

SECRETARÍA DE SALUD

PT38: 2019

PROTOCOLO DEL MANEJO DE LA TUBERCULOSIS EN PEDIATRIA

Tegucigalpa, M.D.C.

Honduras, C.A.

Julio 2019



PT38: 2019

PROTOCOLO DE MANEJO DE LA TUBERCULOSIS EN PEDIATRIA



AUTORIDADES

Lic. Alba Consuelo Flores

Secretaria de Estado en el Despacho de Salud

Dr. Roberto Enrique Cosenza

Sub Secretario de Redes Integradas de Servicios de Salud

Dr. Nery Conrado Cerrato

Sub Secretario de Salud de Proyectos e Inversiones

Dra. Elvia María Ardón

Directora General de Normalización

Dr. Roney Alcides Martínez

Director General de Redes Integradas de Servicios de Salud

Dra. Silvia Yolanda Nazar

Directora General de Vigilancia del Marco Normativo

Dra. Mireya Gertrudis Fuentes

Directora General de Desarrollo del Recurso Humano

APROBACION

Elvia María Ardón, Directora General de Normalización mediante **RESOLUCION No.84-DGN-2019- PT38: 2019 DGN,** del 07 de noviembre del año dos mil diez y nueve, me permito aprobar la **PT38: 2019, "PROTOCOLO DE MANEJO DE LA TUBERCULOSIS EN PEDIATRIA"**

Tabla de Contenido

1.	INTRODUCCION	1
2.	JUSTIFICACIÓN	3
3.	OBJETIVO GENERAL	4
4.	OBJETIVOS ESPECIFICOS	4
5.	ALCANCE	4
6.	ACRÓNIMOS, SÍMBOLOS Y TÉRMINOS ABREVIADOS	5
7.	TERMINOS Y DEFINICIONES	7
8.	METODOLOGIA	10
9.	ASPECTOS GENERALES	11
	TUBERCULOSIS EN PEDIATRÍA	11
	MANIFESTACIONES CLÍNICAS	
	TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR:	17
	MÉTODOS DE APOYO DIAGNOSTICO:	19
10.	BIBLIOGRAFIA	48

1. INTRODUCCIÓN

La Tuberculosis en Pediatría es consecuencia directa de la Tuberculosis en adultos y es un marcador de la transmisión en la comunidad, la Tuberculosis en el niño tiene características especiales que difieren del comportamiento de la enfermedad en el adulto, iniciando por un mayor riesgo de progresión de la infección a enfermedad, mayor riesgo de formas severas y presentación extrapulmonar, sobre todo en niños menores de 5 años. (1)

La confirmación diagnóstica de Tuberculosis en pediatría es un reto importante en vista que se presenta en forma paucibacilar, los niños no expectoran, hay dificultad para la obtención de la muestra, se requiere de métodos invasivos y molestos, que en ocasiones requieren hospitalización, el rendimiento en la recuperación del bacilo en la mayoría de los métodos utilizados es bajo en comparación con los adultos. Los síntomas y signos clínicos, así como las imágenes radiológicas son inespecíficas y pueden ser causadas por enfermedades más comunes, por lo que el diagnostico o la sospecha de tuberculosis puede ser soslayada, retrasando el diagnostico en esta edad. (2)(3)(4)

En el 2017, se estima que ocurrieron 1.3 millones de muertes en personas VIH negativas y 300,000 muertes en personas VIH positivas, hubo 10 millones de nuevos casos de los cuales 1 millón fueron niños^{. (5)} La tuberculosis es la décima causa de muerte a nivel mundial, en el 2015 se estimó 239,000 muertes en niños menores de 15 años a nivel mundial, 80% de estas en menores de 5 años, 17% en niños VIH positivos, más del 90% de estos no recibieron tratamiento contra tuberculosis^{.(6)} La mayoría de estas muertes pudieron haber sido prevenidas por un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno, por lo tanto se deben enfocar los esfuerzos en mejorar los métodos diagnósticos, aumentar índice de sospecha y buscar en forma más agresiva los casos de TB en pediatría.⁽⁷⁾

El presente protocolo viene a cubrir una necesidad existente de un documento específico dirigido a proporcionar los procedimientos de prevención, diagnóstico tratamiento de la Tuberculosis en la edad pediátrica. Con respecto a la norma nacional del 2012⁽⁸⁾ se presentan algunas modificaciones en cuanto a un algoritmo diagnóstico más amplio que pretende mejorar la captación de casos, incorpora métodos diagnósticos más sensibles que los convencionales para tratar de mejorar la tasa de diagnóstico, modificación de dosis pediátricas, incorporación de profilaxis rutinaria en pacientes VIH. Todas estas medidas dirigidas a realizar un manejo más

adecuado y oportuno, para contribuir con la meta de no más muertes por Tuberculosis en la niñez.

2. JUSTIFICACIÓN

Actualmente el país no cuenta con un protocolo para el manejo de la Tuberculosis en las diferentes etapas de la edad pediátrica, este documento está dirigido tanto al personal médico, enfermería, microbiología y otras disciplinas de salud (formadas o en proceso de formación) que labora en Establecimientos de Salud (ES) del primer y segundo nivel de atención públicos y no públicos, así como, a instituciones y organizaciones que están involucradas en la atención de esta enfermedad con la intención de proporcionar un manejo integral de los niños infectados, además el país ha adoptado La Estrategia Fin de la Tuberculosis de la OMS que tiene como objetivo reducir el 90% las muertes y en 80% la incidencia de Tuberculosis para el 2035. ⁽⁹⁾

Es importante que el personal de salud tenga disponibles protocolos de atención con el propósito de brindar conocimientos de forma homologada a fin de mejorar la calidad de la atención, teniendo en cuenta la alta rotación de recursos humanos en todos los establecimientos de la red de servicios y el proceso de formación de recursos humanos en el área de la salud.

3. OBJETIVO GENERAL

Establecer criterios de abordaje en la atención integral de la población pediátrica en riesgo, sospecha y con Tuberculosis aplicables en los diferentes niveles de atención.

4. OBJETIVOS ESPECIFICOS

Implementar las medidas de prevención de la Tuberculosis en la población pediátrica.

- Definir los criterios para un diagnóstico temprano de la Tuberculosis en la población pediátrica.
- Describir el proceso de estudio clínico del paciente con sospecha de Tuberculosis.
- Aplicar los lineamientos para el tratamiento de la Tuberculosis en población pediátrica.

5. ALCANCE

Este protocolo es de aplicación para la población pediátrica, por todo prestador de servicios de salud en establecimientos públicos y no públicos en primer y segundo nivel de atención.

6. ACRÓNIMOS, SÍMBOLOS Y TÉRMINOS ABREVIADOS

ADA: Adenosin Deaminasa

BAAR: Bacilo Acido Alcohol Resistente

BCG: Bacilo Calmette-Guerin
BK+: Baciloscopía positiva

CONE: Comité Nacional de Evaluación
CORE: Comité Regional de Evaluación

DFC: Dosis Fija Combinada **DM:** Diabetes Mellitus

DPL: Droga de primera línea
DSL: Drogas de segunda línea

E: Etambutol
H: Isoniacida

IHSS: Instituto Hondureño de Seguridad Social

IMC: Índice de masa corporal

INCP: Instituto Nacional Cardiopulmonar IRM: Imagen de Resonancia Magnética

ITS/VIH/Sida: Infecciones de Transmisión Sexual / VIH / Sida

LCR: Líquido Cefalorraquídeo

Lactancia Materna
MTB: Mycobacterium Tube

MTB: Mycobacterium TuberculosisOMS: Organización Mundial de la SaludONG: Organización No Gubernamental

OPS: Organización Panamericana de la Salud PAI: Programa Ampliado de Inmunizaciones

PPD: Derivado Proteico purificado

R: Rifampicina Recién nacido

SAI: Servicio de Atención Integral SNC: Sistema Nervioso Central

TAC: Tomografía Axial Computarizada

TB: Tuberculosis

TB BK+: Tuberculosis con baciloscopía positiva

TB-DR: Tuberculosis drogoresistente **TBE:** Tuberculosis extrapulmonar

TBMDR: Tuberculosis MultidrogoresistenteTB-RR: Tuberculosis resistente a la rifampicinaTBXDR: Tuberculosa extremadamente resistente

TMS: Trimetropin Sulfametoxazol

TPI: Tratamiento Profiláctico con Isoniacida

UT: Unidades de Tuberculina

VIH/SIDA: Virus de la Inmunodeficiencia Humana/Síndrome de Inmunodeficiencia

Humana

Z: Pirazinamida

7. TERMINOS Y DEFINICIONES

Baciloscopía: Examen microscópico de muestras de esputo y otros tejidos, para detectar la presencia de bacilos de la tuberculosis (MTB) y otras micobacterias no tuberculosas (MNTB).

Caso de Tuberculosis Bacteriológicamente confirmado: Persona con síntomas y al menos una baciloscopía o cultivo positivo o resultado de pruebas moleculares (Xpert-MTB/RIF) detectado.

Caso de Tuberculosis sin confirmación bacteriológica: Es aquel que no cumple con los criterios para la confirmación bacteriológica, pero ha sido diagnosticado por médico, en base a una combinación de criterios clínico - epidemiológico, radiológico e histológicos.

Caso de Tuberculosis clínicamente diagnosticado: Es aquel que no cumple con los criterios para la confirmación bacteriológica, pero ha sido diagnosticado con TB activa por un médico u otro practicante médico, quien ha decidido dar al paciente un ciclo completo de tratamiento de TB.

Coinfección TB/VIH: Persona con tuberculosis activa, que vive con infección por VIH. (10)

Curado: Paciente con TB pulmonar sensible con bacteriología confirmada al inicio del tratamiento y que tiene baciloscopía o cultivo negativo en el último mes de tratamiento y al menos en una ocasión anterior. ⁽¹⁰⁾

Conjuntivitis flictenular: Queratoconjuntivitis alérgica caracterizada por la presencia de pequeñas vesículas, únicas o múltiples, de color amarillento, rodeadas de una zona congestiva, que usualmente evolucionan a ulceras y se resuelven sin escara. (11)

Contacto: Es toda persona que convive o trabaja con una persona enferma de tuberculosis.

Contacto cercano: Persona que no es contacto domiciliario, pero comparte un espacio cerrado como lugar de trabajo, con un caso índice por extensos periodos del día durante los tres meses previos al inicio del tratamiento. ⁽¹²⁾

Contacto domiciliario: Persona que comparte misma vivienda con un caso índice durante una o más noches, o durante periodos extensos del día, durante los tres meses previos a su tratamiento. (12)

Enfermedad tuberculosa: Ocurre en alguien infectado con *Mycobacterium tuberculosis* y se caracteriza por presentar los signos y síntomas con o sin evidencia de laboratorio.

Eritema nodoso: Reacción toxico-alérgica caracterizada por lesiones nodulares, dolorosas, eritematosas, que se ubican en zonas de extensión de los miembros principalmente cara anterior de la tibia. (11)

Infección tuberculosa: Se refiere a la persona que carga en su cuerpo el *Mycobacterium tuberculosis*, pero no tiene la enfermedad.

