

# Tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*)

La tuberculosis (TB) ha causado enfermedad en los seres humanos durante más de 4.000 años y es una de las infecciones más importantes en todo el mundo. Esta compleja enfermedad infecciosa representa un desafío global de salud pública que afecta desproporcionadamente a poblaciones vulnerables y requiere un abordaje integral tanto en el diagnóstico como en el tratamiento.



# Etiología y características microbiológicas

## Complejo Mycobacterium tuberculosis

El complejo comprende cinco micobacterias íntimamente relacionadas: *M. tuberculosis* (causa más importante), *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti* y *M. canetti*. Estas bacterias son bacilos aerobios estrictos de 1-5  $\mu\text{m}$  de longitud, típicamente esbeltos y ligeramente curvados.

## Características distintivas

Su pared celular rica en lípidos confiere resistencia a anticuerpos y complemento. La ácidoalcohol resistencia permite formar complejos estables con colorantes. El crecimiento es extremadamente lento, con tiempo de generación de 12-24 horas.

### Cultivo tradicional

Medios de Löwenstein-Jensen: 3-6 semanas para aislamiento, 2-4 semanas adicionales para antibiograma

### Detección rápida

Sistema BACTEC en medio líquido: 1-3 semanas, susceptibilidades en 3-5 días adicionales

### Identificación molecular

Sondas de ADN y HPLC permiten identificación de especies en horas tras detectar crecimiento

# Estadios clínicos de la tuberculosis

## Exposición

Contacto significativo con adulto/adolescente con TB infecciosa. PCT/IGRA negativo, radiografía normal, sin síntomas. El niño puede estar en periodo de incubación antes de desarrollar respuesta inmunitaria detectable.

## Infección tuberculosa (ITB)

Bacilos sobreviven intracelularmente en pulmón y tejido linfoide. PCT o IGRA positivo, sin síntomas, exploración normal, radiografía normal o con granulomas/calcificaciones únicamente.

## Enfermedad tuberculosa

Aparición de signos, síntomas o manifestaciones radiológicas causadas por *M. tuberculosis*. Representa progresión activa de la infección con daño tisular y síntomas sistémicos.

El riesgo de progresión varía dramáticamente según edad e inmunocompetencia. Un lactante menor de 1 año infectado tiene 40% de probabilidad de desarrollar enfermedad en 9 meses, mientras que un adulto inmunocompetente tiene solo 5-10% de riesgo a lo largo de toda su vida.

# Epidemiología global y carga de enfermedad

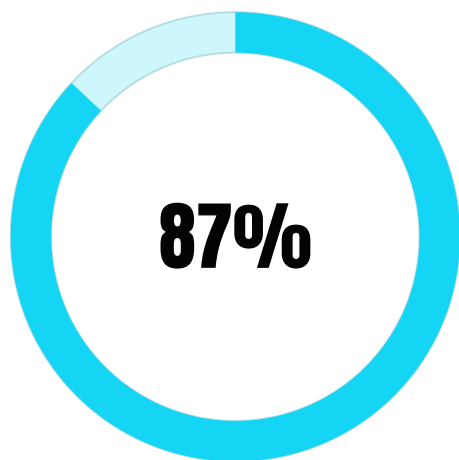
La Organización Mundial de la Salud estima que desde 2015 la TB ha superado al VIH/SIDA como primera causa de muerte por enfermedad infecciosa en todo el mundo. Aproximadamente una tercera parte de la población mundial (2.500 millones de personas) está infectada por M. tuberculosis, creando un reservorio masivo de infección latente.

