presencia de adenopatías calcificadas (37%) (tabla 102). Estos resultados se avalan nuevamente por la serie de **Tomá et al** con sus 255 pacientes en los que estudió los patrones más característicos en función de cada edad, determinando que los preadolescentes se caracterizan por lesiones apicales y cavitadas y los lactantes por afectación ganglionar y parenquimatosa ⁽¹⁹⁶⁾. Igualmente, recientes publicaciones como el trabajo de **Berti et al** ⁽¹⁷⁸⁾ -revisión sistemática publicada en 2014 donde se incluyen 22 trabajos de las principales sociedades y organizaciones más importantes en el estudio y manejo de la TB - o el estudio publicado igualmente en 2014 por la italiana **Piccini et al** ⁽⁸⁰⁾, exponen gran variedad en las lesiones radiológicas y, aunque no definen un patrón patognomónico, los signos radiológicos más sugestivos serían las adenopatías hiliares o paratraqueales, afectación miliar o lesiones cavitadas.

7.3.10 REALIZACIÓN DE FIBROBRONCOSCÓPIA

La técnica de la FB se reservó únicamente para pacientes muy seleccionados, con sospecha de afectación bronquial o complicaciones bronquiales tal y como recomienda la literatura ^(125,126,197). Solo se llevó a cabo en el 16% de **nuestros pacientes**, objetivándose estenosis bronquial por la presencia de tejido de granulación en el 7% y compresión extrínseca bronquial en el 4,5%, resultando normal en el 4,5% restante. Estos hallazgos detectados correspondieron a los más frecuentemente descritos en la literatura ⁽⁶⁵⁾ y otras series como la publicada en 2008 de **Campos et al**, que analizó 73 pacientes -de los cuales 17 eran de edad pediátrica- con TB endobronquial y donde hasta en el 64% objetivó la imagen endoscópica de granuloma-tejido de granulación, relacionando además de manera significativa, como dicha imagen endoscópica fue más frecuente en niños y jóvenes que en adultos ⁽⁶⁶⁾.

7.3.11 REALIZACIÓN DE ESTUDIO DE EXTENSIÓN

En el 29% de **nuestros pacientes** se llevó a cabo estudio de extensión para descartar o confirmar posible afectación extrapulmonar. Siguiendo las recomendaciones de la literatura y otras series publicadas ^(43,58,198), las pruebas realizadas fueron en un 42%, las de estudio abdominal mediante TC y/o ecografía abdómino-pélvica nuestra herramienta principal para diagnosticar la afectación intestinal extraluminal sobre todo con presencia de linfadenopatías siguiendo las recomendaciones de **Golden et al** que publica en 2005 una puesta al día sobre las principales formas extrapulmonares de la TB ⁽⁷⁵⁾. En un 25% se llevó a cabo estudio neurológico mediante TC y/o RM y/o ecografía craneal, al igual que en otras series como 102 niños griegos estudiados a finales de la década de los años 90 por **Maltezou et al** ⁽⁷⁶⁾ o la llevada a cabo entre 2000-2008 en Dinamarca por **Christensen et al** ⁽¹²³⁾; en este último estudio se expuso que aunque la RM parece ser de elección, el TC se realiza para descartar complicaciones agudas, motivo por el cual en nuestros casos en ocasiones se realizaron ambas pruebas.

7.3.12 CRIBADO DE LOS CONTACTOS CONVIVIENTES

Siguiendo las recomendaciones publicadas ^(57,84,85,199), en **nuestro estudio** se llevó a cabo una implicación activa en la búsqueda de casos índice en el ámbito familiar y en el estudio de los contactos tras el diagnóstico de los pacientes. En el 15% se detectó un caso de ITL y en el 56% de ET; estos porcentajes son ligeramente superiores a los de otras series que estudian este aspecto como la europea de **Syridou et al** ⁽⁴¹⁾ con un 54% de familiares con enfermedad pulmonar o la africana de **Elhassan et al** ⁽¹⁸⁹⁾ con un 31%.

Se objetivó de manera significativa en nuestra población como la presencia de un algún familiar con TB influyó en los casos, ya que en la mayoría de ellos se consiguió aislar la cepa en el caso índice y con ello el tratamiento fue ajustado según el antibiograma de la misma. Estos resultados confirman la importancia en la búsqueda activa de un posible caso índice en los convivientes cercanos del

niño ya que resulta fundamental para el conocimiento de la cepa y con ellos sus posibles implicaciones terapéuticas.

7.3.13 PROCEDENCIA Y AISLAMIENTO DE LA CEPA

Como sabemos, los niños reproducen la situación de los adultos en cuanto al aumento de casos de enfermedad así como de la transmisión de las resistencias (45,49,57). Este dato que pudimos observar en **nuestro estudio**, aunque no de manera significativa probablemente debido al tamaño muestral de la misma, ya que el 67% de las cepas resistentes tenían detectado un caso índice adulto. De forma significativa sí que se objetivó la relación entre el posible aislamiento de la cepa y la presencia de caso índice, ya que en el 37% de los casos el aislamiento de la cepa se llevó a cabo gracias al caso índice adulto, mientras que en los casos sin aislamiento de la misma, hasta el 85% no presentaban un caso índice.

7.4 CARACTERÍSTICAS TERAPEÚTICAS

7.4.1 ANTIBIOGRAMA Y TASA DE RESISTENCIA DE LAS CEPAS

Como ya se expuso previamente, en España la tasa de resistencia a H ha aumentado progresivamente a lo largo de los años hasta el 5% en la población autóctona y cercana al 10% en la inmigrante (6,142,200).

Este hecho quedó reflejado de manera significativa en **nuestro estudio** ya que se estudiaron las cepas en el 71% de los casos, detectándose en el 6,25% de ellas resistencia a H -aislada o asociada a otro fármaco- (figura 17).

Se detectó relación significativa según la **procedencia fuera autóctona o inmigrante**; en los pacientes o progenitores de origen inmigrante, hasta el 22% de las cepas presentaban algún tipo de resistencia, frente a los pacientes autóctonos en los que solo el 3% fueron resistentes. Nuestros datos son similares a los descritos en otras series como la griega de **Syridou et al** en la que se publica una tasa de resistencia en sus cepas del 11,5% (41); igualmente los de **Santiago et al** con el grupo de trabajo EREMITA con una tasa de

resistencias del 12,8%, siendo significativamente mayor en los niños de familias extranjeras frente a las españolas ⁽⁴⁰⁾.

Jiménez et al ⁽³⁴⁾ con el Grupo Español de Microbacteriología, publicó los resultados de su estudio epidemiológico llevado a cabo tras el análisis entre octubre y noviembre del 2006, de 956 cepas aisladas en 120 laboratorios de 16 comunidades autónomas españolas y de Melilla; determinó una tasa de resistencia, así como de TB-MDR, del 12% y 3,6% respectivamente, en la población inmigrante, claramente superior al 8,2% y 1,1% respectivamente de la población autóctona.

7.4.2 TRATAMIENTO ANTITUBERCULOSO: ASOCIACIÓN DE FÁRMACOS

Siguiendo las recomendaciones de los consensos ⁽¹⁴²⁾ así como de los casos y estudios recientes publicados, como el de la italiana **Piccini et al** en 2014 ^(80,143) el régimen terapéutico que se empleó en **nuestra muestra** correspondió en el 81% a antituberculosos de primera línea reservando los de segunda línea en el 19% restante. Solo en el 13% se emplearon desde el inicio del tratamiento únicamente tres fármacos -HRZ- correspondiendo el 22% de ellos a casos previamente tratados. En el 87% restante se emplearon 4 fármacos correspondiendo el 66% a HRZ + E con una edad media del grupo de 6,7 años. La segunda combinación en frecuencia fue, en un 19%, HRZ + A con una edad media del grupo de 2,2 años. Estas diferencias encontradas resultaron significativas determinando como la edad media fue claramente mayor en el grupo donde se administró E que en el que se administró A.