Niñez (Honduras): Para todos los efectos legales se entiende por niño o niña a toda persona menor de dieciocho años. (13)

Pérdida en el seguimiento: Paciente con TB que no inició tratamiento o interrumpió el tratamiento durante un mes consecutivo o más.

Recaída: Persona que ha sido tratada previamente por TB, declarada curada o con tratamiento completo y se le diagnostica nuevamente TB, sea esta una verdadera recaída o un nuevo episodio causado por reinfección, independientemente del tiempo transcurrido de su egreso.

Recién nacido: Periodo del nacimiento hasta a-los 28 días de vida.

Tratamiento completo: Paciente con TB que completó el tratamiento de primera línea sin evidencia de fracaso, pero sin constancia que muestre que la baciloscopía o el cultivo de esputo del último mes de tratamiento y al menos en una ocasión anterior fueron negativos, ya sea porque las pruebas no se hicieron, o porque los resultados no estén disponibles. ⁽¹⁰⁾

Tratamiento Exitoso: En referencia a los resultados de tratamiento de la cohorte, es la suma de curados y tratamientos completos. ⁽¹⁰⁾

Tuberculosis Latente: Infección por *Mycobacterium tuberculosis* en una persona que tiene PPD (+), no signos físicos de enfermedad, Radiografia de torax normal o revela signos de infección curada (una calcificación).

Tuberculosis pulmonar (TBP): Se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de TB, que implica el parénquima pulmonar o el árbol traqueo

bronquial. La TB miliar se clasifica como TBP porque hay lesiones en los pulmones. (10)

Tuberculosis Extrapulmonar (TBE): Se refiere a cualquier caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de TB que involucra otros órganos que no sean los pulmones, por ejemplo, pleura, ganglios linfáticos, abdomen, tracto genitourinario, piel, articulaciones, huesos y meninges. Las linfadenopatía tuberculosas intratoráxicas (mediastínicas y/o hiliares) o derrame pleural tuberculoso, sin alteraciones radiológicas en los pulmones, constituyen un caso de TBE ⁽¹⁰⁾

Xpert MTB/RIF: Es un el estudio molecular basado en la PCR en tiempo real, que detecta *Mycobacterium Tuberculosis* y resistencia a la Rifampicina.

8. METODOLOGIA

Se realizó en base a la estructura propuesta por el documento "Guía para emitir Documentos Normativos de la Secretaria de Salud de Honduras" G01: septiembre 2015. (14)

En la construcción de este protocolo se utilizó como base los siguientes Documentos:

- Handbook of Child and Adolescent Tuberculosis, edited By Jeffrey R. Starke and Peter R.
 Donald. Oxford University Press 2016. (15)
- Tuberculosis por Víctor Farga y José Caminero 3era Ed. Santiago de Chile. (11)
- Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children 2nd ed. WHO 2014. (12)

Se revisaron documentos nacionales: Manual normas nacionales de Tuberculosis 2012, Protocolo TB DR adulto y pediátrico. Manual de normas para el manejo de la Tuberculosis 2019.

Se realizó una revisión actualizada de la literatura en PubMed con los términos, "Tuberculosis", "children", "Pediatrics", "treatment", "management".

Validación: se realizaron dos reuniones con el personal del nivel central de la Dirección General de Redes Integradas de Servicios de Salud (DGRISS), Dirección de Normalización (DGN), Unidad de Vigilancia de la Salud (UVS), recursos humanos expertos en Tuberculosis en Pediatría en la atención directa a los pacientes en primer y segundo nivel de atención, personal técnico y de la Facultad de Ciencias Médicas. Se realizaron modificaciones y se incorporaron las observaciones pertinentes, posteriormente se realizó otra validación con pediatras generales y con diferentes subespecialidades y residentes de Pediatría diferentes años.

9. ASPECTOS GENERALES

La tuberculosis (TB) es una enfermedad crónica infectocontagiosa, causada por el complejo *Mycobacterium tuberculosis*, con amplios nexos a determinantes sociales que favorecen la transmisión, contagio y desarrollo de la enfermedad. La TB afecta principalmente los pulmones del ser humano (TB pulmonar en el 85% de los casos), pero puede afectar cualquier órgano (TBE). Se transmite por vía aérea, lo que hace difícil la contención del contagio, de manera que se estima que 1/3 de la población mundial tiene la forma latente, que puede evolucionar a enfermedad principalmente en personas con problemas de inmunidad (16)

Los organismos del complejo *Mycobacterium tuberculosis* se transmiten a través de la vía aérea, cuando pequeñas gotas infectadas (1 a 5 micrómetros) son aerosolizadas por personas con enfermedad pulmonar o laríngea y son inhaladas dentro de los alveolos de los contactos cercanos. En los niños por lo general es transmitida por un adulto bacilifero que convive con el niño. ⁽¹⁾

TUBERCULOSIS EN PEDIATRÍA

La Tuberculosis en la edad pediátrica por lo general indica que hay una persona adulta enferma con Tuberculosis. (17) La Tuberculosis en la edad pediátrica presenta algunas dificultades como un mayor riesgo de progresión de la infección a formas graves de la enfermedad, problemas para diferenciar entre infección y enfermedad, difícil aislamiento microbiológico y falta de estudios en esta edad. (18) (19) Actualmente el país cuenta con presentaciones pediátricas dispersables. La mayoría de los niños desarrollan la enfermedad de Tuberculosis durante el primer año de haberse infectado, por lo que es sumamente importante obtener los antecedentes de contacto.

La epidemia de la TB pediátrica ha sido durante mucho tiempo un problema oculto a nivel global, por dos razones fundamentales: La dificultad para efectuar diagnóstico y el supuesto de que TB infantil tiene baja transmisibilidad al ser mayormente baciloscopía negativa y por ende de menor impacto epidemiológico. (20)

La OMS en su reporte global de tuberculosis público que para el 2017 se estimó 10 millones de casos incidentes a nivel mundial, de los cuales aproximadamente un 10%, (1 millón) ocurren en menores de 15 años. Para el 2018 OMS estimo 234,000 muertes por tuberculosis en niños menores de 15 años. (5)

En Honduras, en el 2017 se reportaron 138 casos de TB del grupo etario de 0 a 14 años, de los cuales 67 niños y 71 niñas, de ellos 124 curaron, 3 fallecieron, 4 pérdida de seguimiento y 7 no fueron evaluados. La TB pediátrica excede la proporción reportada por otros países de la región de las Américas y es un problema en Honduras. (21)

En los niños menores de 5 años, el sistema inmune es menos eficiente para controlar la progresión de la infección a la enfermedad, así como la diseminación del bacilo a otras partes del cuerpo y las complicaciones, por lo cual el diagnóstico precoz de la Tuberculosis es de vital importancia. (22)

En más de las 2/3 partes de los casos de TB infantil, la fuente de contagio es un conviviente cercano, por lo que un adecuado abordaje del caso índice es imperativo para prevenir la TB infantil. (23)

Fases de la Tuberculosis en la población pediátrica (1) (24)

Fase 1: Ocurre de 3 a 8 semanas después de la infección inicial. El final del periodo de incubación es marcado por reacción de hipersensibilidad como fiebre, eritema nodoso, PPD positiva, y complejo primario en la radiografía de tórax.

Fase 2: Ocurre 1 a 3 meses después de la infección inicial. Este sigue la diseminación hematógena oculta que ocurre durante el periodo de incubación y representa el periodo de mayor riesgo para el desarrollo de Tuberculosis meníngea y tuberculosis miliar en niños menores.

Fase 3: Ocurre 3 a 9 meses después de la infección inicial. Es asociada con derrame pleural en niños mayores y con linfadenopatía, enfermedad de la vía aérea y parénquima pulmonar en los menores de 5 años.

Fase 4: Ocurre 1 a 3 años después de la infección inicial, dura hasta que el complejo primario es calcificado, este es el periodo de infección osteoarticular en menores de 5 años, y enfermedad tipo adulto en los adolescentes.

Fase 5: Después de 3 años de la infección inicial, aquí se presentan las manifestaciones tardías de la tuberculosis incluyendo tuberculosis renal y reactivación pulmonar. (1) (24)

Cuadro #1. Riesgo de desarrollo de la enfermedad según edad de infección

Edad de infección primaria	Riesgo de enfermedad
Menor de 1 año	50% no enfermedad. 30 a 40% de enfermedad pulmonar. 10 a 20% de meningitis TB o enfermedad miliar.
1 a 2 años	70 a 80% no enfermedad. 10 a 20% de enfermedad pulmonar. 2 a 5% de meningitis TB o enfermedad miliar.
2 a 5 años	95% no enfermedad. 5% de enfermedad pulmonar.

	0.5 de meningitis TB o enfermedad miliar.	
5 a 10 años	98% no enfermedad.	
	2% de enfermedad pulmonar.	
	<0.5% de meningitis TB o enfermedad miliar.	
Más de 10 años 80 a 90% no enfermedad.		
	10 a 20% de enfermedad pulmonar.	
	<0.5 de meningitis TB o enfermedad miliar.	

Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis, a critical review of the pre chemotherapy literature. Int J Tuberc Lung Dis.2004; 8:392-402. (24)

Cuadro #2. Clasificación de la Tuberculosis en Pediatría

Contacto con Tuberculosis	Persona que convive con enfermo con Tuberculosis.
Tuberculosis Latente	Persona con infección tuberculosa demostrada por prueba de tuberculina positiva, pero asintomática y con radiografía normal.
Enfermedad Tuberculosa	
Tuberculosis Pulmonar Primaria	Enfermedad ganglionar pulmonar Enfermedad traqueobronquial Enfermedad del parénquima pulmonar Tuberculosis Miliar Tuberculosis Pulmonar Primaria Progresiva
Tuberculosis Extrapulmonar	Tuberculosis ganglionar Tuberculosis meníngea Tuberculosis pleural Tuberculosis pericárdica Tuberculosis abdominal Tuberculosis articular Tuberculosis vertebral Tuberculosis de la piel Tuberculosis Renal Tuberculosis del ojo
Tuberculosis de reactivación o de reinfección (tuberculosis del adulto)	Patrones de TB del adulto en pediatría

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas van a depender de la edad del paciente y de los órganos afectados, por lo general para un mejor abordaje de estos pacientes y por frecuencia de la presentación; la enfermedad se divide en Tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. (25)

Tuberculosis Pulmonar (TBP): La presentación pulmonar es la forma más frecuente en pediatría, asociada con la presencia de adenopatía Intratorácica. Los síntomas más frecuentes incluyen:

- Tos presente por más de dos semanas que no mejora con tratamiento establecido.
- Fiebre de 38°C o más, con duración de dos semanas sin una causa evidente identificada.
- Pérdida de peso o falla del crecimiento.
- Otros síntomas y/o signos inespecíficos: apatía, desinterés en el juego.