<b>10.4M</b>	<b>1.8M</b>	<b>1M</b>	<b>210K</b>
<b>Casos incidentes</b>	<b>Muertes anuales</b>	<b>Casos pediátricos</b>	<b>Muertes infantiles</b>
Estimación global anual de nuevos casos de tuberculosis en 2015	Fallecimientos atribuidos a tuberculosis a nivel mundial	Casos incidentes estimados en niños durante 2015	Fallecimientos en niños: 170.000 VIH-negativos, 40.000 VIH-positivos

Aproximadamente el 95% de los casos de TB ocurren en países en desarrollo. Las cifras más elevadas se encuentran en Asia, África y la región oriental del Mediterráneo. La carga global se ve influida por múltiples factores: la pandemia del VIH, el desarrollo de tuberculosis multirresistente, y el acceso desproporcionadamente menor de las poblaciones de ámbitos con pocos recursos económicos a pruebas diagnósticas y tratamiento médico eficaz.

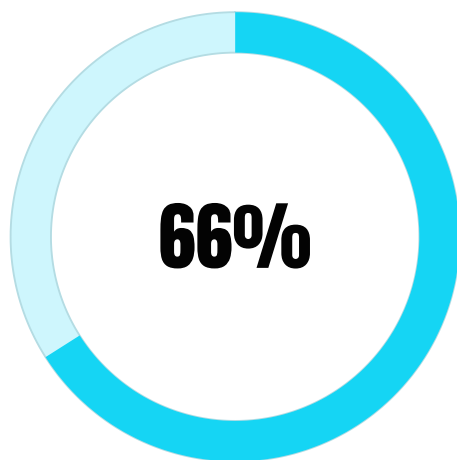
# Epidemiología en Estados Unidos

En Estados Unidos, las tasas de TB disminuyeron firmemente durante la primera mitad del siglo XX gracias a mejoras en condiciones de vida y posible selección genética. Tras un resurgimiento a finales de los años ochenta asociado con la epidemia del VIH, desde 1992 el número de casos ha disminuido cada año hasta 2015, cuando aumentó un 1,6% a 9.557 casos.



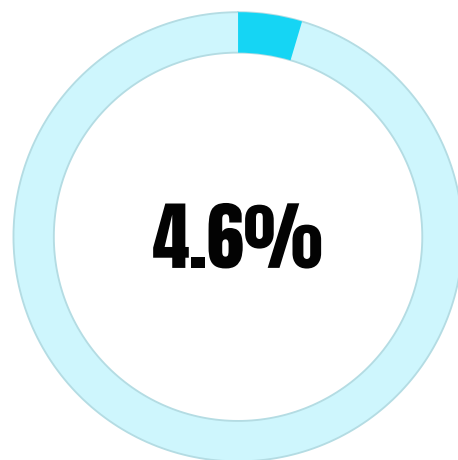
## Minorías étnicas

Porcentaje de casos en poblaciones de minorías raciales/étnicas en 2015



## Nacidos en el extranjero

Casos en personas no nacidas en Estados Unidos, con tasa 13 veces mayor



## Casos pediátricos

Niños menores de 15 años: 439 casos, 55% tenían  $\leq 5$  años

Las minorías raciales y étnicas se ven afectadas desproporcionadamente. Las tasas de TB en niños asiáticos, negros e hispanos fueron 27, 13 y 12 veces más altas respectivamente que en blancos no hispanos. De los niños nacidos en Estados Unidos con TB, el 66% tienen al menos un padre extranjero y el 75% de todos los pacientes pediátricos tienen alguna conexión internacional.

# Transmisión y grupos de alto riesgo

## Mecanismo de transmisión

La transmisión ocurre principalmente a través de núcleos de gotas con moco transportadas por el aire, partículas de 1-5  $\mu\text{m}$  que contienen *M. tuberculosis*. La probabilidad de transmisión aumenta cuando el paciente tiene extensión de esputo positiva para bacilos ácido-alcohol resistentes, infiltrado extenso en lóbulo superior o cavidad, expectoración copiosa y tos intensa.

## Factores ambientales

La circulación deficiente del aire favorece significativamente la transmisión. La mayoría de adultos dejan de ser contagiosos entre varios días y 2 semanas después de iniciar quimioterapia adecuada, aunque algunos pacientes permanecen contagiosos durante muchas semanas.

