

Epidemiología de la tuberculosis infantil en Galicia, años 1996-2011

Autora: M^a Isabel Ursúa Díaz

Tesis doctoral UDC / 2018

Directores:

Dr. José L. Rodríguez-Villamil Fernández

Dra. Isabel Otero González

Programa de doctorado:

Departamento de Ciencias de la Salud



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Por la presente la Dra. Isabel Otero González y el Dr. José Luis Rodríguez-Villamil Fernández

CERTIFICAN:

Que el trabajo contenido en esta memoria y titulado **“Epidemiología de la tuberculosis infantil en Galicia, años 1996-2011”**, ha sido realizado bajo su dirección por Dña. M^a Isabel Ursúa Díaz y reúne las características exigibles para ser presentado como tesis y aspirar a la obtención del grado de Doctor.

Para que conste a los efectos oportunos,

A Coruña, 26 de enero de 2018

Dr. José L. Rodríguez-Villamil Fernández

Catedrático de la Facultad de Ciencias de la Salud
Departamento de Ciencias Biomédicas,
Medicina e Fisioterapia.
Universidad de A Coruña



Firmado: _____

Dra. Isabel Otero González

Servicio de Neumología
C.H.U. de A Coruña



Memoria para optar al grado de Doctor y presentada por Dña. M^a Isabel Ursúa Díaz

Firmado: _____

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'I. Ursúa', written over a horizontal line.

A mis padres

A Francisco y a Fernando por su amor, comprensión y paciencia

AGRADECIMIENTOS

Quiero hacer una dedicatoria en especial al Dr. Héctor Verea por su dirección y por sus consejos para que esta tesis llegara a buen puerto.

Al Dr. Daniel Díaz Cabanela, quien despertó en mí el interés por la tuberculosis en niños.

A la Dra. Isabel Otero y al Dr. Villamil, mis directores de tesis. Sin su apoyo y confianza no hubiese llegado a cumplir este reto.

A la Dra. Isabel Otero por ayudarme a perseverar y al Dr. Saleta por transmitirme el ánimo que algún día me faltó.

Al Dr. Rogelio Lema, al Dr. Cabanela y a D^a Teresa Vázquez, compañeros en la Unidad de Tuberculosis de A Coruña y, amigos desde entonces.

A mis jefes, el Dr. José A. Taboada y el Dr. Xurxo Hervada. A mi compañera la Dra. Elena Cruz. Con ellos aprendí lo importante y, muchas veces incomprendido, que es trabajar desde Salud Pública.

A todos los compañeros de medicina, enfermería y trabajo social que conforma el Programa Gallego de Prevención y Control de la Tuberculosis de Galicia.

A mi amiga la Dra. Isabel Ferreiro, con la que empecé hace años esta andadura.

A mis amigas, Eugenia, Carmen e Isabel.

Gracias.

RESUMEN

Desde 2011, la Organización mundial de la Salud (OMS) ha avanzado enormemente en el enfoque y desarrollo de métodos para estimar la carga real de la tuberculosis (TB) infantil, y obtener el reconocimiento que se merece. Aproximadamente un millón de niños desarrollan TB cada año y al menos el 14% mueren. El 51,4% son menores de 5 años (< 5 años). Las primeras estimaciones globales publicadas para el año 2014 de resistencia a isoniazida (H) y multirresistencia fueron un 12,1% y 3,2% respectivamente, mientras que la infección tuberculosa se estimó en 67 millones de niños, cinco de los cuales por cepas resistentes a H y dos por cepas multirresistentes.

Todo niño infectado o enfermo representa un evento centinela de transmisión reciente de *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) en la comunidad, por lo que deben ser una prioridad en las estrategias de prevención y control de TB.