Estos síntomas y/o signos si se acompañan de antecedente de contacto con enfermedad tuberculosa y una prueba tuberculínica positiva son altamente predictivos de TB pulmonar. (12)

La historia de fiebre > de 1 semana, PPD positiva, radiografía sugestiva de TB también se han descrito como buenos predictores de infección confirmada. (26)

Cuadro #3: SINDROMES CLINICOS DE LA TUBERCULOSIS PULMONAR Y/O INTRATORACICA

Síndrome clínico	Manifestaciones
Enfermedad ganglionar intratorácica	Ganglio intratorácico aislado: usualmente asintomático, se observa en la radiografía uno o más ganglios, más frecuente en hilio derecho, también mediastinal o paratraqueal. Compresión de la vía aérea con atelectasia o hiperinflación: Paciente puede presentar tos, sibilancias, estridor, disnea o dificultad respiratoria. Radiografía: colapso o hiperinsuflación más frecuente lóbulo derecho superior y medio y lóbulo izquierdo inferior.
Enfermedad de la vía aérea	Enfermedad traqueobronquial: erosión a vía aérea, paciente presenta tos persistente, estridor, roncus o sibilantes y disnea.

	TAC se observa afección de bronquiolos, dilatados con pared engrosada, bronquiectasias.
	Nódulo solitario: paciente con foco o complejo primario es usualmente asintomático.
Enfermedad del parénquima pulmonar	Bronconeumonía o neumonía lobar: Tos persistente, fiebre, pérdida de peso.
	Radiografía: consolidación o broncograma aéreo en parénquima pulmonar, más frecuente derecho.
	Enfermedad pulmonar cavitaria: tos crónica, fiebre, pérdida de peso, en adolescentes esputo, hemoptisis, fatiga, dolor pleurítico.
	Radiografía: cavitaciones ovales aisladas o dentro de los consolidados. Las cavitaciones en lóbulos superiores pueden presentarse en adolescentes.
	Enfermedad miliar pulmonar: compromiso multisistémico, puede haber tos, disnea, diarrea, vómitos, fiebre, irritabilidad, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, debilidad generalizada.
	Radiografía: innumerables micronódulos dispersos en ambos pulmones.
Enfermedad de la pleura	Derrame pleural y empiema: paciente puede presentar tos, fiebre, sudoración nocturna, dolor pleurítico, fatiga.
	Radiografía: derrame pleural.

Laboratorio es un exudado con predominio de linfocitos, proteínas >3g/dl, LDH >200UL, también puede haber empiema tuberculoso.	
Quilotórax: es una complicación rara con disrupción u obstrucción del conducto torácico o sus tributarias.	

Fuente: Concepción NDP, Laya BF, Andronikou S, Daltro PAN, Sanchez MO, Uy JAU, et al. Standardized radiographic interpretation of thoracic tuberculosis in children. Pediatr Radiol. 2017;47(10):1237–48.

TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR (TBE):

Ocurre en un 20% a 30% de los casos en niños, la clínica de la TBE depende del sitio de la enfermedad, las formas más frecuentes son la tuberculosis de ganglios superficiales y el derrame pleural. (28)

- **Tuberculosis ganglionar:** Inflamación subaguda o crónica de ganglios periféricos (> 2 cms), no dolorosos, suelen ser unilaterales, la ubicación más frecuente es cervical anterior o posterior, también pueden ser submandibulares y supraclaviculares, cuando aparecen en región axilar, epitróclear e inguinal, se relacionan con formas de tuberculosis cutáneas y óseas. (29)
- **Tuberculosis abdominal:** puede afectar esófago, estómago, intestino, sistema hepatobiliar, ganglios mesentéricos y peritoneo. Las dos formas más frecuentes la Peritonitis tuberculosa y la TB intestinal, las manifestaciones dependen de la forma de presentación e incluyen fiebre, pérdida de peso, dolor abdominal, ascitis, ganglios linfáticos aumentados, hepatoesplenomegalia, diarrea, obstrucción intestinal o masa abdominal. Más del 90% de los casos de TB peritoneal se presentan con ascitis con semanas o meses de evolución sin otra causa que explique el cuadro. (30)
- Tuberculosis Osteoarticular: afecta principalmente huesos y articulaciones que soportan peso, la TB espinal (Mal de Pott) involucra una o varios cuerpos vertebrales, más frecuente torácicas inferiores y lumbares superiores, produce destrucción y colapso de los cuerpos vertebrales, espondilitis y angulación, se presentan abscesos paraespinales.
- **Tuberculosis articular:** monoartritis especialmente de rodilla y cadera, artritis reactiva.
- **Tuberculosis pericárdica:** se presenta con derrame pericárdico, puede haber tos, disnea, ingurgitación yugular, hepatomegalia, ruidos cardiacos apagados, frote pericárdico,

fiebre, fatiga, en la radiografía: cardiomegalia, derrame pleural, enfermedad pulmonar.

- **Tuberculosis de la piel:** lesiones pustulo-nodulares, Lupus vulgaris, eritema indurado. La escrofuloderma ocurre cuando un ganglio con necrosis caseosa se rompe a través de la piel dejando una úlcera o un tracto sinusal.
- Tuberculosis Renal: nefritis intersticial, glomerulonefritis.
- Tuberculosis del ojo: uveítis, conjuntivitis flictenular.
- Tuberculosis Miliar o Diseminada: inicialmente malestar general, desinterés, anorexia, pérdida de peso, febrícula, posteriormente linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia. Semanas después inician los síntomas respiratorios, tos, sibilancias, roncus y aparecen las imágenes clásicas en la radiografía de tórax. El recién nacido y el lactante menor tiene mayor riesgo de tuberculosis miliar y meníngea.

La tuberculosis en el adolescente se puede presentar con características de niños o de adultos.

Tuberculosis Meníngea: es una enfermedad subaguda que consta de tres fases o estados:

- Primera fase: dura 1 a 2 semanas, consiste en síntomas no específicos como fiebre, cefalea, irritabilidad, mareos, malestar general, vómitos, fotofobia, desinterés, pérdida de peso. En lactantes puede haber estancamiento o pérdida de los hitos del desarrollo para la edad, además fontanela abombada, fiebre, tos, alteración de la conciencia y convulsiones. Se puede constatar contacto con paciente con tuberculosis activa en 50% de los casos.
- Segunda fase: usualmente instalación abrupta de letargia, rigidez de nuca, signos meníngeos, hipertonía, convulsiones, vómitos, déficit neurológico focal, encefalitis, hidrocefalia, afectación de pares craneales (30 a 50%), la afección del sexto par es la más frecuente.
- Tercera fase: asociada con signos de descerebración, decorticarían, hemiplejia, coma y muerte. (31)

Tuberculosis Congénita.

La verdadera TB congénita es una entidad rara, con menos de 300 casos reportados en la literatura.

Criterios diagnósticos de TB congénita verdadera (Cantwell 1994) en cualquier recién nacido con enfermedad o lesión tuberculosa y uno o más de los siguientes síntomas:

- Lesión presente en la primera semana de vida
- Complejo hepático primario o granuloma hepático caseificante
- Infección de la placenta o del endometrio en la madre
- Exclusión de infección tuberculosa por otras fuentes

Por lo general se presenta en las primeras semanas de vida y afecta principalmente pulmones e hígado, presenta los siguientes signos y síntomas: taquipnea, dificultad respiratoria, hepatomegalia, esplenomegalia, fiebre, prematurez, tos, pobre alimentación, falla del crecimiento, distensión abdominal (incluyendo ascitis), linfadenopatía periférica, síndrome de sepsis (menos del 10%), meningitis TB, ictericia obstructiva, lesiones en piel, otorrea o mastoiditis.

La radiografía puede presentar TB miliar, bronconeumonía y opacificación lobar.

En el USG abdominal se puede identificar el foco o complejo primario.

La biopsia de placenta y endometrio pueden confirmar el diagnóstico y debe solicitarse en caso de sospecha clínica. (32) (33)

MÉTODOS DE APOYO DIAGNOSTICO:

El diagnostico de Tuberculosis en el niño es complejo y en ocasiones difícil, los síntomas clínicos y la radiología son inespecíficos, el aislamiento de la micobacteria es infrecuente, por lo que se requiere de una alta sospecha clínica, una historia detallada y métodos de apoyo que nos ayuden a dilucidar si se trata de un caso de Tuberculosis. (19)

El diagnostico en Pediatría se basa en una combinación de criterios.

Métodos de apoyo diagnóstico de la tuberculosis en pediatría:

- **A.** Historia Clínica:
 - a. Antecedentes epidemiológicos de exposición a Tuberculosis.
 - b. Criterios clínicos: síntomas sugestivos de tuberculosis.
 - c. Enfermedad actual
 - d. Exploración física
- **B.** Estudios de imagen: Radiografía, tomografía, ultrasonido.
- **C.** Identificación bacteriológica: estudios microbiológicos, moleculares.
- D. Estudios Histopatológicos.

- E. Reacción de tuberculina (PPD).
- F. Sistemas de puntaje.

A. Historia Clínica:

- a. Antecedente epidemiológico
 - Preguntar sobre casos de TB en la familia o personas con manifestaciones sugestivas de TB, (fiebre, tos prolongada, pérdida de peso)
 - Contactos que pudieran estar infectados (familiares, escuela, vecinos y otros)
 - Características de la fuente del contacto: bacilífero TB sensible o TB Drogoresistente

b. Antecedentes personales

- Exposición durante embarazo, parto y lactancia.
- Vacunación con BCG.
- Antecedente de Tuberculosis
- Prueba de tuberculina realizada previamente.
- Antecedente de enfermedades inmunosupresoras: Inmunodeficiencias, VIH, Cáncer, Diabetes Mellitus (DM)
- Tratamientos inmunosupresores recibidos.

En pacientes que van a recibir tratamientos inmunosupresores, se debe investigar previamente si existe infección o enfermedad tuberculosa. Ejemplo de medicamentos: esteroides sistémicos, citostáticos (Cáncer), anti-Factor de Necrosis Tubular (TNF), Infliximab (Necrosis Intestinal), Adalimumab (Espondilitis), Etanercept (Enfermedad Autoinmune).

c. Enfermedad actual

Interrogar sobre:

- Febrícula o fiebre prolongada, cansancio, anorexia, y pérdida de peso.
- Tos, dificultad respiratoria, estridor, sibilancias, dolor pleurítico, ganglios. (Persistencia de estos síntomas por más de 15 días)
- Síntomas y signos del sistema nervioso.
- Sinovitis de articulaciones grandes.
- Cifosis y dolor de espalda.

- Dolor abdominal, peritonitis.
- Hematuria, piuria estéril.
- Eritema nodoso, conjuntivitis flictenular.

d. Exploración física:

- Debe incluir la evaluación de los parámetros de crecimiento: Peso/edad, peso/talla, talla/edad, índice de masa corporal.
- Los hallazgos físicos suelen ser inespecíficos en las formas leves.
- En el recientemente infectado el eritema nodoso y la conjuntivitis flictenular pueden ser los únicos signos clínicos.
- A nivel pulmonar lo más frecuente es hipoventilación, estertores, sibilancias y en formas severas estridor.
- Cuando existe neumonía o atelectasias puede haber taquipnea, matidez, aleteo nasal, egofonía y crepitantes.
- A nivel cardiaco hacer énfasis en el tono de los ruidos cardiacos y en la búsqueda de frote pericárdico.
- Abdominal: hepatoesplenomegalia, linfadenopatia y ascitis.
- Tuberculosis miliar pueden presentar meningitis por lo que se debe hacer un examen neurológico exhaustivo.
- La linfadenopatia periférica es la forma más frecuente de TBE, por lo que se deben buscar intencionadamente ganglios cervicales, axilares e inguinales.
- La tuberculosis peritoneal presenta ascitis importante sin otra causa aparente.
- También puede afectar huesos y articulaciones por lo que se tiene que revisar deformidades de la columna, angulaciones, cifosis, explorar articulaciones grandes cadera y rodilla.