### Riesgo de infección

- Exposición a adultos de alto riesgo
- Personas extranjeras de países con alta prevalencia
- Residentes o empleados de instituciones
- Profesionales sanitarios sin control adecuado

### Riesgo de progresión

- Lactantes y niños  $\leq 4$  años, especialmente  $< 2$  años
- Adolescentes y adultos jóvenes
- Coinfección con VIH
- Conversión reciente de PCT (1-2 años)
- Inmunodepresión por enfermedad o tratamiento

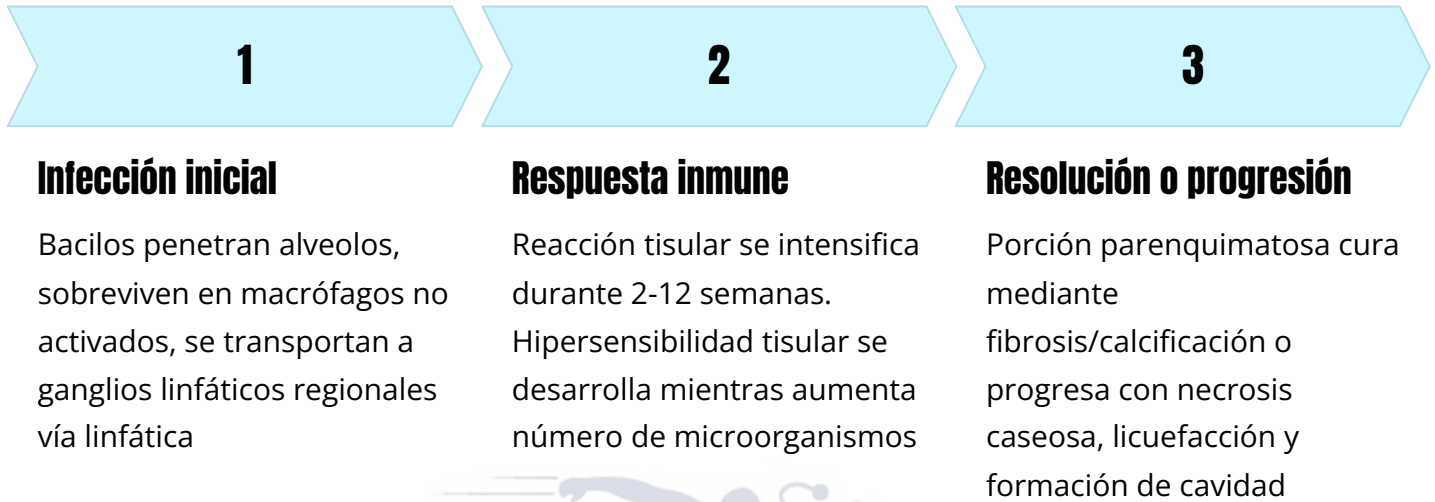
### Riesgo de resistencia

- Antecedentes personales o de contacto de tratamiento previo
- Contacto con TB resistente a fármacos
- Nacimiento/residencia en país con alta resistencia
- Mala respuesta al tratamiento estándar

❏ **Transmisión pediátrica:** Los niños pequeños con TB rara vez infectan a otros niños o adultos. Los bacilos tuberculosos son escasos en secreciones endobronquiales y la tos carece de fuerza expulsiva necesaria. Sin embargo, niños y adolescentes con TB pulmonar cavitaria o endobronquial de tipo adulto pueden transmitir el germen.

# Patogenia: el complejo primario

El complejo primario (o complejo de Ghon) incluye infección local en la puerta de entrada y los ganglios linfáticos regionales que drenan el área. En más del 98% de los casos, la puerta de entrada es el pulmón. Los bacilos se multiplican inicialmente dentro de los alveolos y conductos alveolares.