Estos datos avalan las recomendaciones expuestas en las últimas revisiones bibliográficas como el metanálisis de **Ettehad et al**, una revisión sistemática de todos los estudios de tratamiento en niños con TB-MDR publicados hasta octubre del 2011, con un total de 8 estudios incluidos y 315 pacientes analizados ⁽¹⁴⁴⁾. Tanto **Principi et al** con su reciente estudio publicado en 2016 ⁽⁷²⁾ como el también publicado en 2016 por **Galli et al** ⁽¹⁴⁵⁾ así como el de la italiana **Piccini et al** ⁽⁸⁰⁾ entre otros ^(71, 183,201), aconsejan E como cuarto fármaco inicial en los niños, excepto en lactantes, donde la valoración de la toxicidad oftalmológica es

complicada, aconsejándose en dicho grupo la A intramuscular. De hecho, en nuestros pacientes objetivamos como dichas indicaciones se cumplieron, ya que todos los niños mayores de 6 años fueron tratados con la asociación farmacológica de HRZ+ E y el 84,6% de los niños menores de 3 años fueron tratados con A.

7.4.3 MODIFICACIONES TERAPÉUTICAS DEFINITIVAS: FÁRMACO Y MOTIVO

El tratamiento se inicia con 4 fármacos hasta conocer la sensibilidad de la cepa o bien hasta finalizar los 2 meses iniciales de la fase de inducción ⁽¹⁴²⁻¹⁴⁴⁾. En un 72% de **nuestros pacientes** la suspensión de este cuarto fármaco se debió al aislamiento de la cepa, por tanto, el conocimiento de su antibiograma, y en un 28% tras finalizar la fase de inducción del tratamiento. Se objetivó como el 93,3% de los casos en los que se conoció el antibiograma de la cepa tenía un caso índice adulto previamente diagnosticado. Sin embargo, de los casos donde se suspendió el 4º fármaco tras finalizar la fase de inducción, el 100% ni tenían un caso índice adulto conocido ni tampoco un cultivo positivo, por lo que precisaron completar con cuatro fármacos los dos meses iniciales de tratamiento. En el 54% de los casos, el fármaco suspendido fue E y en el 16% A, objetivándose de manera significativa como de los pacientes con cepas sensibles casi en el 60% se suspendió E mientras que en más del 65% de las resistentes fue H (tabla 86). En 2008 publicó **Jiménez et al** ⁽³⁴⁾ como en su estudio de 956 cepas objetivó una resistencia aislada a H de 4,9% seguida de 3,1% a S y 0.7% para E. En la serie de **Araya et al** que estudió 28 cepas resistentes en la población chilena entre 1998 –2001 objetivó una resistencia aislada a H del 11% y ningún caso de resistencia aislada a E – pero si se detectaron resistencias a dicho fármaco en cepas multirresistentes- ⁽¹³⁵⁾.

Se objetiva por tanto que el tratamiento debe iniciarse con 4 fármacos hasta conocer la sensibilidad de la cepa -cultivo positivo en el paciente o bien en el caso índice adulto en caso de que exista- o bien hasta finalizar los 2 meses iniciales de la fase de inducción en caso de no contar con aislamiento de la cepa, siguiendo las recomendaciones expuestas en los consensos y guías ^(142,143) así

como en el metanálisis de **Ettehad et al** con más de 300 pacientes ⁽¹⁴⁴⁾. Se confirma, además, que lo más frecuente es la mono resistencia a la H siendo el E un fármaco seguro con escasas resistencias ^(178,202).

7.4.4 MODIFICACIONES TERAPÉUTICAS TEMPORALES: FÁRMACO Y MOTIVO

A lo largo del seguimiento del estudio en el 6% de los pacientes se llevó a cabo alguna modificación terapéutica de manera puntual y transitoria por la aparición de efectos secundarios. En la mayoría de los casos el fármaco retirado de manera temporal fue la Z por la aparición de hiperuricemia, dato avalado por lo expuesto en series como la madrileña de más de 300 pacientes de **Santiago et al** que señala que la hiperuricemia es el efecto más frecuente ⁽⁴⁰⁾.

7.4.5 TRATAMIENTO CORTICOIDEO COADYUVANTE

El 22% de **nuestra muestra** precisó asociar tratamiento corticoideo, objetivándose significativamente como el 66% de ellos correspondieron a formas extrapulmonares y el 33% restante a formas pulmonares con reacción paradójica asociada. **Hawkey et al** en su serie inglesa publicada en 2005 con 123 pacientes expone que administró corticoides al 52% de los casos con reacción paradójica aunque no objetivó menor duración de la misma en el grupo tratado en relación con el no tratado ⁽¹⁵¹⁾. En la serie danesa estudiada entre 2000-2008 por **Christensen et al** ⁽¹²³⁾ donde se incluyen 50 pacientes, se administró al 83% de los casos de meningitis en edad pediátrica

Prasad publica en 2009 un metanálisis llevado a cabo por la Cochrane sobre el papel de los corticoides en la meningitis tuberculosa donde incluye 7 ensayos con un total de 1.140 pacientes, encontrando que en tres ensayos las secuelas neurológicas se redujeron por el empleo de los mismos. Afirmó como el uso de corticoides en pacientes inmunocomprometidos está bien definido ya que reducen la muerte así como las secuelas posteriores, pero que no hay suficiente evidencia para su uso rutinario en pacientes inmunocompetentes ⁽¹⁵⁰⁾.

Siguiendo, pues, estas recomendaciones terapéuticas ^(71,72,150), en nuestra muestra su uso fue restringido a las formas extrapulmonares de mayor gravedad, subsidiarias de complicaciones, hecho que se objetivó de forma significativa ya que de los casos que desarrollaron complicaciones el 53% precisó corticoterapia.

7.4.6 DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

En **nuestra serie** la duración del tratamiento fue en el 78% de los pacientes de 6 meses correspondiendo todos ellos a formas pulmonares. En el 6% fue de 9 meses y en otro 6% de 12 meses, correspondiendo principalmente a formas extrapulmonares -meningitis o diseminadas-, casos con complicaciones clínicas y/o a pacientes con algún tipo de inmunosupresión asociada.

Nuestros resultados se corresponden con las recomendaciones de los consensos ⁽¹⁴²⁾ y recientes publicaciones como la de **Berti et al** -revisión sistemática publicada en 2014 que incluye 22 estudios sobre el manejo de la TB-⁽¹⁷⁸⁾ o como las publicadas en 2012 por el grupo alemán de **Shaberg et al** ⁽²⁰³⁾.

Igualmente, estos resultados se objetivan en lo relatado en otras series como en la danesa de **Christensen et al** donde el 100% de sus pacientes presentó una duración entre 9 –12 meses ⁽¹²³⁾. Igualmente, en la serie de **Álvarez et al** con 16 casos diagnosticados en 2011 en la comunidad de Cantabria, se observó que de los casos en los que el tratamiento se prolongó hasta los 9 meses, fueron aquellos que presentaron complicaciones clínicas o terapéuticas ⁽⁵²⁾.

7.4.7 CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO

El 87% de **nuestra muestra** realizó un buen cumplimiento terapéutico y solo el 13% lo hicieron de manera incompleta. Nuestra tasa de cumplimiento es similar a otras series como la africana de **Seddon et al** publicada en el 2014 que expuso un cumplimiento y curación de más del 90% en casos específicos de TB-MDR ⁽¹⁷²⁾. **Ettehad et al** con su metanálisis -en el que incluyó 8 estudios y 315 pacientes- determinó que el éxito terapéutico global fue del 81% ⁽¹⁴⁴⁾. Otras

series aportan igualmente datos similares, como la serie griega de **Syridoy et al** (89%)⁽⁴¹⁾ o la madrileña de **Santiago et al** (93%)⁽⁴⁰⁾ entre otras.

7.4.8 EVOLUCIÓN RADIOLÓGICA

Como se expone en la literatura la evolución radiológica es mucho más lenta que la clínica, pudiendo quedar lesiones residuales después del tratamiento sin que esto signifique una mala respuesta ni la necesidad de modificación del tratamiento o aumento en la duración del mismo^(43,51). **Marais et al** con su estudio llevado a cabo en Texas, publica en 2006 una puesta al día sobre la TB y confirma lo anterior, al exponer como la resolución de la enfermedad radiográfica puede tardar meses a pesar de la mejoría clínica⁽¹⁶⁵⁾. Esto se vio reflejado en **nuestra población** de estudio, ya que hasta en el 26% se objetivaron lesiones residuales tras finalizar el tratamiento.