B. ESTUDIOS DE IMAGEN

Diagnóstico Radiológico

Es importante que donde hay disponibilidad, las imágenes pueden ser interpretadas por un Radiólogo.

La radiografía de tórax puede ser normal o presentar los siguientes cambios:

Tuberculosis Pulmonar primaria: La principal característica radiológica de la TBP es la linfadenopatia perihiliar o mediastinal. (34)

Foco primario: que es una lesión parenquimatosa que se observa como una opacidad pequeña o infiltrado neumónico o bronconeumónico.

Complejo Primario (Complejo de Ranke): Es el foco primario más aumento de tamaño de ganglios hiliares, interbronquiales, mediastínicos o para traqueales del mismo lado.

Enfermedad tuberculosa pulmonar progresiva: hay progreso de adenopatías y lesión parenquimatosa. Puede haber atelectasias o hiperinflación por compresión nodular.

Tuberculosis miliar: Infección aguda diseminada vía hematógena, se presenta con innumerables nódulos < 2 mm, no calcificados, dispersos en ambos pulmones.

Tuberculosis linfobronquial o Linfotraquebronquial: Los nódulos comprimen la tráquea o bronquios adyacentes, puede haber colapsos persistentes de un lóbulo o segmento pulmonar, se presentan generalmente en lado izquierdo.

Tuberculosis Pleural: se observa imagen de derrame pleural.

Pericarditis Tuberculosa: Cardiomegalia.

Tuberculosis Post primaria o del adulto: afección de lóbulos superiores, se pueden observar cavernas.



Fig. 1 Ganglio parahiliar derecho



Fig. 2 Linfadenopatia paratraqueal



Fig. 3 Ensanchamiento por ganglios mediastinales

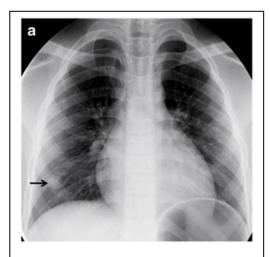


Fig. 4 Foco primario

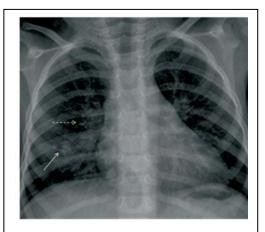


Fig. 5 Complejo primario



Fig. 6 TB pulmonar progresiva



Fig.7 Tuberculosis miliar



Fig. 8 Tuberculosis Linfobronquial con colapso pulmón izquierdo



Fig. 9 Derrame pleural izquierdo



Fig.10 Pericarditis tuberculosa

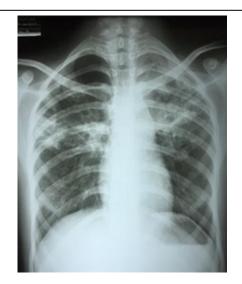


Fig. 11. Adolescente con TB del adulto (de reactivación)

Ultrasonido de Tórax

En Pediatría es una alternativa no invasiva, sin radiación, para detectar ganglios linfáticos y dar seguimiento a la evolución de los mismos, en los pacientes con TBP. Un estudio demostró que el USG detecto linfadenopatía en 67% de niños, con radiografía de tórax normal, los hallazgos fueron confirmados por TC. El principal uso del USG es para diagnóstico de derrame. (35)

Tomografía Computarizada (TC)

Es más sensible que la radiografía para detección de adenopatías intratóracica, las adenopatías patológicas suelen tener de 5 a 10 mm con hipodensidad central y realce periférico. Sin embargo, no se recomienda de rutina por costos, disponibilidad, exposición a radiación, medio de contraste y sedación.

Se recomienda solo cuando hay dudas diagnósticas y para la definición de complicaciones. Además, indicada cuando hay sospecha de TB del Sistema Nervioso Central.

Hallazgos de TAC en meningitis TB: reforzamiento basal, meningitis basal, hidrocefalia, infartos, vasculitis. (36)



Fig. 12 meningitis basal, hidrocefalia

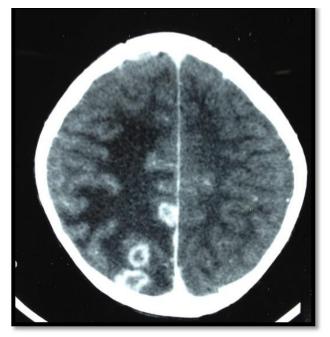


Fig. 13 múltiples tuberculomas

C. IDENTIFICACIÓN BACTERIOLÓGICA: ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS Y MOLECULARES

Tinción de Ziehl Neelsen, baciloscopía.

Este método de observación directa de los bacilos acido alcohol resistente (BAAR), se puede realizar en muestras de cualquier liquido o tejido, requiere 15 minutos para su lectura, tiene menor sensibilidad que el cultivo, requiere como mínimo 5000 a 10000 bacilos/ml en la muestra para su detección.

Cultivo para Micobacterias.

Método de elección para la identificación del bacilo tuberculoso, es el método de mayor sensibilidad en vista que requiere de 10 a 100 bacilos/ml. El cultivo tradicional en medio de Löwenstein Jensen toma de 6 a 8 semanas para el crecimiento de la bacteria y cuatro semanas más para realizar Pruebas de Sensibilidad Drogas (PDS).

Xpert MTB/RIF estudio molecular basado en la PCR en tiempo real, que amplifica y detecta el fragmento del gen *rpoB de Mycobacterium Tuberculosis* y la mutación que proporciona resistencia a la Rifampicina, se obtienen resultados en menos de dos horas. (37) Este estudio ha presentado una sensibilidad global en niños de 66% en una primera muestra, aumentando de 8 a 17% en una segunda muestra.

A partir del 2013, OMS recomienda como estudio inicial para el diagnóstico en todos los niños con sospecha de TBP y TBE, para niños con VIH y paciente con sospecha de Tuberculosis MDR.

Puede ser utilizado en esputo, lavado gástrico, LCR, tejido ganglionar, liquido pleural, ascítico, articular. No se recomienda su uso en muestras de sangre, orina y heces.

Si el resultado es *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) detectado en el Xpert se debe iniciar tratamiento inmediatamente. ⁽³⁸⁾

Si no se detectó MTB, pero se tiene alta sospecha clínica se deben completar estudios (BAAR, cultivos, imágenes, biopsias), se debe valorar una segunda muestra para Xpert.

Si se detecta MTB más resistencia a RIF, debe ser referido para manejo especializado. El Xpert no se debe usar para seguimiento.

Xpert/MTB/RIF Ultra: tiene dos blancos moleculares adicionales para detectar *Mycobacterium tuberculosis,* mejora la sensibilidad y disminuye el límite de detección a 16 bacilos/ml en el Xpert/MTB/RIF Ultra de los 131 bacilos/ml en la muestra para el Xpert/MTB/RIF. (39)

Adenosin Deaminasa (ADA)

Refleja la presencia de linfocitos T activados que producen la enzima adenosin deaminasa, no detecta el bacilo o sus componentes, por lo que se utiliza como una prueba complementaria, que puede estar positiva en otras enfermedades como linfomas, enfermedades reumatológicas y neoplasias.

Los valores de corte establecidos son para líquido pleural 60 UI/L, en LCR de 10 UI/L y Líquido ascítico de 40 UI/L. $^{(28)}$

D. ESTUDIOS HISTOPATOLOGICOS

Diagnostico anatomopatológico:

En biopsias de tejido se puede evidenciar la presencia de granulomas constituidos por células multinucleadas de Langhans, linfocitos y necrosis central de caseificación.

Siempre que se tome una biopsia se deben tomar dos muestras de tejido una para biopsia que se coloca en formalina y otra que se coloca en un frasco estéril sin formalina que se envía a microbiología para realizar Tinción de Ziehl Neelsen, cultivo y Xpert/MTB/RIF.

E. REACCION DE TUBERCULINA (PPD)

La PPD es una solución de antígenos de micobacterias que se aplica en forma intradérmica y que produce una reacción cutánea (induración) en personas que han sido infectadas por micobacterias o que han sido vacunados con BCG. La dosis uniforme de tuberculina de RT-23, 0.1 ml/2UT de PPD corresponde a 2 UT en la cara anterior del antebrazo, con técnica intradérmica, se debe producir una pápula de 5 a 10 mm y el reporte de los resultados de la medición corresponde a la induración causada por la misma. La técnica es reconocida como "método de Mantoux". En países de alta prevalencia de la TB y de VIH, una reacción mayor de 5mm se considera positiva y aumenta la sospecha de que un paciente esté infectado por tuberculosis. En términos prácticos una PPD+ define a un paciente infectado por TB, solo demuestra que el niño estuvo expuesto a una micobacteria.

Sin embargo, existen falsos positivos y falsos negativos.

Los falsos positivos ocurren en personas que han sido infectadas por otras micobacterias no tuberculosas o por Nocardia.

Los falsos negativos ocurren en pacientes que han sido realmente infectadas por el M. tuberculosis, pero su resultado es negativo por un estado de inmunosupresión. Las vacunas de virus vivos atenuados (SRP, Varicela, Polio oral, Fiebre amarilla, tifoidea oral) pueden producir anergia de la prueba durante 4 a 6 semanas.

La tuberculina debe conservarse a 4°C, y protegerse de la luz, se debe aplicar con aguja calibre 27

La reacción debe ser leída a las 72 horas después de su aplicación, solo se debe valorar la induración no el eritema, debe ser medida y reportada en milímetros en el diámetro máximo transversal, y debe anotarse la fecha, hora y firma de la persona que lee la prueba en el expediente del niño.

La induración con vesícula o necrosis es indicativa de infección tuberculosa.

La reactividad tuberculínica aparece de 2 a 12 semanas después de la infección inicial.

Puede ser negativa en Tuberculosis comprobadas durante las primeras semanas de enfermedad, también puede ser negativa en aproximadamente 50% de formas graves en lactantes o pacientes inmunodeprimidos.

Una PPD negativa no descarta el diagnostico de Tuberculosis.

En nuestro medio se debe considerar **positiva toda PPD > o igual 10mm**, y en pacientes con VIH, desnutridos o inmunodeprimidos, niños con contacto íntimo con el caso de Tuberculosis una PPD > o igual 5mm también se debe considerar positiva. (40) (41)

Cuadro #4. Interpretación del resultado PPD

Considerar PPD positiva	Situación
> o igual a 5 mm	Niños VIH positivos, desnutridos, inmunodeprimidos, contacto
	íntimo con caso TB, niño o adolescente con evidencia clínica y/o
	radiológica sugestiva de TB.
>o igual a 10 mm	Todos los demás niños (con o sin BCG)





Fig. 14 aplicación tuberculina

Fig.15 lectura tuberculina

IGRA (Interferón Gamma Release Assay)

Es otro método para el diagnóstico de infección tuberculosis que ha demostrado ser más específico en niños mayores de 5 años, en países con altos recursos y carga baja de enfermedad, sin embargo, OMS en países de escasos recursos y alta carga de la enfermedad continúa recomendando el uso de PPD, en vista que no se ha documentado una ventaja en cuanto a sensibilidad y costo efectividad. (12)

F. SISTEMAS DE PUNTAJE

Son útiles cuando se tiene duda diagnostica y no se tiene el diagnostico microbiológico.