Los focos de infección en ganglios linfáticos regionales producen fibrosis y encapsulación, pero la curación es menos completa que en la lesión parenquimatosa. *M. tuberculosis* viable puede persistir durante décadas dentro de estos focos. Los ganglios linfáticos hiliares y paratraqueales pueden aumentar significativamente y comprimir bronquios regionales, causando obstrucción parcial con hiperinsuflación o completa con atelectasia.

La lesión resultante de obstrucción completa es una combinación de neumonitis y atelectasia, denominada lesión de colapso-consolidación o lesión segmentaria. Durante el desarrollo del complejo primario, los bacilos se diseminan a la mayoría de tejidos del cuerpo vía hematógena.

# Inmunología de la tuberculosis

Los trastornos que afectan adversamente la inmunidad celular predisponen a progresión de ITB a enfermedad. Defectos genéticos específicos asociados con inmunidad celular deficiente incluyen deficiencia de receptor IL-12 B1 y deficiencias del receptor de interferón  $\gamma$ .

## Fase inicial (0-2 semanas)

Bacilos se multiplican en espacios alveolares y macrófagos inactivados. Sulfátidos de pared celular inhiben fusión fagosoma-lisosoma, permitiendo escape de destrucción enzimática

## Control de infección

Macrófagos activados sintetizan enzimas líticas, potenciando capacidad micobactericida. Linfocitos reguladores modulan respuesta inmunitaria específica

1

2

3

## Desarrollo inmunidad (2-12 semanas)

Inmunidad mediada por células se desarrolla junto con hipersensibilidad tisular. Linfocitos reconocen antígenos, proliferan y segregan linfocinas que activan macrófagos

Los signos anatomopatológicos dependen del equilibrio entre carga de antígenos micobacterianos, inmunidad mediada por células (que potencia efecto bactericida intracelular) e hipersensibilidad tisular (que favorece muerte extracelular). Cuando carga antigénica es pequeña y grado de hipersensibilidad alto, se inicia formación de granulomas organizados con linfocitos, macrófagos y fibroblastos.

- ❏ **Hipersensibilidad y daño tisular:** Cuando tanto carga de antígeno como hipersensibilidad son elevadas, la formación del granuloma es menos organizada y la necrosis resulta incompleta, produciendo material caseoso. El TNF y otras citocinas liberadas por linfocitos específicos favorecen destrucción celular y daño tisular en personas susceptibles.



# Manifestaciones clínicas: enfermedad pulmonar primaria

El complejo primario comprende el foco parenquimatoso pulmonar y los ganglios linfáticos regionales. Alrededor del 70% de los focos pulmonares son subpleurales y es habitual la pleuresía localizada. El dato característico de la TB primaria es el tamaño relativamente grande de la linfadenitis regional en comparación con el foco pulmonar inicial.

## Presentación clínica

Los síntomas y signos físicos son sorprendentemente escasos considerando la intensidad de cambios radiográficos. En detección activa de casos, hasta 50% de lactantes y niños con TB radiográficamente moderada o grave no presentan signos físicos. Los síntomas más frecuentes son tos no productiva y disnea leve.

## Síntomas sistémicos

Fiebre, sudores nocturnos, anorexia y disminución de actividad son menos frecuentes. Algunos lactantes presentan dificultad para aumentar peso o verdadero síndrome de retraso del crecimiento, que frecuentemente no mejora hasta después de varios meses con tratamiento eficaz.



### Manifestaciones pulmonares

Conforme se desarrolla hipersensibilidad, ganglios linfáticos hiliares aumentan, comprimen bronquio regional hasta obstruirlo. Secuencia: linfadenitis hilar → hiperinsuflación focal → atelectasia



### Hallazgos físicos

Signos pulmonares todavía menos habituales. Lactantes y niños pequeños con obstrucción bronquial pueden presentar sibilancias localizadas o disminución de sonidos respiratorios con taquipnea



### Evolución natural

Mayoría de casos de obstrucción bronquial se resuelven completamente con tratamiento. Ocasionalmente existe calcificación residual del foco primario o ganglios linfáticos regionales

Los niños pueden presentar neumonía lobular sin grado elevado de linfadenopatía hilar. La licuefacción del parénquima pulmonar puede conducir a formación de cavidad tuberculosa primaria de pared fina. Ocasionalmente se producen bullas tuberculosas que, al romperse, pueden causar neumotórax. La erosión de foco de TB hacia vaso linfático o sanguíneo puede derivar en diseminación con patrón miliar en radiografía.