7.4.9 TOXICIDAD TERAPÉUTICA

En líneas generales en niños, la toxicidad de los fármacos antituberculosos usados es escasa y puede solventarse con pequeñas modificaciones. Aunque los estudios específicos sobre la población pediátrica son limitados, podemos destacar como **Graham** publicó en 2011 una revisión sobre las guías de actuación de la OMS en el tratamiento de la TB infantil⁽⁷¹⁾ así como lo publicado por la italiana **Piccini et al** en 2014⁽⁸⁰⁾ y a **Marais et al**⁽¹⁶⁵⁾; todos ellos exponen que la incidencia de toxicidad terapéutica en la población pediátrica es menor que en la adulta; y que dentro de la población pediátrica la incidencia de toxicidad es parece ser algo más elevada en los niños de menor edad o con formas diseminadas de la enfermedad.

Tanto **Tostmann et al**⁽²⁰⁴⁾ con su revisión publicada en 2007 sobre la inducción de hepatotoxicidad secundaria a los fármacos antituberculosos, así como **Donald et al**⁽²⁰⁵⁾ con su revisión sistemática publicada en 2011, exponen que los efectos secundarios más frecuentemente detectados son la hipertransaminasemia

DISCUSIÓN

seguido de la hiperuricemia y neutropenia, datos que se vieron reflejados en nuestra población. **Ohkawa et al** con su muestra japonesa de 99 pacientes ⁽¹⁶⁹⁾ objetivó hepatotoxicidad grave en el 8% de ellos ocurriendo todos los casos en niños menores de 5 años. **Ettehad et al** expuso en su metanálisis sobre el tratamiento en casos multirresistentes que de los 315 pacientes, hasta en el 39% de ellos objetivó eventos adversos terapéuticos ⁽¹⁴⁴⁾.

Durante el seguimiento de **nuestros casos** se objetivó que un 44% presentó algún tipo de efecto secundario. El efecto adverso más frecuentemente detectado fue la hiperuricemia en el 29% y la **hipertransaminasemia** en el 18%, si bien, en más del 92% se trató solo de una elevación leve y transitoria, tal y como se expone en la literatura ^(57,142) así como en otras series de casos como en la publicada en 2011 por el danés **Christensen et al** ⁽¹²³⁾ en la que solo un paciente de los 55 del estudio precisó el empleo de un fármaco alternativo por la hepatotoxicidad mantenida.

La aparición de **neuritis óptica** por el empleo de E es muy poco frecuente como exponen series como la publicada en 2007 por **Thee et al** con el análisis de 48 niños alemanes, objetivando toxicidad ocular en el 0,7% ⁽¹⁴⁸⁾; de hecho, en nuestra muestra no detectamos ningún caso. No obstante, con el empleo de E, objetivamos de manera significativa, como la edad media en el grupo de paciente con HRZ+ A, fue de 2,2 años, claramente más baja que en el de HRZ + E que fue de 6,7 años., lo que coincide con la literatura que aconseja la utilización de E en edades superiores a los 5-6 años por su posible toxicidad ocular ^(80,167).

7.5 FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

La fortaleza de nuestro trabajo, es que se trata del primer estudio que se realiza en nuestro ámbito para conocer aspectos de la TB y TB-MDR en una amplia muestra de pacientes pediátricos, dado el carácter de tercer nivel de referencia del centro donde se llevó a cabo. Sus resultados nos aportan indicadores de aplicación epidemiológica y clínica

Nuestro estudio presenta, no obstante, una serie de limitaciones.

En primer lugar, su diseño retrospectivo impidió la recogida homogeneizada y pormenorizada de algunas variables que hubieran sido de interés como datos epidemiológicos y demográficos, así como sus posibles relaciones con las medidas terapéuticas llevadas a cabo. Este hecho se podría subsanar con un estudio de carácter prospectivo, que subsanaría la pérdida de datos y el sesgo de memoria.

En segundo lugar, el tamaño muestral no fue elevado dada la escasa prevalencia entre la población general de TB y TB-MDR por lo que, probablemente, algunos de los resultados que no alcanzaron significación en este estudio, lo habrían hecho con una muestra de mayor tamaño.

En tercer lugar, al tratarse de un centro de tercer nivel, la enfermedad extrapulmonar o el número de casos resistentes podrían estar sobrestimados, ya que los casos sin complicaciones asociadas y cepas sensibles podrían ser manejados en hospitales de menor nivel y solo precisar derivación o estudio en nuestro centro aquellos de mayor complejidad.

Otra limitación añadida sería la zona del estudio, ya que la provincia de Málaga es un punto geográfico donde es frecuente la inmigración de origen africana; del mismo modo, el centro donde se ha llevado a cabo el estudio es centro de referencia y de derivación hospitalaria de las zonas de Málaga, Gibraltar y Melilla, lo que podría sobrestimar los casos de pacientes de origen africano, con la posibilidad de enfermedades con complicaciones tanto clínicas -formas extrapulmonares- como terapéuticas -cepas resistentes-. Esto podría subsanarse al ampliar el estudio al resto de provincias andaluzas y así tener la posibilidad de estudiar la posible relación entre la tasa de cepas resistentes y factores demográficos y socioeconómicos -por ejemplo, su relación con zonas rurales o urbanas, o en zonas costeras o en zonas con mayor población inmigrante, entre otros-.

Estas limitaciones podrían subsanarse realizando un estudio longitudinal prospectivo a mayor escala, incluyendo todos los pacientes diagnosticados de TB en la provincia, los cuales, deberían ser remitidos a nuestro centro previo consentimiento informado, para realizar todo el estudio clínico, microbiológico y terapéutico homogeneizado

DISCUSIÓN

En conclusión, podríamos decir que la TB-MDR está presente en nuestra población, pero con diferencias en cuanto a características epidemiológicas y sociodemográfica, resultando de interés llevar a cabo una vigilancia epidemiológica que pudiera definir las directrices terapéuticas del futuro.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- La tasa global de resistencia a fármacos en nuestra población pediátrica fue de 6,257%, ligeramente superior a la tasa de 2015, probablemente debido a nuestra peculiar zona geográfica, con notable presencia de población inmigrante.
- La detección de casos de tuberculosis resistente en los niños de nuestro estudio se relaciona con la procedencia extranjera y la presencia de un caso índice adulto.
- El tratamiento antituberculoso empírico debe iniciarse de manera generalizada con 4 fármacos dado la tasa de resistencias en las cepas observadas en nuestra muestra de estudio, siendo el E el fármaco de elección (salvo en menores de 3-5 años) por su buena tolerancia y mínimas resistencias.
- Nuestros datos sugieren que los pacientes pediátricos presentan de manera predominante afectación pulmonar frente a la extrapulmonar- y que los patrones radiológicos predominantes según la edad -neumónico en lactantes, adenopático en preescolares y cavitación en preadolescentes- son similares a los expuestos en el resto de población pediátrica.
- En nuestra población, la TC de tórax se define como la prueba diagnóstica de elección en casos dudosos o con alta sospecha de enfermedad pulmonar obteniéndose resultados patológicos en más del 95% de los mismos.
- Nuestros datos confirman como las formas extrapulmonares de la enfermedad se asocian con pacientes de menor edad y de procedencia extranjera, así como al desarrollo de complicaciones clínicas y la necesidad de tratamiento corticoideo coadyuvante.