Cuadro #5. Criterios de Stegen y Toledo (42)

Condición	Puntaje
Aislamiento del bacilo tuberculoso	7
Granulomas específicos (Histología)	4
PPD mayor de 10	3
Antecedentes epidemiológicos de contacto	2
Radiografía sugestiva	2
Cuadro clínico sospechoso	2

2 puntos: no se considera Tuberculosis.

3 a 4 puntos: diagnostico posible, requiere más estudios.

5 a 6 puntos: diagnostico probable, por lo que debe iniciarse tratamiento.

MANEJO DEL NIÑO CON SOSPECHA DE TUBERCULOSIS.

El personal de salud debe sospechar Tuberculosis en la población pediátrica con la presencia de los siguientes datos clínicos:

- Contacto de una persona con diagnóstico de Tuberculosis.
- Tos seca por más de dos semanas y no ha respondido a los tratamientos establecidos para las causas más comunes en la niñez (infecciones respiratorias agudas, alergias)
- Fiebre de más de una semana de evolución sin encontrar una causa que la explique.
- Detención o fallo del avance del crecimiento sin una causa que lo explique.

Se debe sospechar Tuberculosis extrapulmonar en población pediátrica con los siguientes casos:

- Niños con ganglios aumentados de tamaño (> 2 cm), asimétricos, indoloros, con más de 15 días evolución, que no mejoro con tratamientos comunes (antibióticos y antiinflamatorios).
- Monoartritis crónica de rodilla o cadera.
- Ascitis sin otra causa que la explique, acompañada de fiebre o pérdida de peso.
- Deformidad de la columna, espondilitis, angulación vertebral, con destrucción de cuerpos vertebrales.

Sospechar Tuberculosis meníngea en población pediátrica que presentan los siguientes datos:

- Historia de más de una semana de presentar cefalea, irritabilidad, vómitos, fotofobia, fiebre, desinterés, perdida de actividad, alteraciones de conducta.
- Sospecha de meningitis o encefalitis, acompañada de hidrocefalia, afección de pares craneales, (frecuente sexto par).
- Hallazgos en LCR de leucocitosis, con predominio de linfocitos e hipoglucorraquia.
- Hallazgos de TAC o IRM: reforzamiento basal, meningitis basal, hidrocefalia, infartos, vasculitis.

TODO NIÑO CON SOSPECHA CLINICA DE TUBERCULOSIS DEBE SER REFERIDO PARA ESTUDIO POR PEDIATRA.

COMO ESTUDIAR Y DIAGNOSTICAR LA TUBERCULOSIS EN LOS NIÑOS.

Todo paciente con sospecha de Tuberculosis debe realizarse el siguiente abordaje.

- Historia clínica detallada.
- Examen físico completo.
- Debe realizarse radiografía de tórax.
- Debe investigarse infección tuberculosa con prueba de Tuberculina (PPD).
- Debe obtenerse muestra de esputo por método de esputo inducido o lavado de jugo gástrico.
- Se debe enviar la muestra de esputo para realizar Xpert, Tinción de Ziehl Neelsen (BAAR) y cultivo para Micobacterias. (debe enviarse con la Solicitud de Análisis de Tuberculosis en Muestras Biológicas)
- Todo paciente con sospecha de Tuberculosis se debe estudiar por VIH.
- Si además se sospecha Tuberculosis extrapulmonar se deben realizar los estudios dirigidos de acuerdo con el sitio de sospecha de infección. (ver cuadro No. 6).

Se hará el diagnostico de Tuberculosis en los niños que presenten al menos uno de los siguientes:

- Demostración del bacilo tuberculoso por baciloscopía, por Xpert/MTB/RIF, o por cultivo.
- Síntomas clínicos sugestivos de Tuberculosis más dos de los siguientes:
 contacto con TB, radiografía anormal sugestiva de TB o PPD (+)
- Hallazgos histopatológicos de granuloma con necrosis caseosa sugestivo de TB.

Cuadro #6. Estudios diagnósticos para identificación de *Mycobacterium tuberculosis* en las formas extrapulmonares.

Localización	Método diagnostico		
Ganglionar periférica	Biopsia, enviar siempre dos muestras una para anatomía patológica y otra (en frasco estéril sin		
	formalina) para Tinción Ziehl Neelsen, cultivo y		
	Xpert/MTB/RIF.		
Meníngea	Punción Lumbar; enviar LCR para citoquimica,		
	Tinción Ziehl Neelsen, cultivo, ADA y Xpert/		
	MTB/RIF.		
Pleural	Punción pleural; enviar líquido para citoquimica,		
	Tinción Ziehl Neelsen, cultivo, ADA y Xpert/		
	MTB/RIF		
	Punción peritoneal; enviar líquido para citoquimica,		
	Tinción Ziehl Neelsen, cultivo, ADA y Xpert/ MTB/RIF		
	Biopsia de ganglios o intestino, enviar siempre dos		
Abdominal, peritoneal	muestras una para anatomía patológica y otra		
	(en frasco estéril sin formalina) para tinción		
	Ziehl Neelsen, cultivo y Xpert/ MTB/RIF.		
	Biopsia, enviar siempre dos muestras una para		
	anatomía patológica y otra (en frasco estéril sin		
	formalina) para Tinción Ziehl Neelsen, cultivo y		
Osteoarticular	Xpert/ MTB/RIF.		
	Punción articular; enviar líquido para citoquímica,		
Pericárdica	Tinción Ziehl Neelsen, cultivo, ADA y Xpert/		
rencaruica	Liquido pericárdico para citoquímica, Tinción Ziehl		
	Neelsen, cultivo, ADA y Xpert/ MTB/RIF.		

Como obtener esputo inducido para estudio microbiológico o molecular de Tuberculosis.

Condiciones para realizar el procedimiento:

- Debe realizarse en horas de la mañana.
- El paciente debe estar en ayuno.
- El paciente debe enjuagarse la boca con agua limpia.
- El personal debe usar un respirador N95, durante el procedimiento.
- Se debe realizar en una habitación con presión negativa, o en un lugar ventilado con iluminación ultravioleta o al aire libre.
- Nunca intentar obtención de la muestra en espacios cerrados o mal ventilados.

Procedimiento:

- Realice broncodilatación: aplicar dos puff de salbutamol con inhalador o cámara espaciadora. Espere 5 a 10 minutos para realizar nebulización.
- Asegure que la mascarilla se fija adecuadamente a la boca del paciente.
- Realice nebulización con 5 ml de solución hipertónica de 3 al 5%, a temperatura ambiente.
- Utilice un flujo de oxigeno de 5 a 8 L/min.
- Instruya al paciente para realizar respiraciones profundas durante la nebulización.
- Si el paciente no tose y expectora después de 5 min, debe ser instruido para toser y expectorar en el contenedor.
- Si no se obtiene una muestra adecuada con la primera nebulización espere 30 minutos para repetir el procedimiento (máximo dos nebulizaciones)
- En lactantes y niños pequeños que no pueden expectorar se debe realizar aspirado nasofaríngeo con sonda 7 u 8 French.

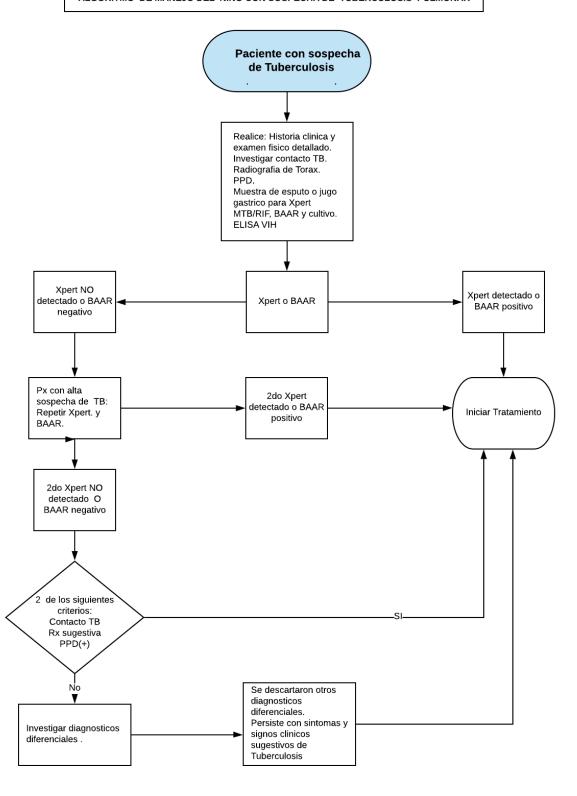
Como tomar muestra de aspirado gástrico para baciloscopía, cultivo o Xpert MTB

- Colocar Sonda nasogástrica noche anterior a la toma.
- Antes de despertar al paciente aspire con jeringa estéril el contenido gástrico (al menos 5 ml) y deposítelo en el frasco estéril (neutralizado con carbonato de calcio).
- Si el contenido es escaso (menor de 5 ml) tome una segunda muestra; inyecte 50 ml de agua destilada estéril a través de la sonda y aspire con la jeringa para obtener al menos 20 ml de fluido.
- Enviar inmediatamente a laboratorio.

Manejo de la muestra.

- Asegure un volumen mayor de 2 ml.
- Rotular adecuadamente la muestra.
- Llenar Solicitud de Análisis de tuberculosis en muestras biológicas
- Enviar lo más pronto posible a laboratorio para realización de BAAR, cultivo y Xpert MTB/RIF.

ALGORITMO DE MANEJO DEL NIÑO CON SOSPECHA DE TUBERCULOSIS PULMONAR



MANEJO DE LOS CONTACTOS DE TB PULMONAR BACILIFERA.

- Al diagnosticarse un paciente con tuberculosis activa, con enfermedad bacilífera se deben investigar todos sus contactos, priorizando aquellos con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad como: niños < 5 años, pacientes VIH positivos, pacientes con otro tipo de inmunodepresión, pacientes recibiendo medicamentos inmudepresores. (43)
- Al diagnosticar un niño con tuberculosis se debe investigar todas las posibles fuentes de infección para su tratamiento inmediato y evitar otros contagios.
- Todos los niños que sean contactos de una persona con Tuberculosis deben investigarse por tuberculosis, estudiar la presencia de infección y enfermedad tuberculosa, en la medida de lo posible realizar radiografía de tórax y PPD.

Contactos menores de 5 años

• Los niños menores de 5 años que no tienen síntomas de Tuberculosis y/o se ha descartado enfermedad tuberculosa deben recibir tratamiento profiláctico con Isoniacida 7 a 15 mg/kg día por 6 meses. (Independientemente de tener o no PPD).