# Formas extrapulmonares de tuberculosis



## Linfoadenitis (Escrófula)

Forma más habitual de TB extrapulmonar en niños. Ocurre 6-9 meses después de infección inicial. Afecta ganglios amigdalinos, cervicales anteriores, submandibulares y supraclaviculares. Aumento gradual, firmes, pequeños e indoloros inicialmente.



## Meningitis tuberculosa

Complicación más seria en niños. Se debe a lesión caseosa metastásica en corteza cerebral o meninges durante fase de diseminación. Exudado gelatinoso infiltra vasos corticomeníngeos produciendo inflamación, obstrucción e infarto. Hidrocefalia comunicante frecuente.



## Pericarditis

Rara, ocurre en 0,5-4% de casos pediátricos. Por invasión directa o drenaje linfático desde ganglios subcarinales. Síntomas inespecíficos: febrícula, malestar, pérdida de peso. Dolor torácico inusual en niños. Líquido pericárdico serofibrinoso o hemorrágico.



## TB miliar (diseminada)

Ocurre cuando número masivo de bacilos se libera al torrente sanguíneo afectando  $\geq 2$  órganos. Complica infección primaria 2-6 meses después. Más frecuente en lactantes, niños pequeños e inmunodeprimidos. Comienzo insidioso con anorexia, pérdida de peso, fiebre baja.



## Derrame pleural

Por descarga de bacilos en espacio pleural desde foco subpleural o ganglio caseificado. Infrecuente <6 años, raro <2 años. Generalmente unilaterales. Comienzo súbito con fiebre, disnea, dolor torácico. PCT positiva solo en 70-80% de casos.



## TB ósea y articular

Más frecuente en vértebras (espondilitis tuberculosa). Progresión a enfermedad de Pott con destrucción de cuerpos vertebrales y cifosis. Complicación tardía, más frecuente en niños que adultos. Posible afectación ósea multifocal.

# Herramientas diagnósticas: PCT e IGRA

## Prueba cutánea de tuberculina (PCT)

Inyección intradérmica de 0,1 ml de derivado proteínico purificado. Células T sensibilizadas liberan linfocinas induciendo induración por vasodilatación local, edema y reclutamiento de células inflamatorias. Medición a las 48-72 h por personal entrenado. Sensibilidad aparece 3 semanas a 3 meses después de infección.

## Análisis de liberación de interferón $\gamma$ (IGRA)

Pruebas en sangre (T-SPOT.TB y QuantiFERON-TB) detectan generación de IFN- $\gamma$  por células T en respuesta a antígenos específicos (ESAT-6, CFP-10, TB7.7). Mayor especificidad que PCT, sin reacción cruzada con BCG ni micobacterias medioambientales. Requiere único encuentro con paciente.

### Induración $\geq 5$ mm

- Contacto estrecho con TB contagiosa
- Sospecha de enfermedad tuberculosa
- Evidencia radiográfica o clínica
- Tratamiento inmunosupresor o VIH

### Induración $\geq 10$ mm

- Niños <4 años
- Trastornos médicos: diabetes, insuficiencia renal, malnutrición
- Nacidos en regiones alta prevalencia
- Exposición frecuente a adultos de riesgo

### Induración $\geq 15$ mm

- Niños  $\geq 4$  años sin ningún factor de riesgo
- Aplicable independientemente de vacunación BCG previa

Los IGRA tienen sensibilidad comparable a PCT (85% en niños confirmados por cultivo) y especificidad superior (95% vs 49%) en niños inmunizados con BCG. Funcionan adecuadamente en niños  $\geq 2$  años. Tasas indeterminadas/inválidas de 0-10% en niños, relacionadas con edad y estado inmunológico.