CONCLUSIONES

- El Etambutol se define como el cuarto fármaco de elección en el inicio del tratamiento, aplicándose a prácticamente el 90% de los niños mayores de 3 años de edad y sin efectos secundarios asociados.
- El tratamiento antituberculoso suele ser bien tolerado siendo la hipertransaminasemia y la hiperuricemia las reacciones adversas más frecuentes, pero leves y transitorias.
- A pesar de que el tratamiento es prolongado, el 90% de nuestra población de estudio realizó un buen cumplimiento terapéutico con una evolución favorable.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO report 2014. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2014; [consultado: 14 agosto 2016]; Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en
2. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis guidelines 4th edition. 2010 . World Health Organization, Geneva. Switzerland. [consultado: 27 agosto 2016]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44165/1/9789241547833_eng.pdf?ua=1&ua=1
3. Acosta CD, Rusovich V, Harries AD, Ahmedov S, Van den Boom M, Dara M. A new roadmap for childhood tuberculosis. Vol. 2, The Lancet Global Health. 2014.
4. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax*. 2006;61(2):158–63.
5. Ebonwu JI, Tint KS, Ihekweazu C. Low treatment initiation rates among multidrug-resistant tuberculosis patients in Gauteng, South Africa, 2011. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(8).
6. Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis extrapulmonar y formas complicadas de tuberculosis pulmonar. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69(3):271–8.
7. Vashakidze L, Salakaia A, Shubladze N, Cynamon M, Barbakadze K, Kikvidze M, et al. Prevalence and risk factors for drug resistance among hospitalized tuberculosis patients in Georgia. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(9):1148–53.
8. Ritz N, Curtis N. Novel concepts in the epidemiology, diagnosis and prevention of childhood tuberculosis. *Swiss Med Wkly*. 2014;10;144:w14000.
9. Informe mundial sobre la tuberculosis 2015. World Health Organization, Geneva, Switzerland. [consultado: 14 agosto 2016]. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr2015_execsummary_es.pdf?ua=1
10. Sanz Barbero B, Blasco Hernández T, Galindo Carretero S. Antituberculosis treatment default among the immigrant population: mobility and lack of family support. *Gac Sanit*. 2009;23 Suppl 1:80–5.
11. Fairlie L, Beylis NC, Reubenson G, Moore DP, Madhi SA. High prevalence of childhood multi-drug resistant tuberculosis in Johannesburg, South Africa: a cross sectional study. *BMC Infect Dis*. 2011;11(1):28.
12. Oxlade O, Menzies D. Putting numbers on the End TB Strategy—an

- impossible dream? Lancet Glob Heal. 2016 Nov;4(11):e764–5.
13. Organización Mundial de la Salud. 67ª Asamblea mundial de la salud Resoluciones y decisiones. Organización Mundial de la Salud. Ginebra. 19-24 de Mayo 2014. WHA67/2014/REC/1. [consultado: 30 septiembre 2016]; Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA67-REC1/A67_2014_REC1-en.pdf#page=1
 14. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial y metas para la prevención, la atención y el control de la tuberculosis después del 2015. Organización Mundial de la Salud. Consejo Ejecutivo. 134ª reunión. 29 de Noviembre 2013. EB134/12. WHA65/2012/REC/3. [consultado: 30 agosto 2016]. Disponible en: http://apps.who.int/gb/or/e/e_wha65r3.html
 15. McLaren ZM, Milliken AA, Meyer AJ, Sharp AR. Does directly observed therapy improve tuberculosis treatment? More evidence is needed to guide tuberculosis policy. BMC Infect Dis. 2016;16(1):537.
 16. Pinet G. World Health Organization. Good Practice in Legislation and Regulations for TB Control: An Indicator of Political Will. WHO/CDS/TB/2001290. Mayo 2001; World Health Organization, Geneva, Switzerland. [consultado: 30 diciembre 2016]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68708/1/WHO_CDS_TB_2001.290.pdf
 17. World Health Organization/Rockefeller Foundation. Human Resources Development for TB Control. Report of a consultacion held on 27 and 28 august. 2003; WHO_HTM_TB_2004.340. World Health Organization / Rockefeller Foundation. Geneva. Switzerland. 2004. [consultado: 30 diciembre 2016]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68866/1/WHO_HTM_TB_2004.340.pdf
 18. World Health Organization. Estrategia Fin a la TB: objetivos e indicadores. World Health Organization. [consultado: 24 agosto 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/tb/strategy/end-tb/es/#>
 19. Directrices para la vigilancia de la farmacorresistencia en la tuberculosis 5 a edición. Organización Mundial de la Salud. ISBN 978 92 4 354913 2
 20. Cruz AT, Starke JR. What's in a number? Accurate estimates of childhood tuberculosis. Vol. 2, The Lancet Global Health. Publicado online 9 de julio 2014. [consultado: 28 diciembre 2016]. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70269-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70269-4)
 21. Fogel N. Tuberculosis: A disease without boundaries. Tuberculosis 95 (2015) 527e531.
 22. Skinner D, Claassens M. It's complicated: why do tuberculosis patients not initiate or stay adherent to treatment? A qualitative study from South Africa. BMC Infect Dis. 2016;16(1):712.
 23. Organización Mundial de la Salud. Mejora para el diagnóstico y tratamiento

- pulmonar y extrapulmonar con baciloscopia negativa en adultos y adolescentes. Recomendaciones para entornos con alta prevalencia de VIH y recursos limitados. World Health Organization. WHO/HTM/TB/2007.379 WHO/HIV/2007.01 [consultado: 28 diciembre 2016]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69488/1/WHO_HTM_TB_2007.379_spa.pdf
24. Organización Mundial de la Salud. Fórmulas de colaboración público-privada para la asistencia y el control de la tuberculosis. Prestadores de asistencia sanitaria. WHO. 2016; [consultado: 30 diciembre 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/tb/careproviders/ppm/about/es/>
 25. Falzon D, Timimi H, Kurosinski P, Migliori GB, Van Gemert W, Denkinger C, et al. Digital health for the End TB Strategy: developing priority products and making them work. *Eur Respir J*. 2016; 48(1):29–45.
 26. World Health Organisation. Hoja de Ruta para abordar la TB infantil. 2016. WHO/HTM/TB/2013.12 [consultado 17 agosto 2016]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205064/1/9789243506135_spa.pdf?ua=1
 27. Graham SM, Grzemska M, Brands A, Nguyen H, Amini J, Triasih R, et al. Regional initiatives to address the challenges of tuberculosis in children: Perspectives from the Asia-Pacific region. *Int J Infect Dis*. 2015;32.
 28. Cuevas LE, Browning R, Bossuyt P, Casenghi M, Cotton MF, Cruz AT, et al. Evaluation of tuberculosis diagnostics in children: 2. Methodological issues for conducting and reporting research evaluations of tuberculosis diagnostics for intrathoracic tuberculosis in children. Consensus from an expert panel. *J Infect Dis*. 2012;(suppl 2):S209-15.
 29. Fletcher HA, Schragger L. TB vaccine development and the End TB Strategy: importance and current status. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2016;110(4):212–8.
 30. Tomioka H, Namba K. [Development of antituberculous drugs: current status and future prospects]. *Kekkaku*. 2006;81(12):753–74.
 31. World Health Organization. WHO report 2015. Perfil de TB en España año 2015 2016 [consultado 26 noviembre 2016]. Disponible en: www.who.int/tb/data
 32. Arguin PM, Marano N, Freedman DO. Globally Mobile Populations and the Spread of Emerging Pathogens. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(11): 1713-1714
 33. MacPherson DW, Gushulak BD, Baine WB, Bala S, Gubbins PO, Holtom P, et al. Population mobility, globalization, and antimicrobial drug resistance. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(11):1727–32.
 34. Jiménez MS, Casal M, Grupo Español de Micobacteriología (GEM). Situación de las resistencias a fármacos de *Mycobacterium tuberculosis* en España. *Rev Esp Quimioter*. 2008;21(1):22–5.

BIBLIOGRAFÍA

35. Grupo de Trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Interpretación de la prueba de tuberculina en niños. *An Pediatría (Barc)*. 2003;59(6):582–5.
36. Mellado Peña MJ; Baquero-Artigao F; Santiago García B. Creación de un registro nacional de casos de tuberculosis en la edad pediátrica (pTBred). [consultado 26 noviembre 26]; Disponible en:<http://www.neumoped.org/docs/ProyectoCEICRegistroNacionalTBPed.pdf>
37. Grupo de Trabajo de Tuberculosis de Las Sociedades Científicas. National plan for the prevention and control of tuberculosis in Spain. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(3):139–44.
38. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España . Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Año 2014. p. 1–33. [consultado 26 noviembre 26]; Disponible: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf_2015/TB_Informe_2014.pdf
39. Bayhan Gİ, Tanır G, Metin Ö, Şimsek H, Aydın Teke T, Öz FN, et al. Pediatric Tuberculosis in Turkey: A Review of 8-Years Period in a Tertiary Care Hospital. *Turk J Pediatr*. 2016;57(5):431–8.
40. Santiago B, Baquero-Artigao F, Mejías A, Blázquez D, Jiménez MS, Mellado-Peña MJ, et al. Pediatric drug-resistant tuberculosis in Madrid: family matters. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(4):345–50.
41. Syridou G, Mavrikou M, Amanatidou V, Spyridis N, Prasad P, Papaventsis D, et al. Trends in the epidemiology of childhood tuberculosis in Greece. *Int J Tuberc Lung Dis* 16 (6); 749-755
42. World Health Organisation. OMS | Tuberculosis infantil. World Health Organisation. [consultado 17 agosto 2016]; Disponible en: <http://www.who.int/tb/challenges/children/es/>
43. Méndez Echevarría A. Tuberculosis. *An Pediatr Contin*. 2014;12(3):124–32.
44. Nejat S, Buxbaum C, Eriksson M, Pergert M, Bennet R. Pediatric tuberculosis in Stockholm: a mirror to the world. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(3):224–7.
45. Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, Seddon JA. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Heal*. 2014;2(8):e453-9.
46. Manissero D, Hollo V, Huitric E, Kodmon C, Amato-Gauci A. Analysis of tuberculosis treatment outcomes in the European Union and European Economic Area: efforts needed towards optimal case management and control. *Euro Surveill*. 2010;15(11).
47. O'Garra A, Redford PS, McNab FW, Bloom CI, Wilkinson RJ, Berry MPR. The immune response in tuberculosis. *Annu Rev Immunol*.