Contactos de 5 a 15 años

- Los niños mayores de 5 años **asintomáticos**, contacto de una persona con Tuberculosis se les debe realizar PPD, si es negativa se debe repetir en 3 meses, si continua negativa no se da tratamiento profiláctico, se da seguimiento clínico cada 3 meses por 2 años.
- Los niños mayores de 5 años, **asintomáticos**, con PPD positiva, deben recibir tratamiento profiláctico con isoniacida por 6 meses.
- Los niños VIH positivos que no tienen síntomas de tuberculosis o se ha descartado enfermedad tuberculosa deben recibir tratamiento preventivo con Isoniacida 7 a 15 mg/kg día por 6 meses.
- Los niños VIH negativos que tienen otros factores de alto riesgo (Cáncer, inmunosupresión) se debe iniciar tratamiento preventivo con Isoniacida.
- Todo contacto de una persona con Tuberculosis activa que presente síntomas debe ser evaluado para descartar enfermedad tuberculosa.

Contactos mayores de 15 años

 A los contactos mayores de 15 años, que no expectoran ni presentan alguna otra sintomatología respiratoria, se les debe brindar información sobre la tuberculosis y recomendar que, ante la presencia de signos o síntomas respiratorios, fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna, acudan al servicio de salud para su evaluación.

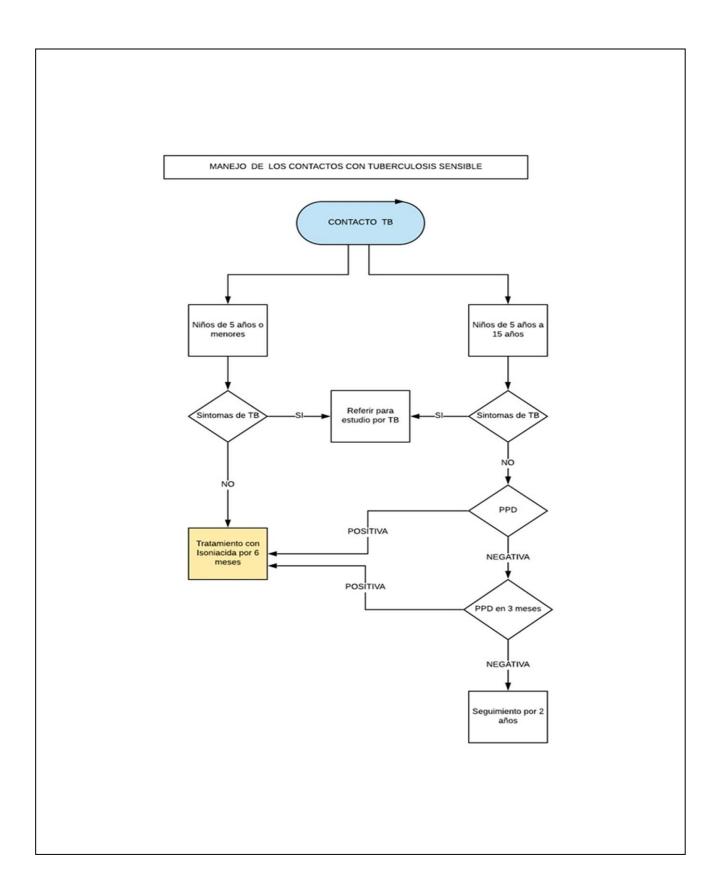
Contactos de persona con TB Drogoresistente.

Los contactos de personas con TB drogoresistente, deberán ser evaluados por el médico quien debe efectuar historia clínica exhaustiva, investigar especialmente síntomas sugestivos de TB y antecedentes de tratamiento previo, se le debe solicitar muestra de esputo o jugo gástrico, PPD, radiografía de Tórax u obtener muestra de órgano afectado para efectuar baciloscopía, cultivo por MTB, Xpert MTB/RIF y estudio de anatomía patológica.

Si se diagnostica TB en contacto TB-MDR, notificar al CORE o CONE TB/MDR quienes decidirán la conducta a seguir.

Si no se diagnostica TB, se mantiene la vigilancia durante un período de 2 años, con evaluaciones trimestrales. Si durante el seguimiento presenta suficientes criterios diagnósticos se deberá notificar al CORE o CONE TB/MDR quienes decidirán la conducta a seguir. (16)

Los Contactos de alto riesgo de un paciente con tuberculosis MDR, contactos intradomiciliarios, menores de 5 años, VIH positivos o con otras causas de inmunodepresión (Cáncer, diabetes, medicamentos inmunodepresores) deben ser referidos a grupo de expertos para decidir tratamiento preventivo.



TRATAMIENTO DEL PACIENTE PEDIATRICO CON ENFERMEDAD TUBERCULOSA.

- TB pulmonar o TB ganglionar periférica y/o enfermedad extensa pulmonar, deben ser tratados con cuatro drogas (RHZE) a las dosis por Kg/peso recomendadas, por 2 meses la fase inicial, seguidos de dos drogas, Rifampicina e Isoniacida (RH) a las dosis especificadas por cuatro meses, haciendo un total de 6 meses de tratamiento.
- TB del Sistema Nervioso Central y/o TB Osteoarticular deben ser tratados con cuatro drogas (RHZE) a las dosis por Kg/peso recomendadas, por 2 meses la fase inicial, seguidos de dos drogas, Rifampicina e Isoniacida (RH) a las dosis especificadas por diez meses, haciendo un total de 12 meses de tratamiento.
- El tratamiento debe ser bajo la Estrategia TAES (tratamiento administrado estrictamente supervisado)

Cuadro #7.

Drogas antituberculosas de primera línea dosis pediátricas

•	•	•	
Droga	dosis	rango	Dosis máxima
Isoniacida (H)	10 mg/kg	7-15 mg/kg	300 mg
Rifampicina (R)	15 mg/kg	10-20 mg/kg	600 mg
Pirazinamida (Z)	35 mg/kg	30-40 mg/kg	2000 mg
Etambutol (E)	20 mg/kg	15-25 mg/kg	

Fuente. *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. Geneva, World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13)

Cuadro #8
Esquemas de tratamiento para Tuberculosis en niños VIH Positivos.

Presentación	Primera fase	Fase de mantenimiento
Tuberculosis pulmonar o ganglionar, TB miliar	HRZE dosis diaria por 2 meses	HR dosis diaria (lunes a sábado por 4 meses
Tuberculosis meníngea u osteoarticular	HRZE dosis diaria por 2 meses	HR dosis diaria (lunes a sábado) por 10 meses

Cuadro #9. Esquema de tratamiento para Tuberculosis en niños VIH negativos

Presentación	Primera fase	Fase de mantenimiento
Tuberculosis pulmonar o ganglionar.	HRZE dosis diaria por 2 meses	HR tres veces por semana por 4 meses.
TB miliar, pulmonar		HR diaria (lunes a sábado)
progresiva diseminada o TB extensa.		por 4 meses.
Tuberculosis meníngea u osteoarticular	HRZE dosis diaria por 2 meses	HR diaria (lunes a sábado) por 10 meses.

Fuente: WHO.Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children 2nd ed. 2014. $^{(12)}$

Cuadro # 10.

Presentaciones de drogas antituberculosas utilizadas en el país:

Presentaciones Pediátricas:

Rifampicina + Isoniazida + Pirazinamida	75mg+50mg+150mg	Tableta dispersable	Oral
Rifampicina + Isoniazida	75mg+50mg	Tableta dispersable	Oral
Etambutol(clorhidrato)	100mg	Tableta dispersable	Oral

Cuadro # 11.

Dosificación de las tabletas dispersables con dosis fijas combinadas (Rifampicina(R) 75 mg, Isoniacida (H) 50mg, Pirazinamida(Z) 150mg).

Rango de peso	Número de tabletas/diarias en fase intensiva RHZ 75/50/150	Número de tabletas diarias en fase de sostén RH 75/50
4- 7 Kg	1	1
8-11 Kg	2	2
12-15 kg	3	3

Preparación y administración de los comprimidos dispensables de uso pediátrico:

A continuación, se detalla la preparación y administración de los comprimidos dispensables de uso pediátrico:

- 1. En una jeringa de 10 ml retirar el embolo de la jeringa, colocar el número de comprimidos dispersables indicados por el médico tratante según peso.
- 2. Agregar 5-8 ml de agua.
- 3. Agitar suavemente para lograr la dispersión.
- 4. Retirar la aguja para usar como gotero
- 5. Administrar completamente al paciente en un plazo no mayor a 10 minutos de su reconstitución.
- Luego de la administración al paciente, enjuagar la punta de la jeringa por aproximadamente
 1 ml de agua y administrar, asegurándose que no queden residuos de medicamento en la jeringa.
- 7. Retire nuevamente la aguja
- 8. Administre nuevamente como gotero

Importante:

- a. Recuerde, la preparación reconstituida debe tomarse en un plazo no mayor de 10 minutos de su preparación.
- b. Los comprimidos deben tomarse al menos 1 hora antes de las comidas o 2 horas después.
- c. Los comprimidos no se deben triturar previa su reconstitución.



Presentaciones para adultos:

- Tableta (Cuádruple) que contienen: Isoniacida 75mg + Rifampicina 150mg + Pirazinamida 400mg + Etambutol 275 mg.
 - Cuadro # 12. Dosis de drogas antituberculosas para adultos basadas en peso*

Droga	Dosis **	30-35 Kg	36-45Kg	46-55Kg	56-70 Kg	>70Kg
Isoniacida	4-6mg/kg **	150 mg	200 mg	300 mg	300 mg	300mg
Rifampicina	8-12 mg/kg+	300	450	450	600	600
Pirazinamida	20-30 mg/kg+	800	1000	1200	1600	2000
Etambutol	15-25 mg/kg+	600	800	1000	1200	1200
Numero aproximado de tabletas		2 tabletas	2 ½ Tabletas	3 tabletas	4 tabletas	4 tabletas

- Tabletas (Doble) que contienen: Isoniacida 150 + Rifampicina 150 mg
- Tabletas que contienen: Etambutol 400 mg
- Tabletas que contiene: Pirazinamida de 500 mg.

Drogas adyuvantes

Esteroides: está recomendado el uso de esteroides en los cuadros de Tuberculosis del Sistema Nerviosos Central, Tuberculosis pericárdica, TB Ocular, TB peritoneal, TB Miliar con hipoxemia.

Dexametasona: La dosis inicial es de 0.15mg/kg/dosis cada 6h por 2 a 4 semanas y posteriormente disminuir progresivamente por dos semanas. (44)

Prednisona a 1 a 2 mg/kg/ día (Máximo 60mg/día) por 4 a 6 semanas luego disminuir progresivamente por dos semanas.

Piridoxina (Vitamina B6): Niños con mayor riesgo de desarrollar deficiencia de Vitamina B6 Malnutridos, VIH positivos, alimentados con lactancia materna exclusiva, adolescentes con dieta deficitaria, y niños con altas dosis de Isoniacida deben recibir suplementación de Piridoxina a 1-2mg/kg/día. (45)

Cuadro # 13.