**Recomendaciones de uso:** PCT preferida en niños <2 años. IGRA preferida en >2 años vacunados con BCG o con baja probabilidad de retorno. Considerar ambas pruebas cuando resultado inicial negativo con alta sospecha clínica, resultado indeterminado/inválido, o PCT positiva en vacunados con BCG  $\geq 2$  años.

# Diagnóstico microbiológico y molecular

01

## Obtención de muestras

Espuito en adolescentes/niños mayores. Espuito inducido con nebulizador en niños  $\geq 1$  año. Aspirados gástricos matinales tradicionales en niños pequeños (tres muestras proporcionan microorganismos en  $<50\%$  casos óptimos)

02

## Cultivo micobacteriano

Confirmación más específica de TB pulmonar. Medios sólidos: 3-6 semanas. Medios líquidos (BACTEC): 1-3 semanas. Cultivos negativos nunca excluyen diagnóstico en niños. Rendimiento bajo en TB extrapulmonar (25-50%)

03

## Pruebas moleculares

PCR: sensibilidad 25-83%, especificidad 80-100% en TB pulmonar infantil. Resultado negativo no elimina diagnóstico. GeneXpert MTB/RIF: resultados en 2 h, detecta simultáneamente resistencia a rifampicina

## GeneXpert MTB/RIF (Xpert)

Ensayo PCR en tiempo real con sistema de cartucho incorporado. Resultados desde muestras directas en 2 horas. Menos dependiente del operario que PCR tradicional.

### Rendimiento en adultos:

- BAAR negativos: sensibilidad 72-77%, especificidad 99%
- BAAR positivos: sensibilidad 98-99%, especificidad 99-100%

### Rendimiento pediátrico:

- Espuitos: sensibilidad 62%, especificidad 98%
- Aspiraciones gástricas: sensibilidad 66%, especificidad 98%
- Mejora sensibilidad detección en 36-44% vs microscopia
- Detecta resistencia a rifampicina: sensibilidad 86%, especificidad 98%

Especialmente útil en contextos sin infraestructura de laboratorio. No debe sustituir nunca cultivos ni estudios de sensibilidad completos.

# Tratamiento de la tuberculosis en niños

Los principios básicos del tratamiento son idénticos a los de adultos. Se emplean varios fármacos simultáneamente para lograr curación rápida y prevenir aparición de resistencia farmacológica secundaria durante el tratamiento. La elección del régimen depende de extensión de enfermedad, características del huésped y probabilidad de resistencia a fármacos.

## **TB intratorácica (6 meses)**

Régimen estándar OMS/AAP:  
isoniazida + rifampicina  
durante 6 meses,  
suplementado con  
pirazinamida + etambutol  
durante 2 primeros meses.  
Tasa de éxito ~100%,  
incidencia de reacciones  
adversas <2%

## **TB extrapulmonar (6-12 meses)**

Mayoría con mismo régimen  
que TB pulmonar.  
Excepciones: TB  
ósea/articular, diseminada y  
del SNC requieren 9-12  
meses. Desbridamiento  
quirúrgico puede ser  
necesario en enfermedad  
ósea/articular

## **TB resistente a fármacos (12-24 meses)**

Administrar  $\geq 4$ -5 fármacos  
inicialmente hasta  
determinar sensibilidad. Plan  
terapéutico individualizado  
según antibiograma. TB  
resistente a isoniazida:  
rifampicina + pirazinamida +  
etambutol 9 meses

- ❑ **Observación directa del tratamiento (ODT):** La mayoría de expertos recomiendan que profesional sanitario observe administración de medicamentos. Bajo ODT, administración intermitente (2-3 veces/semana) después de periodo inicial de 2 semanas de tratamiento diario es tan eficaz como tratamiento diario durante ciclo completo en TB sensible.