2013;31(1):475–527.

48. García-Mauricio A, Asensi Botet F, Arístegui Fernández J, Álvez González F, del Castillo Martín F, García de Miguel M, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la exposición a tuberculosis y de la infección tuberculosa latente en niños. *An Pediatr (Barc)* 2006;64(1):59–65.
49. Mellado Peña M^aJ. Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66(6):597–602.
50. Graham SM, Ahmed T, Amanullah F, Browning R, Cardenas V, Casenghi M, et al. Evaluation of tuberculosis diagnostics in children: 1. Proposed clinical case definitions for classification of intrathoracic tuberculosis disease. Consensus from an expert panel. *J Infect Dis*. 2012;(suppl 2):S199-208.
51. Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Altet Gómez N, Baquero-Artigao F, Escribano Montaner A, Gómez-Pastrana Durán D, et al. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72(4):283.e1-283.e14.
52. Álvarez-Álvarez C, Otero Fernández M, Cabero-Pérez MJ, Guerra Díez L, Galán Cuesta M, Agüero Balbín J. Descripción de brote de tuberculosis y utilidad de la ecografía mediastínica. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79(5):293–9.
53. Gómez-Pastrana D, Carceller-Blanchard A. Should pulmonary computed tomography be performed in children with tuberculosis infection without apparent disease?. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67(6):585–93.
54. Andronikou S, Joseph E, Lucas S, Brachmeyer S, Du Toit G, Zar H, et al. CT scanning for the detection of tuberculous mediastinal and hilar lymphadenopathy in children. *Pediatr Radiol*. 2004;34(3):232–6.
55. Ruiz Jiménez M, Guillén Martín S, Prieto Tato LM, Cacho Calvo JB, Álvarez García A, Soto Sánchez B, et al. “Induced sputum versus gastric lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children.” *BMC Infect Dis*. 2013;13(1):222.
56. Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Altet Gómez N, Baquero-Artigao F, Escribano Montaner A, Gómez-Pastrana Durán D, et al. [Diagnosis of tuberculosis in pediatrics. Consensus document of the Spanish Society of Pediatric Infectology (SEIP) and the Spanish Society of Pediatric Pneumology (SENP)]. *An Pediatr (Barc)*. 2010;73(3):143.e1-143.14.
57. A. Méndez Echevarría FB-A. Tuberculosis Pulmonar. *Pediatr Integr*. 2016;20(2):109–18.
58. Chiappini E, Lo Vecchio A, Garazzino S, Marseglia GL, Bernardi F, Castagnola E, et al. Recommendations for the diagnosis of pediatric tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(1):1–18.
59. Prada Arias M, Jardón Bahía JA, Rodríguez Barca P, Dargallo Carbonell T, Estévez Martínez E, Bautista Casasnovas A, et al. Endobronchial tuberculous granuloma in children. *Eur J Pediatr Surg*. 2006;16(4):265–8.

BIBLIOGRAFÍA

60. Wong K-S, Huang Y-C, Lai S-H, Chiu C-Y, Huang Y-H, Lin T-Y. Validity of symptoms and radiographic features in predicting positive AFB smears in adolescents with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010;14(2):155–9.
61. Buonsenso D, Lancella L, Delogu G, Krzysztowiak A, Testa A, Ranno O, et al. A twenty-year retrospective study of pediatric tuberculosis in two tertiary hospitals in Rome. *Pediatr Infect Dis J.* 2012 Oct;31(10):1022–6.
62. Cruz AT, Starke JR. Pediatric tuberculosis. *Pediatr Rev.* 2010;31(1):13-25-6.
63. Mandalakas AM, Starke JR. Current concepts of childhood tuberculosis. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2005;16(2):93–104.
64. Starke JR. Tuberculosis in children. *Semin Respir Crit Care Med [Internet].* 2004 Jun;25(3):353–64.
65. Goussard P, Gie RP, Kling S, Schaaf HS, Kritzinger F, Andronikou S, et al. The outcome of infants younger than 6 months requiring ventilation for pneumonia caused by *Mycobacterium tuberculosis*. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(5):505–10.
66. Miguel Campos E, Puzo Ardanuy C, Burgués Mauri C, Castella Riera J. A study of 73 cases of bronchial tuberculosis. *Arch Bronconeumol.* 2008;44(5):282–4.
67. Marais BJ, Obihara CC, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Lombard C, et al. The prevalence of symptoms associated with pulmonary tuberculosis in randomly selected children from a high burden community. *Arch Dis Child.* 2005; 90(11):1166–70.
68. Marais BJ, Gie RP, Obihara CC, Hesselning AC, Schaaf HS, Beyers N. Well defined symptoms are of value in the diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child.* 2005; 90(11):1162–5.
69. Marais BJ, Gie RP, Hesselning AC, Schaaf HS, Lombard C, Enarson DA, et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. *Pediatrics.* 2006 Nov;118(5):e1350-9.
70. Chakrabarti B, Davies PDO. Pleural tuberculosis. *Monaldi Arch chest Dis.* 2006; 65(1):26–33.
71. Graham SM. Treatment of paediatric TB: revised WHO guidelines. *Paediatr Respir Rev.* 2011; 12(1):22–6
72. Principi N, Galli L, Lancella L, Tadolini M, Migliori GB, Villani A, et al. Recommendations Concerning the First-Line Treatment of Children with Tuberculosis. *Paediatr Drugs.* 2016; 18(1):13–23.
73. Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(4):1376–95.
74. Cruz AT, Karam LB, Orth RC, Starke JR. Disseminated tuberculosis in 2 children with inflammatory bowel disease receiving infliximab. *Pediatr*

- Infect Dis J. 2014; 33(7):779–81.
75. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Physician*. 2005; 72(9):1761–8.
 76. Maltezou HC, Spyridis P, Kafetzis DA. Extra-pulmonary tuberculosis in children. *Arch Dis Child [Internet]*. 2000; 83(4):342–6.
 77. A. Méndez Echevarría, M.J. Mellado Peña, F. Baquero Artigao* MJGM. Tuberculosis. In: *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP: Infectología pediátrica, 3ª Edición ERGON*. 2011. p. 103–12.
 78. Jawahar MS. Scrofula revisited: an update on the diagnosis and management of tuberculosis of superficial lymph nodes. *Indian J Pediatr*. 2000; 67(2 Suppl):S28-33.
 79. Castiñeira Estévez A, López Pedreira M, Pena Rodríguez M, Liñares Iglesias M. Manifestaciones radiológicas de la tuberculosis pulmonar. *Med Integr* 2002; 39: 192–206.
 80. Piccini P, Chiappini E, Tortoli E, de Martino M, Galli L. Clinical peculiarities of tuberculosis. *BMC Infect Dis*. 2014; 14(Suppl 1):S4.
 81. Padayatchi N, Bamber S, Dawood H, Bobat R. Multidrug-resistant tuberculous meningitis in children in Durban, South Africa. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25(2):147–50.
 82. Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, Török ME, Misra UK, Prasad K, et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10(11):803–12.
 83. Alcaïs A, Fieschi C, Abel L, Casanova J-L. Tuberculosis in children and adults: two distinct genetic diseases. *J Exp Med*. 2005; 202(12):1617–21.
 84. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:297.
 85. National Tuberculosis Controllers Association, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2005; 54/(No.RR-15):1–47.
 86. Cruz A, Starke J. Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev [Internet]*. 2007; 8(2):107–17.
 87. Nicol MP, Davies M-A, Wood K, Hatherill M, Workman L, Hawkrigde A, et al. Comparison of T-SPOT.TB assay and tuberculin skin test for the evaluation of young children at high risk for tuberculosis in a community setting. *Pediatrics*. 2009; 123(1):38–43.
 88. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, LoBue P, Goldberg S, Castro K, et al. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect

- Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2010; 59(RR-5):1–25.
89. European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm; 2011. ISBN 978-92-9193-240-5
 90. Hertting O, Shingadia D. Childhood TB: when to think of it and what to do when you do. J Infect. 2014; 68 Suppl 1:S151-4.
 91. Reechaipichitkul W, Pimrin W, Bourpoern J, Prompinij S, Faksri K. Evaluation of the QuantiFERON®-TB Gold In-Tube assay and tuberculin skin test for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in northeastern Thailand. Asian Pacific J allergy Immunol. 2015; 33(3):236–44.
 92. Pearce E, Woodward J, Nyandiko W, Vreeman R, Ayaya S. A Systematic Review of Clinical Diagnostic Systems Used in the Diagnosis of Tuberculosis in Children. AIDS Research and Treatment. 2012; Artículo ID 401896, DOI:10.1155/2012/401896
 93. Hepple P, Ford N, McNerney R. Microscopy compared to culture for the diagnosis of tuberculosis in induced sputum samples: a systematic review. Int J Tuberc Lung Dis. 2012;16(5):579–88.
 94. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175(4):367–416
 95. Kunkel A, Abel Zur Wiesch P, Nathavitharana RR, Marx FM, Jenkins HE, Cohen T. Smear positivity in paediatric and adult tuberculosis: systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2016; 16(1):282.
 96. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. Lancet 2005; 365(9454):130–4.
 97. Moore HA, Apolles P, de Villiers PJT, Zar HJ. Sputum induction for microbiological diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis in a community setting. Int J Tuberc Lung Dis. 2011; 15(9):1185–90, i.
 98. Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, Soares SLM, Mello FCQ, Reingold AL, et al. Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167(5):723–5.
 99. Stockdale AJ, Duke T, Graham S, Kelly J, Duke T, Kelly J. Evidence behind the WHO guidelines: hospital care for children: what is the diagnostic accuracy of gastric aspiration for the diagnosis of tuberculosis in children? J Trop Pediatr. 2010;56(5):291–8.
 100. Marais BJ, Hesselink AC, Gie RP, Schaaf HS, Enarson DA, Beyers N. The bacteriologic yield in children with intrathoracic tuberculosis. Clin Infect Dis.

2006; 42(8):e69-71

101. Oberhelman RA, Soto-Castellares G, Gilman RH, Caviedes L, Castillo ME, Kolevic L, et al. Diagnostic approaches for paediatric tuberculosis by use of different specimen types, culture methods, and PCR: a prospective case-control study. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10(9):612–20.
102. Wolf H, Mendez M, Gilman RH, Sheen P, Soto G, Velarde AK, et al. Diagnosis of pediatric pulmonary tuberculosis by stool PCR. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2008; 79(6):893–8.
103. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated guidelines for the use of nucleic acid amplification tests in the diagnosis of tuberculosis. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2009; 58(1):7–10.
104. Anderson ST, Kaforou M, Brent AJ, Wright VJ, Banwell CM, Chagaluka G, et al. Diagnosis of childhood tuberculosis and host RNA expression in Africa. *N Engl J Med*. 2014;370(18).
105. Hanna BA, Ebrahimzadeh A, Elliott LB, Morgan MA, Novak SM, Rusch-Gerdes S, et al. Multicenter evaluation of the BACTEC MGIT 960 system for recovery of mycobacteria. *J Clin Microbiol*. 1999; 37(3):748–52
106. Cruciani M, Scarparo C, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Mengoli C. Meta-analysis of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460 TB, with or without solid media, for detection of mycobacteria. *J Clin Microbiol*. 2004; 42(5):2321–5.
107. Marín M, García de Viedma D, Ruíz-Serrano MJ, Bouza E. Rapid direct detection of multiple rifampin and isoniazid resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory samples by real-time PCR. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004; 48(11):4293–300.
108. Detjen AK, DiNardo AR, Leyden J, Steingart KR, Menzies D, Schiller I, et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015; 3(6):451–61.
109. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. In: Steingart KR, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; Issue 1. Art. No.: CD009593. DOI: 10.1002/14651858.CD009593.pub3.
110. Andronikou S, Vanhoenacker FM DBA. Advances in imaging chest tuberculosis: blurring of differences between children and adults. *Clin Chest Med*. 2009; 30(4):717–44, viii.
111. Britton P, Perez-Velez CM MB. Diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis in children. *N S W Public Health Bull*. 2013; 24(1):15–21.
112. Sánchez-Albisua I, Baquero-Artigao F, Del Castillo F, Borque C, García-Miguel MJ, Vidal ML. Twenty years of pulmonary tuberculosis in children:

- what has changed? *Pediatr Infect Dis J.* 2002; 21(1):49–53.
113. Swingler GH, du Toit G, Andronikou S, van der Merwe L, Zar HJ. Diagnostic accuracy of chest radiography in detecting mediastinal lymphadenopathy in suspected pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child.* 2005; 90(11):1153–6.
 114. Montero EM, Rodríguez FP, Palacios MM, López R, Pediatría S De, Infanta H. Tuberculosis endobronquial que simula un enfisema lobar congénito Tuberculosis diseminada con afectación grave del sistema nervioso central poco sintomática. *An pediatría (Barc).* 2008; 69(2):193–4.
 115. Tagarro García A, Barrio Gómez de Agüero MI, Martínez Carrasco C, Antelo Landeira C, Díez Dorado R, del Castillo F, et al. [Fiberoptic bronchoscopy in childhood endobronchial tuberculosis]. *An Pediatr (Barc).* 2004; 61(4):314–9.
 116. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med.* 2012; 367(4):348–61.
 117. Lucas S AS, Goussard P GR. CT features of lymphobronchial tuberculosis in children, including complications and associated abnormalities. *Pediatr Radiol.* 2012; 42(8):923–31
 118. Hopewell PC, Pai M, Maher D, Uplekar M RM. International standards for tuberculosis care. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6(11):710–25.
 119. Güneş A, Uluca Ü, Aktar F, Konca Ç, Şen V, Ece A, et al. Clinical, radiological and laboratory findings in 185 children with tuberculous meningitis at a single centre and relationship with the stage of the disease. *Ital J Pediatr.* 2015; 41(1):75.
 120. Pienaar M, Andronikou S, van Toorn R. MRI to demonstrate diagnostic features and complications of TBM not seen with CT. *Childs Nerv Syst.* 2009; 25(8):941–7.
 121. Shah I, Uppuluri R. Clinical profile of abdominal tuberculosis in children. *Indian J Med Sci.* 2010; 64(5):204–9.
 122. Burkett EA, Bradshaw WT. Neonatal tuberculosis: neonatal intensive care unit considerations in the United States. *Adv Neonatal Care.* 2011; 11(6):376–81.
 123. Christensen A-SH, Andersen AB, Thomsen VO, Andersen PH, Johansen IS. Tuberculous meningitis in Denmark: a review of 50 cases. *BMC Infect Dis* 2011; 11(1):47.
 124. Marais BJ. Tuberculosis in children. *Pediatr Pulmonol.* 2008; 43(4):322–9.
 125. Bibi H, Mosheyev A, Shoseyov D, Feigenbaum D, Kurzbart E, Weiller Z. Should bronchoscopy be performed in the evaluation of suspected pediatric pulmonary tuberculosis? *Chest.* 2002; 122(5):1604–8.
 126. Goussard P, Gie R. Airway involvement in pulmonary tuberculosis.