Drogas antituberculosas, mecanismos de acción y efectos adversos

Droga	Mecanismo de acción	Efectos secundarios.		
	Efecto Bactericida:			
Isoniacida (H)	Inhibe la síntesis de la	Rash, Síntomas		
	pared celular.	Gastrointestinales,		
	Contribuye en eliminación	elevación de transaminasas		
	bacilos extracelulares	Hepatitis		
	metabólicamente activos.	Neuropatía periférica		
	Contribuye a esterilización	Efectos leves del SNC		
	en tratamiento			
	prolongado.			
Rifampicina (R)	Bactericida y Esterilizante: Inhibe síntesis de ARN. Contribuye en eliminación de bacilos intra y extracelulares de crecimiento lento. Contribuye en esterilización.	Rash, Síntomas Gastrointestinales, elevación de transaminasas Hepatitis Enfermedad tipo Influenza Trombocitopenia Fluidos corporales color naranja. Interacciones medicamentosas		
Pirazinamida (Z) Etambutol (E)	Esterilización: Interrumpe energía metabólica. Elimina bacilos que persisten en el centro acido caseificante del granuloma. Bactericida: inhibe síntesis de proteínas, interactúa con la subunidad ribosomal.	Hepatitis, Artralgias, prurito Alteraciones visuales de la agudeza visual y visión a color.		

SEGUIMIENTO DEL PACIENTE EN TRATAMIENTO:

- 1. Todo paciente en tratamiento idealmente debe valorarse 2 semanas después del inicio de tratamiento, al final de la primera fase y luego cada 2 meses hasta concluir el tratamiento.
- 2. Valorar en cada seguimiento: síntomas relacionados con la enfermedad, ganancia de peso, adherencia al tratamiento, interrogar acerca de eventos adversos relacionados con el tratamiento, ajustar dosis de acuerdo con ganancia de peso. Si el paciente presento BAAR positivo al inicio del tratamiento repetir baciloscopía a los dos meses.
- 3. En niños que presentan mejoría clínica con el tratamiento no se recomienda radiografía de tórax de rutina. Se recomienda una radiografía de control al final del tratamiento.
- 4. La mayoría de los niños presenta signos de mejoría después de 2 a 4 semanas de tratamiento, el niño que no está respondiendo adecuadamente al tratamiento debe referirse para valorar: complicaciones de la Tuberculosis pulmonar, falta de adherencia al tratamiento, dosis inadecuadas, Tuberculosis resistente, otras enfermedades pulmonares.
- 5. Si después de 2 meses de tratamiento el paciente no presenta resolución de los síntomas o estos han empeorado, continua con pérdida de peso o si tiene un BAAR de esputo positivo, se debe enviar muestra para Xpert MTB/RIF, cultivo y prolongar la primera fase hasta tener resultado del cultivo.

MANEJO DE LOS EFECTOS ADVERSOS:

- 1. Síntomas Gastrointestinales: Si el paciente presenta nauseas, vómitos, pérdida del apetito, dolor abdominal, se debe investigar hepatotoxocidad, si se descarta se puede cambiar horario de administración de medicamentos, pueden administrarse después de ingerir una cantidad pequeña de comida.
- 2. Isoniacida, Rifampicina y Pirazinamida puede producir hepatotoxicidad.
- 3. El monitoreo de las enzimas hepáticas no debe hacerse de rutina, excepto en pacientes con riesgo de hepatotoxicidad: niños VIH positivos, cáncer, desnutrición o que esté recibiendo otros medicamentos que produzcan toxicidad hepática.
- 4. Se debe suspender el tratamiento si las enzimas hepáticas se elevan más de 5 veces del valor normal o si hay presencia de hepatomegalia, dolor hepático e ictericia.
- 5. Las enzimas hepáticas deben medirse semanalmente después de suspensión del tratamiento, el cual se puede reintroducir una vez los niveles estén dentro de lo normal y el paciente no tenga otros signos de hepatotoxicidad.
- 6. El tratamiento se puede reintroducir en forma gradual o a las dosis habituales una vez que las enzimas hepáticas están dentro de niveles normales.

MANEJO DE LA TUBERCULOSIS EN NIÑOS VIH POSITIVOS.

- Todo niño VIH positivo con sospecha de Tuberculosis se debe utilizar como método diagnóstico de elección el Xpert MTB/RIF.
- 2. Todo niño VIH positivo que sea contacto de un paciente con Tuberculosis, se debe investigar enfermedad tuberculosa.
- 3. Todo niño VIH positivo que sea contacto de un paciente con Tuberculosis, sin signos de enfermedad tuberculosa, debe recibir tratamiento preventivo con Isoniacida por 6 meses.
- 4. Todo niño VIH positivo, en el que se ha descartado enfermedad tuberculosa, aun cuando no sea contacto TB, debe recibir tratamiento preventivo con Isoniacida por 6 meses.
- 5. Todo niño VIH positivo con diagnóstico de Tuberculosis activa debe recibir tratamiento antituberculoso en dosis diarias hasta completar esquema.
- 6. En todo niño que se diagnostica VIH y Tuberculosis, debe iniciar primero tratamiento antituberculoso y dentro de 2 a 8 semanas iniciar tratamiento antirretroviral.
- 7. En niños que ya se encuentran en Tratamiento antirretroviral y se diagnostica Tuberculosis, no debe suspender el Tratamiento antirretroviral para iniciar su tratamiento antituberculoso.
- 8. Todo niño con coinfección VIH/TB debe recibir profilaxis contra *Pneumocistis jirovecii* con TMP/SMX a dosis de 150mg/m²/día o 10mg/kg/día tres veces por semana.

MANEJO DEL RECIÉN NACIDO DE MADRE CON TUBERCULOSIS (46)

El Recién nacido hijo de madre contacto TB sin enfermedad tuberculosa:

- No se requiere separación madre e hijo.
- Recién nacido no requiere estudios especiales.
- Se debe aplicar vacuna BCG.

El recién nacido de madre con Tuberculosis diseminada o extrapulmonar durante el embarazo o con Tuberculosis activa al momento del parto.

El Recién nacido debe estudiarse por síntomas y signos de TB congénita y se debe realizar PPD, aspirado de jugo gástrico para Xpert MTB/RIF, BAAR, radiografía de tórax, ultrasonido abdominal, en sitios donde hay disponibilidad de patología se puede hacer estudio de la placenta y/o endometrio.

Si el recién nacido es asintomático y se descarta Tuberculosis debe recibir tratamiento profiláctico con isoniacida por 6 meses a dosis de 7 a 15 mg/kg/dosis.

Se debe aplicar la vacuna BCG después del tratamiento preventivo con isoniacida.

Debe haber aislamiento respiratorio, madre debe utilizar mascarilla para tener contacto con RN. El recién nacido debe ser evaluado mensualmente en búsqueda de signos y síntomas de enfermedad TB, si presenta síntomas debe ser estudiado.

Si la madre ha recibido dos semanas o más de tratamiento adecuado, no es bacilífera, la cepa es sensible a fármacos de primera línea y el RN este recibiendo profilaxis con Isoniacida, no requiere separación de su recién nacido, puede continuar dando lactancia materna.

Solo se contraindica la lactancia en casos mastitis TB. (46)

Si no cumple estas condiciones la madre puede ordeñarse y dar su leche en biberón.

El *Mycobacterium tuberculosis* NO SE TRANSMITE por leche materna y las concentraciones de los fármacos en la leche NO PRODUCEN efectos tóxicos significativos en el lactante.

Si la madre tiene menos de dos semanas de tratamiento, es bacilífera o es una TB MDR se debe separar de su recién nacido y usar mascarilla hasta tener baciloscopía negativa. (46)

PREVENCION DE LA TUBERCULOSIS EN PEDIATRIA.

VACUNA BCG (BACILO DE CALMETTE GUÉRIN) (47) (48)

Actualmente BCG es la única vacuna disponible para la prevención la Tuberculosis es una vacuna viva atenuada constituida por una cepa de *Mycobacterium bovis*. Tiene una eficacia de aproximadamente 80% en la prevención de formas de TB diseminada en la infancia. (47)

Indicación: Prevención de las formas graves de tuberculosis infantil: meningitis y Tuberculosis Diseminada.

Esquema: dosis única

Edad: recién nacidos con peso > 2,500 grs. **Dosis**: < 1 año: 0.05, 1 a 4 años: 0.1 ml

Vía de administración: Intradérmica brazo izquierdo

Eficacia: 85%

Reacciones adversas

Reacción local 2 a 3 semanas después de la aplicación, que cicatriza en 6 a 12 semanas dejando una cicatriz en el 95% de los vacunados.

Contraindicaciones

- Enfermedad aguda moderada o severa con o sin fiebre.
- Pacientes con inmunodeficiencia o terapia inmunosupresora.
- Recién nacidos de madres con infección con VIH.
- Recién nacidos con peso < 2,500 gramos.

En RN pretérmino se debe aplicar BCG al alcanzar el peso de 2500g.

En hijos de madres con VIH positivo, se podría aplicar BCG una vez descartada la infección VIH en el niño.

La reacción típica de la aplicación de BCG es un área roja indurada en el sitio de inyección, posteriormente se ulcera y luego forma una costra que se cae después de 6 semanas dejando

una pequeña cicatriz en el 95% de los niños.

La linfadenopatia axilar ipsilateral < 1cm, se considera una repuesta normal de la BCG.

Las reacciones adversas locales secundarias a la aplicación usualmente se presentan dentro de los primeros 6 meses, en ocasiones dentro de 12 meses.

La enfermedad diseminada por BCG, se presenta en pacientes inmudeprimidos por VIH o inmunodeficiencias primarias, debe recibir tratamiento antituberculoso con Isoniacida, Rifampicina y Etambutol, (se excluye Pirazinamida)

La mayoría de las linfadenopatias secundarias a la aplicación de BCG resuelven espontáneamente, en ocasiones requieren aspiración con aguja o cirugía.

CONTROL DE INFECCIONES.

La mayoría de los niños menores de 10 años no son infecciosos, excepto en las siguientes situaciones:

- Niños con cavernas pulmonares.
- Niños con baciloscopía positiva.
- Niños con TB laríngea.
- Niños con enfermedad pulmonar extensa.
- Pacientes que requieren manipulación de la vía aérea (ejemplo: intubación oro traqueal)
- Niños sin tos y baciloscopía negativa no requieren aislamiento.

Los niños con las condiciones mencionadas y los adolescentes con baciloscopía positiva deben ser hospitalizados en áreas de aislamiento respiratorio, preferentemente en una habitación individual, con lavado estricto de manos, uso de mascarilla y batas. Los pacientes deben separarse de otros pacientes y de sus familiares.

Se requieren medidas de control de infecciones para el personal de salud y visitantes que están expuestos a pacientes infectantes.

- Utilización de respiradores N 95 por parte del personal de salud en áreas de alto riesgo.
- El paciente TB o sospecha de TB debe llevar mascarilla quirúrgica hasta que su baciloscopía de control sea negativa, cuando se encuentre en lugares donde hay otras personas o es trasladado para realización de exámenes o procedimientos.
- Asegurar el cumplimiento de la etiqueta de la tos: Se debe instruir al personal para que brinden educación al paciente sobre higiene respiratoria y manejo de la tos, especialmente al SR. Esto incluye cubrir la boca y nariz al toser o estornudar, con la parte interna del codo o, cuando sea posible, proporcionar mascarillas quirúrgicas o papel toalla para que lo hagan. También se debe enfatizar sobre el lavado frecuente de manos.