# Tratamiento de la infección tuberculosa latente

Los lactantes y niños menores de 5 años con ITB se han infectado recientemente y tienen riesgo elevado de progresión a enfermedad. Los lactantes sin tratamiento tienen hasta 40% de probabilidad de desarrollar enfermedad tuberculosa. El riesgo disminuye gradualmente durante la infancia hasta la adolescencia, cuando aumenta nuevamente.

## Isoniazida 6-9 meses

Régimen clásico. Diaria o 2 veces/semana bajo ODT. Reducción del riesgo 70-90% en niños. Hepatitis mínima en población pediátrica. Eficacia disminuye significativamente si <9 meses

## Rifampicina 4-6 meses

Utilizado cuando se prefiere régimen más corto autoadministrado, intolerancia a isoniazida, o contacto con caso resistente a isoniazida. Excelente perfil de seguridad en niños

## Rifampicina + Isoniazida 3 meses

Régimen diario utilizado en Europa. Datos programáticos sugieren eficacia. No recomendado actualmente en Estados Unidos por falta de estudios controlados

## Rifapentina + Isoniazida 12 dosis

Una vez por semana durante 12 semanas. Tan eficaz y seguro como 9 meses de isoniazida en niños  $\geq 2$  años. Preferido actualmente para ITB. Solo bajo ODT por riesgo de resistencia

## Profilaxis ventana

Administrar isoniazida a niños <5 años con PCT/IGRA negativo pero exposición reciente a adulto con TB contagiosa. Repetir PCT/IGRA 8-10 semanas después de interrumpir contacto. Si segunda prueba positiva, completar ciclo ITB. Si negativa, suspender tratamiento.

## Consideraciones especiales

En niños infectados por VIH: pauta de 9 meses de isoniazida diaria con monitorización de enzimas hepáticas y piridoxina. TB multirresistente: régimen según perfil de sensibilidad del caso origen, consultar con experto en TB.

# Prevención y vacunación BCG

La primera prioridad de cualquier programa de control de TB debe ser identificación y tratamiento de casos, interrumpiendo transmisión entre contactos íntimos. Todos los niños con síntomas sugestivos o contacto íntimo con adulto con TB contagiosa requieren estudio de ITB y evaluación inmediata.

## Vacuna BCG

Única vacuna disponible contra TB. Cepa atenuada de *M. bovis*. Muchas variaciones con diferencias en morfología, características de crecimiento, potencia y virulencia. Administración intradérmica preferida.

## Investigación de contactos

Media del 30-50% de contactos domésticos están infectados, 1% tienen enfermedad franca. Niños, especialmente lactantes, deben recibir prioridad alta por riesgo elevado de infección y desarrollo rápido de formas graves.

## Prevención perinatal

Modo más eficaz: evaluación y tratamiento adecuados de madre y familia. PCT/IGRA en embarazadas de alto riesgo. Separación madre-recién nacido solo si madre muy enferma, no cumple tratamiento o TB resistente.

## Seguridad de BCG

Muy segura en inmunocompetentes. Ulceración local y adenitis supurativa en 0,1-1% de receptores. Osteítis rara, relacionada con cepas específicas. Infección diseminada en profundamente inmunodeprimidos.

## Eficacia variable

Metaanálisis sugiere eficacia del 50% para prevenir TB pulmonar en adultos y niños. Protección contra TB diseminada y meníngea ligeramente superior (50-80%). Eficacia disminuye con tiempo. Más de 5.000 millones de dosis administradas con poco efecto en control global de TB.



### Eficacia TB pulmonar

Protección estimada contra tuberculosis pulmonar en población general



### Eficacia formas graves

Protección contra meningitis tuberculosa y tuberculosis diseminada en niños



### Tasa de complicaciones

Incidencia de reacciones adversas significativas en población inmunocompetente