- Paediatr Respir Rev. 2007; 8(2):118–23.
127. Cakir E, Uyan ZS, Oktem S, Karakoc F, Ersu R, Karadag B, et al. Flexible bronchoscopy for diagnosis and follow up of childhood endobronchial tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27(9):783–7.
 128. Ledesma Albarrán JM, Pérez Ruiz E, Fernández V, González Martínez B, Pérez Frías J, Martínez Valverde A. Endoscopic evaluation of endobronchial tuberculosis in children. *Arch Bronconeumol*. 1996; 32(4):183–6.
 129. Agarwal S, Hong DK, Soslow J, Chang KW. Not your routine foreign body: endobronchial tuberculosis in an infant. *Pediatrics*. 2005; 116(1):246–8.
 130. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Extensively drug-resistant tuberculosis--United States, 1993-2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2007 Mar 23 [cited 2016 Oct 30];56(11):250–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17380107>
 131. Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Lancet Infect Dis*. 2003; 3(10):624–32.
 132. Navas Elorza E, Moreno Guillén S. [Multi-drug resistant and extremely drug resistant]. *Rev española Sanid Penit*. 2010; 12(3):91–8.
 133. Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, Parr JB, Keshavjee S, Pérez-Vélez CM, et al. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. *Lancet*. 2014; 383(9928):1572–9.
 134. World Health Organization. OMS | Tuberculosis: datos y cifras. World Health Organization. Marzo 2016 [consultado el 17 agosto 2016]; Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>
 135. Araya P, Velasco M, Tognarelli J, Arias F, Leiva T, Scapatticio A, et al. [Detection of genes associated with drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Chile]. *Rev Med Chil*. 2011; 139(4):467–73.
 136. Seddon JA, Perez-Velez CM, Schaaf HS, Furin JJ, Marais BJ, Tebruegge M, et al. Consensus statement on research definitions for drug-resistant tuberculosis in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2013;2(2).
 137. Nicol MP, Spiers K, Workman L, Isaacs W, Munro J, Black F, et al. Xpert MTB/RIF testing of stool samples for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *Clin Infect Dis*. 2013;57(3).
 138. Raizada N, Sachdeva KS, Swaminathan S, Kulsange S, Khaparde SD, Nair SA, et al. Piloting upfront Xpert MTB/RIF testing on various specimens under programmatic conditions for diagnosis of TB & DR-TB in paediatric population. *PLoS One*. 2015;10(10).
 139. Marcy O, Ung V, Goyet S, Borand L, Msellati P, Tejiokem M, et al. Performance of Xpert MTB/RIF and Alternative Specimen Collection Methods for the Diagnosis of Tuberculosis in HIV-Infected Children. *Clin Infect Dis*. 2016;62(9).

BIBLIOGRAFÍA

140. Schaaf HS, Marais BJ. Management of multidrug-resistant tuberculosis in children: a survival guide for paediatricians. *Paediatr Respir Rev.* 2011; 12(1):31–8.
141. Velayutham B, Nair D, Ramalingam S, Perez-Velez CM, Becerra MC, Swaminathan S. Setting priorities for a research agenda to combat drug-resistant tuberculosis in children. *Public Heal action.* 2015; 5(4):222–35.
142. Mellado Peña MJ, Baquero-Artigao F, Moreno-Perez D. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre la tuberculosis resistente a fármacos. *An Pediatr.* 2009;71(5):447–58.
143. Achar J, Berry C, Herboczek K, Parpieva N, Tillyashaykhov MN, Tigay ZN, et al. Multidrug-Resistant Tuberculosis in Child Successfully Treated with 9-Month Drug Regimen. *Emerg Infect Dis.* 2015; 21(11):2105–6.
144. Ettehad D, Schaaf HS, Seddon JA, Cooke GS, Ford N. Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12(6):449–56.
145. Galli L, Lancella L, Garazzino S, Tadolini M, Matteelli A, Migliori GB, et al. Recommendations for treating children with drug-resistant tuberculosis. *Pharmacol Res.* 2016; 105:176-82.
146. Seddon JA, Hesselning AC, Marais BJ, McIlleron H, Peloquin CA, Donald PR, et al. Paediatric use of second-line anti-tuberculosis agents: a review. *Tuberculosis (Edinb).* 2012; 92(1):9–17.
147. Pinon M, Scolfaro C, Bignamini E, Cordola G, Esposito I, Milano R, et al. Two pediatric cases of multidrug-resistant tuberculosis treated with linezolid and moxifloxacin. *Pediatrics.* 2010; 126(5):e1253-6.
148. Thee S, Detjen A, Quarcoo D, Wahn U, Magdorf K. Ethambutol in paediatric tuberculosis: aspects of ethambutol serum concentration, efficacy and toxicity in children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007; 11(9):965–71.
149. Caminero J, Sotgiu G, Zumla A, Migliori G. Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2010; 10(9):621–9.
150. Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. Prasad K, editor. *Cochrane database Syst Rev.* 2008; Issue 1. Art. No.: CD002244. DOI: 10.1002/14651858.CD002244.pub3.
151. Hawkey CR, Yap T, Pereira J, Moore DAJ, Davidson RN, Pasvol G, et al. Characterization and management of paradoxical upgrading reactions in HIV-uninfected patients with lymph node tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2005; 40(9):1368–71.
152. Safdar A, Brown AE, Kraus DH, Malkin M. Paradoxical reaction syndrome complicating aural infection due to *Mycobacterium tuberculosis* during therapy. *Clin Infect Dis.* 2000; 30(3):625–7.
153. Donato L, Helms P, Barats A, Lebris V. [Bronchoscopy in childhood

- pulmonary tuberculosis]. Arch Pediatr. 2005; 12 Suppl 2:S127-31.
154. Özer M, Özsürekci Y, Cengiz AB, Emiralioglu N, Doğru D, Oğuz KK, et al. A Case of Tuberculous Meningitis with Paradoxical Response in a 14-Year-Old Boy. Case Rep Infect Dis. 2016:5875628. Epub 2016 Oct 11.
 155. Carazo Gallego B, Moreno-Pérez D, Nuñez Cuadros E, Mesa Fernandez A, Martin Cantero M, Obando Pacheco P, et al. Paradoxical reaction in immunocompetent children with tuberculosis. Int J Infect Dis. 2016; 51:15–8.
 156. Del Rio Camacho G, Jiménez Jiménez AB, Górgolas Hernández-Mora M, Sanz Calvo ML, Montoro Chavarrias S, Bernacer Borja M. Paradoxical reaction to tuberculosis treatment in an immunocompetent adolescent. An Pediatr (Barc). 2011; 74(6):431–3
 157. Fernández-Fúnez A. Paradoxical response during anti-tuberculosis treatment in immunocompetent patients. Med Clin (Barc). 2009; 133(16):637–43.
 158. Meintjes G, Lawn SD, Scano F, Maartens G, French MA, Worodria W, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings. Lancet Infect Dis. 2008; 8(8):516–23.
 159. Farinha NJ, Razali KA, Holzel H, Morgan G, Novelli VM. Tuberculosis of the central nervous system in children: a 20-year survey. J Infect. 2000; 41(1):61–8.
 160. Husain M, Jha DK, Rastogi M, Husain N, Gupta RK. Role of neuroendoscopy in the management of patients with tuberculous meningitis hydrocephalus. Neurosurg Rev. 2005; 28(4):278–83.
 161. Wang H, Lin H, Jiang G. Pulmonary resection in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a retrospective study of 56 cases. Ann Thorac Surg. 2008; 86(5):1640–5.
 162. Demir K, Okten A, Kaymakoglu S, Dincer D, Besisik F, Cevikbas U, et al. Tuberculous peritonitis--reports of 26 cases, detailing diagnostic and therapeutic problems. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2001; 13(5):581–5.
 163. Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños. An pediatría (Barc).2007; 66(6):597–602.
 164. Loeffler A. Pediatric tuberculosis. Semin Respir Infect. 2003; 18(4):272–91
 165. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 173(10):1078–90.
 166. Feja K, McNelley E, Tran CS, Burzynski J, Saiman L. Management of pediatric multidrug-resistant tuberculosis and latent tuberculosis infections in New York City from 1995 to 2003. Pediatr Infect Dis J. 2008; 27(10):907–