10. BIBLIOGRAFIA.

- 1. Thomas TA. Tuberculosis in children. Pediatr Clin North Am. 2017 August;64(4):893-909.
- Zumla A, du Plessis N, Bates M, McNerney R, Chegou NN, McHugh TD, et al. Tuberculosis: advances and challenges in development of new diagnostics and biomarkers. Lancet Infect Dis [Internet]. 2018;18(7):e199–210. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30111-7
- 3. Swaminathan S, Rekha B. Pediatric Tuberculosis: Global Overview and Challenges. Clin Infect Dis. 2010;50(s3):S184–94.
- 4. Holmberg PJ, Temesgen Z, Banerjee R. Tuberculosis in Children Peter. Pediatrics in Review 2019;40;168 DOI: 10.1542/pir.2018-0093.
- 5. WHO. Global Tuberculosis Report. 2018.
- 6. Dodd PJ, Yuen CM, Sismanidis C, Seddon JA, Jenkins HE. The global burden of tuberculosis mortality in children: a mathematical modelling study. Lancet Glob Heal. 2017;5(9): e898–906.
- 7. WHO. Roadmap for childhood, World Health Organization. 2013; Available from: http://www.who.int/tb/areas-of-work/children/roadmap/en/
- 8. S S De, /Honduras A. Honduras TB Guidelines [Internet]. Vol. 03. 2012. 156 p. Available from: http://www.bvs.hn/Honduras/Postgrados/NormasTBMarzo2013.pdf.
- 9. OMS. Estrategia Fin a la TB: objetivos e indicadores.
- 10. Organización Mundial de la Salud. Definiciones y marco de trabajo para la notificación de Tuberculosis Revisión 2013 (actualizado en diciembre de 2014). Vol. 2013. 2014. 47 p.
- 11. Farga Victorino, Caminero José. Tuberculosis. 3era Ed. Santiago de Chile. Editorial Mediterráneo; 2011.
- 12. WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, second edition. 2014.
- 13. Honduras: Código de la Niñez y Adolescencia. DECRETO No. 73-96. https://www.unicef.org/honduras/codigo_ninez_adolescencia.pdf
- 14. Secretaria de Salud. Guía para Emitir Documentos Normativos. Honduras. Septiembre.2015.
- 15. Handbook of Child and Adolescent Tuberculosis, edited By Jeffrey R. Starke and Peter R. Donald. Oxford University Press 2016. 2016. 2016 p.
- 16. Secretaria de Salud. Manual de Tuberculosis. Octubre 2018.
- 17. Basu Roy R, Whittaker E, Seddon JA, Kampmann B. Tuberculosis susceptibility and protection in children. Lancet Infect Dis. 2019;19(3):e96–108.
- 18. Artigao FB, Miguel MJG. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP: Infectología pediátrica. Tuberculosis. Aep. 2004;103–12.
- 19. Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Altet Gómez N, Baquero-Artigao F, Escribano Montaner A, Gómez-Paístrana Durán D, et al. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. An Pediatr. 2010;72(4).

- 20. Mandal N, Kumar P. A, Gautam S. , Shritam. D, Tahziba. H. Diagnosis and treatment of pediatric tuberculosis: An insight review. Crit Rev Microbiol [Internet]. 2017;43(4):466–80. Available from: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L61622 8626%0Ahttp://dx.doi.org/10.1080/1040841X.2016.126283.
- 21. Secretaria de Salud. Programa Nacional de Tuberculosis. 2018
- 22. Lamb GS, Starke JR. Tuberculosis in Infants and Children. Microbiol Spectr [Internet]. 2017;5(2):1–27. Available from: http://www.asmscience.org/content/journal/microbiolspec/10.1128/microbiolspec.TNM I7-0037-2016
- 23. Seddon JA, Becerra MC, Revill P, Jenkins HE, Yuen CM, Dodd PJ. Potential effect of household contact management on childhood tuberculosis: a mathematical modelling study. Lancet Glob Heal [Internet]. 2018;6(12):e1329–38. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30401-7
- 24. Marais B, Gie R, Schaaf H, Hesseling A, Obihara C, Starke J, et al. The natural history of childhood intrathoracic tuberculosis A critical review of the pre-chemotherapy literature. Int J Tuberc L Dis. 2004;8(4):392–402.
- 25. González Saldaña N, Macías Parra M, Hernández Porras M, Gutiérrez Castrellón P, Gómez Toscano V, Juárez Olguin H. Pulmonary Tuberculous: Symptoms, diagnosis and treatment. 19-year experience in a third level pediatric hospital. BMC Infect Dis. 2014;14(1).
- 26. Frigati L, Maskew M, Workman L, Munro J, Andronikou S, Nicol MP, et al. Clinical Predictors of Culture-confirmed Pulmonary Tuberculosis in Children in a High Tuberculosis and HIV Prevalence Area. Pediatr Infect Dis J. 2015;34(9): e206–10.
- 27. Concepcion NDP, Laya BF, Andronikou S, Daltro PAN, Sanchez MO, Uy JAU, et al. Standardized radiographic interpretation of thoracic tuberculosis in children. Pediatr
 Radiol. 2017;47(10):1237–48.
- 28. Pawluk CV, Bonifachich DE, Cerqueiro DC, Melonari P, Miriam D, Alicia D. Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil. Resumen ejecutivo. Arch Argent Pediatr. 2016;1–30.
- 29. Neyro SE, D M, Squassi IR, D M, Medín M, D M. Peripheral tuberculous lymphadenitis in pediatrics: 16 years of experience in a tertiary care pediatric hospital of Buenos Aires, Argentina. Arch Argent Pediatr. 2018;116(6):430–6.
- 30. Ridaura-Sanz C, López-Corella E, Lopez-Ridaura R. Intestinal/Peritoneal Tuberculosis in Children: An Analysis of Autopsy Cases. Tuberc Res Treat. 2012; 2012:1–6.
- 31. Lasso B M. Meningitis tuberculosa: claves para su diagnóstico y propuestas terapéuticas. Rev Chil infectología [Internet]. 2011;28(3):238–47. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716
 -10182011000300007&Ing=en&nrm=iso&tlng=en

- 32. Baquero-Artigao F, et al. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre tuberculosis en la embarazada y el recién nacido (I): epidemiología y diagnóstico. Tuberculosis congénita. An Pediatr (Barc). 2015. http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.01.004
- 33. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018:829-52.
- 34. George A, Andronikou S, Pillay T, Goussard P, Zar HJ. Intrathoracic tuberculous lymphadenopathy in children: a guide to chest radiography. Pediatr Radiol. 2017;47(10):1277–82.
- 35. Gennaro F Di, Pisani L, Veronese N, Pizzol D, Lippolis V, Saracino A, et al. Potential Diagnostic Properties of Chest Ultrasound in Thoracic Tuberculosis A Systematic Review. 2018;
- 36. Van Toorn R, Solomons R. Update on diagnosis and management of tuberculous meningitis in children. Semin Pediatr Neurol [Internet]. 2014;104(12):895. Available from: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L600 643113%0Ahttp://dx.doi.org/10.7196/SAMJ.9060%0Ahttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?si d=E MBASE&issn=02569574&id=doi:10.7196%2FSAMJ.9060&atitle=The+diagnosis+and+medical+management+of
- 37. Das A, Anupurba S, Mishra OP, Banerjee T, Tripathi R. Evaluation of Xpert MTB/RIF Assay for Diagnosis of Tuberculosis in Children. J Trop Pediatr. 2019;65(1):14–20.
- 38. WHO. Xpert MTB/RIF implementation manual: technical and operational 'how to'; practical considerations.2014
- 39. Atherton RR, Cresswell F V., Ellis J, Kitaka SB, Boulware DR. Xpert MTB/RIF Ultra for Tuberculosis Testing in Children: A Mini-Review and Commentary. Front Pediatr [Internet]. 2019;7(February). Available from: https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2019.00034/full
- 40. Goel D, Mantan M, Sethi GR. Mantoux test revisited: Variability in reading tuberculin test in pediatric population. J Infect Dev Ctries. 2018;12(8):625–30.
- 41. Pérez-Campos Mayoral L, Mayoral-Andrade G, Perez-Campos Mayoral E, Pérez-Campos E. Tuberculosis Testing in Children. Clin Pediatr (Phila). 2018;57(9):1132–1132.
- 42. Toledo A, Katz F, Montiel J, et-al. Criterios de diagnóstico en tuberculosis infantil. Rev. Mex. Pediatr 1979; 46: 236-239.manual
- 43. Ishikawa CS, Matsuo OM, Sarno F. Latent tuberculosis infection and tuberculosis in children and adolescents. Einstein (São Paulo). 2018;16(3):106–14.
- 44. Ochoa JWC, Pérez Zuluaica JC. Meningitis tuberculosa en niños: Una revisión de aspectos clínicos, de laboratorio, epidemiológicos y terapéuticos y de la utilidad de la vacunación con BCG. latreia. 2010;23(3):250–8.

- 45. Hatzenbuehler LA, Starke JR. Treatment of tuberculosis infection in children. Expert Rev Anti Infect Ther. 2018;16(9):695–708.
- 46. Baquero-Artigao F, Mellado Peña MJ, Del Rosal Rabes T, Noguera Julián A, Goncé Mellgren A, De La Calle Fernández-Miranda M, et al. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre tuberculosis en la embarazada y el recién nacido (II): profilaxis y tratamiento. An Pediatr. 2015;83(4):286e1–7.
- 47. WHO. BCG vaccine. WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2004;79:27–38.
- 48. Secretaria de Salud. Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI). Normas y procedimientos del programa ampliado de inmunizaciones (PAI) de Honduras. Quinta revisión. julio 2011.

Fuente de las imágenes:

- **Fig.1, Fig.3** disponible en: http://www.theunion.org/index.php/en/component/flexicontent/items/item/110-diagnostic-atlas-of-intrathoracic-tuberculosis-in-children
- Fig. 5: Izquierdo Sancho, Carmen. Radiografia en la Urgencia de Pediatria, Sociedad Española de Urgencias Pediatricas.
- **Fig.2:** George A, Andronikou S, Pillay T, Goussard P, Zar HJ. Intrathoracic tuberculous lymphadenopathy in children: a guide to chest radiography. Pediatr Radiol. 2017;47(10):1277–82.
- **Fig.4, Fig.8**: Concepcion NDP, Laya BF, Andronikou S, Daltro PAN, Sanchez MO, Uy JAU, et al. Standardized radiographic interpretation of thoracic tuberculosis in children. Pediatr Radiol. 2017;47(10):1237–48.
- **Fig.9:** International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Desk-guide for diagnosis and management of TB in children. 2010.
- **Fig,7, Fig.10**: The Union's desk guide diagnosis and management of TB in children, Third edition, 2016.
- **Fig.12**: Van Toorn, Ronald. Update on the Diagnosis and Management of Tuberculous Meningitis in Children. Semin Pediatr Neurol 21;12-18.
- Fig 11 y 13. Cortesia, Dr. Marco T. Luque.
- Fig.14. disponible en: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/fa/ Mantoux tuberculin skin test.jpg
- **Fig.**15: disponible en:
 - https://www.google.com/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&ved=2ahUKEwjysNjRnrbjAhWGHc0KHbDyDJwQjRx6BAgBEAU&url=https%3A%2F%2Fwww.alamy.es%2Fimagenes%2Ftuberculosis-skin-test.html&psig=AOvVaw3G-
 - Ej8pFZwZ RkF2yHmZsq&ust=1563256296883633