- 12.
167. Donald PR, Maher D, Maritz JS, Qazi S. Ethambutol dosage for the treatment of children: literature review and recommendations. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006; 10(12):1318–30.
168. Lodha R, Menon PR, Kabra SK. Concerns on the dosing of antitubercular drugs for children in RNTCP. *Indian Pediatr.* 2008; 45(10):852–4.
169. Ohkawa K, Hashiguchi M, Ohno K, Kiuchi C, Takahashi S, Kondo S, et al. Risk factors for antituberculous chemotherapy-induced hepatotoxicity in Japanese pediatric patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 72(2):220–6.
170. Grupo de trabajo de Tuberculosis de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. [Consensus document for the treatment of pulmonary tuberculosis in children]. *An Pediatr (Barc).* 2007; 66(6):597–602.
171. Seddon JA, Thee S, Jacobs K, Ebrahim A, Hesselting AC, Schaaf HS. Hearing loss in children treated for multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect.* 2013; 66(4):320–9.
172. Seddon JA, Hesselting AC, Godfrey-Faussett P, Schaaf HS. High treatment success in children treated for multidrug-resistant tuberculosis: an observational cohort study. *Thorax.* 2014;69(5).
173. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(7):1884–94.
174. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis Associated with Infliximab, a Tumor Necrosis Factor α -Neutralizing Agent. *N Engl J Med.* 2001; 345(15):1098–104.
175. Aibana O, Acharya X, Huang C-C, Becerra MC, Galea JT, Chiang SS, et al. Nutritional Status and Tuberculosis Risk in Adult and Pediatric Household Contacts. *Pai M, editor. PLoS One.* 2016; 11(11):e0166333.
176. Ebdrup L, Storgaard M, Jensen-Fangel S, Obel N. Ten years of extrapulmonary tuberculosis in a Danish university clinic. *Scand J Infect Dis.* 2003; 35(4):244–6.
177. Proaño A, Bravard MA, Tracey BH, López JW, Comina G, Zimic M, et al. Protocol for studying cough frequency in people with pulmonary tuberculosis. *BMJ Open.* 2016; 6(4):e010365.
178. Berti E, Galli L, Venturini E, de Martini M, Chiappini E. Tuberculosis in childhood: a systematic review of national and international guidelines. *BMC Infect Dis.* 2014;14(Suppl 1):S3
179. Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Arellano-Macías M del R, Hernández-Cobos S, García-Ituarte AZ, Serna-Vela FJ. Clinical and epidemiological

- features of extrapulmonary tuberculosis in a high incidence region. *Salud Publica Mex.* 2014; 56(2):189–96.
180. Li R-L, Wang J-L, Wang X-F, Wang M-S. Tuberculosis in infants: a retrospective study in China. *Springerplus.* 2016; 5(1):546.
 181. Sama JN, Chida N, Polan RM, Nuzzo J, Page K, Shah M. High proportion of extrapulmonary tuberculosis in a low prevalence setting: a retrospective cohort study. *Public Health.* 2016; 138:101–7.
 182. González Saldaña N, Macías Parra M, Hernández Porras M, Gutiérrez Castellón P, Gómez Toscano V, Juárez Olguin H. Pulmonary tuberculosis: Symptoms, diagnosis and treatment. 19-year experience in a third level pediatric hospital. *BMC Infect Dis.* 2014; 14(1):401.
 183. Garcia-Prats AJ, Schaaf HS, Hesselning AC. The safety and tolerability of the second-line injectable antituberculosis drugs in children. *Expert Opin Drug Saf.* 2016 ; 15(11):1491–500.
 184. Detjen AK, Keil T, Roll S, Hauer B, Mauch H, Wahn U, et al. Interferon-gamma release assays improve the diagnosis of tuberculosis and nontuberculous mycobacterial disease in children in a country with a low incidence of tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2007; 45(3):322–8.
 185. Lewinsohn DA, Lobato MN, Jereb JA. Interferon-gamma release assays: new diagnostic tests for *Mycobacterium tuberculosis* infection, and their use in children. *Curr Opin Pediatr.* 2010; 22(1):71–6.
 186. Bamford ARJ, Crook AM, Clark JE, Nademi Z, Dixon G, Paton JY, et al. Comparison of interferon-gamma release assays and tuberculin skin test in predicting active tuberculosis (TB) in children in the UK: a paediatric TB network study. *Arch Dis Child.* 2010; 95(3):180–6.
 187. Dayal R, Agarwal D, Pathak H, Feroz S, Kumar M, Chauhan DS, et al. PCR targeting IS6110 in diagnosing tuberculosis in children in comparison to MGIT culture. *Indian J Tuberc.* 2016; 63(3):154–7.
 188. Nicol MP, Workman L, Isaacs W, Munro J, Black F, Eley B, et al. Accuracy of the Xpert MTB/RIF test for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children admitted to hospital in Cape Town, South Africa: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2011; 11(11):819–24.
 189. Elhassan MM, Elmekki MA, Osman AL, Hamid ME. Challenges in diagnosing tuberculosis in children: a comparative study from Sudan. *Int J Infect Dis.* 2016; 43:25–9
 190. Korzeniewska-Koseła M. Tuberculosis in Poland in 2014. *Przegl Epidemiol.* 2016; 70(2):261–72.
 191. Oesch Nemeth G, Nemeth J, Altpeter E, Ritz N. Epidemiology of childhood tuberculosis in Switzerland between 1996 and 2011. *Eur J Pediatr.* 2014; 173(4):457–62.
 192. Hatherill M, Hawkrigde T, Zar HJ, Whitelaw A, Tameris M, Workman L, et

- al. Induced sputum or gastric lavage for community-based diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis? *Arch Dis Child*. 2009; 94(3):195–201.
193. Mukherjee A, Singh S, Lodha R, Singh V, Hesselning AC, Grewal HMS, et al. Ambulatory Gastric Lavages Provide Better Yields of Mycobacterium tuberculosis Than Induced Sputum in Children With Intrathoracic Tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 201; 32(12):1313–7.
194. Brown M, Varia H, Bassett P, Davidson RN, Wall R, Pasvol G. Prospective study of sputum induction, gastric washing, and bronchoalveolar lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients who are unable to expectorate. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(11):1415–20.
195. García-Basteiro AL, López-Varela E, Augusto OJ, Gondo K, Muñoz J, Sacarlal J, et al. Radiological Findings in Young Children Investigated for Tuberculosis in Mozambique. Cardona P-J, editor. *PLoS One*. 2015; 10(5):e0127323.
196. Tomà P, Lancella L, Menchini L, Lombardi R, Secinaro A, Villani A. Radiological patterns of childhood thoracic tuberculosis in a developed country: a single institution's experience on 217/255 cases. *Radiol Med*. 2016; 122-22.
197. McWilliams T, Wells AU, Harrison AC, Lindstrom S, Cameron RJ, Foskin E. Induced sputum and bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Thorax*. 2002; 57(12):1010–4.
198. Andronikou S, Wieselthaler N. Modern imaging of tuberculosis in children: thoracic, central nervous system and abdominal tuberculosis. *Pediatr Radiol*. 2004; 34(11):861–75.
199. Kruk A, Gie RP, Schaaf HS, Marais BJ. Symptom-based screening of child tuberculosis contacts: improved feasibility in resource-limited settings. *Pediatrics*. 2008; 121(6):e1646-52.
200. Jenkins HE. Global burden of childhood tuberculosis. *Pneumonia (Nathan)* 2016; 8(1):24.
201. Donald PR, Schaaf HS. Old and new drugs for the treatment of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev*; 8(2):134–41.
202. Voss LM, Australasian Subgroup in Paediatric Infectious Disease of the Australasian Society for Infectious Diseases, Australasian Paediatric Respiratory Group. Management of tuberculosis in children. *J Paediatr Child Health*. 2000; 36(6):530–6.
203. Schaberg T, Bauer T, Castell S, Dalhoff K, Detjen A, Diel R, et al. Recommendations for therapy, chemoprevention and chemoprophylaxis of tuberculosis in adults and children. German Central Committee against Tuberculosis (DZK), German Respiratory Society (DGP). *Pneumologie*. 2012; 66(3):133–71.
204. Tostmann A, Boeree MJ, Aarnoutse RE, de Lange WCM, van der Ven AJAM, Dekhuijzen R. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity:

- concise up-to-date review. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23(2):192–202.
205. Donald PR. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in children. *Pediatr Rep.* 2011; 3(2):e16.