El objetivo de esta tesis es hacer un estudio descriptivo de la evolución de TB infantil en Galicia desde la implantación del Programa Gallego de Prevención y Control de la TB (PGPCTB) en 1996 hasta el 2011 y sus características epidemiológicas, a partir de los datos obtenidos del Sistema de información de TB (SITUB) de Galicia. A pesar de una evolución favorable, representa un 6,5% de la carga de TB, con una incidencia más elevada que la media europea y española.

RESUMO

Desde 2011, a Organización Mundial da Saúde (OMS) avanzou enormemente no enfoque e desenvolvemento de métodos para estimar a carga real da tuberculosis (TB) infantil, e obter o recoñecemento que se merece. Aproximadamente un millón de nenos desenvolven TB cada ano e polo menos o 14% morren. O 51,4% son menores de 5 anos (<5 anos). As primeiras estimacións globais publicadas para o ano 2014 de resistencia a isoniazida (H) e multirresistencia foron dun 12,1% e 3,2% respectivamente, mentres que a infección tuberculosa estimouse en 67 millóns de nenos, cinco dos cales por cepas resistentes a H e dous por cepas multirresistentes.

Todo neno infectado ou enfermo representa un evento centinela de transmisión recente de *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) na comunidade, polo que deben ser unha prioridade nas estratexias de prevención e control de TB.

O obxectivo desta tese é facer un estudo descriptivo da evolución de TB infantil en Galicia desde a implantación do Programa Galego de Prevención e Control da TB (PGPCTB) en 1996 ata o 2011 e as súas características epidemiolóxicas, a partir dos datos obtidos do Sistema de información de TB (SITUB) de Galicia. Malia unha evolución favorable, representa un 6,5% da carga de TB, cunha incidencia máis elevada que a media europea e española.

ABSTRACT

Since 2011, the World Health Organization (WHO) has made great strides in approaching and developing methods for estimating the true burden of childhood tuberculosis (TB) and obtaining the recognition it deserves. Approximately one million children develop TB every year and at least 14% die. 51.4% are under 5 years old (< 5 y.). The first global estimates published for 2014 of resistance to isoniazid (H) and multiresistance were 12.1% and 3.2% respectively, while the tuberculosis infection was estimated at 67 million children, five of which due to strains resistant to H and two by multiresistant strains.

Every infected or sick child represents a sentinel event of recent transmission of *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) in the community and should therefore be a priority in TB prevention and control strategies.

The objective of this thesis is to make a descriptive study of the evolution of childhood TB in Galicia from the implementation of the Galician Program of Prevention and Control of TB (PGPCTB) in 1996 to 2011 and its epidemiological characteristics, based on data obtained from the TB Information System Galicia (SITUB). Despite a favorable evolution, it represents 6.5% of the burden of TB, with a higher incidence than the European and Spanish average.

**“Dondequiera que existan adultos con TB,
hay niños infectados. Nadie es inmune.”**

Edith Lincoln, 1961

PREFACIO

Aunque la OMS lanzó la ambiciosa Estrategia *Fin a la TB* en 2015, esta enfermedad sigue siendo la principal causa infecciosa de muerte en todo el mundo (1). La OMS estima que 10,4 millones de personas desarrollaron TB en 2015, de los cuales 580.000 tenían tuberculosis multirresistente (TB-MDR) o rifampicina resistente (TB-RR) (2).

En niños, definidos como de edad comprendida entre 0-14 años, la estimación de la OMS fue de un millón de casos de TB, correspondiendo al 10% de la carga mundial de TB, y con un número de fallecidos de 210.000 (41.000 coinfectados con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y 5.000 probablemente con TB-MDR) (2,3). En cuanto a datos específicos sobre la coinfección VIH/TB aún no existen, pero la OMS estima que la prevalencia del VIH entre los niños con TB, en países con una prevalencia de moderada a alta, varía entre 10 y 60%, en cambio sí se han publicado las primeras estimaciones globales para 2014 de TB resistente infantil, con una resistencia a H y multirresistencia de 12,1% y 3,2% respectivamente, así como de infección tuberculosa con un cálculo global de 67 millones de niños infectados (4-7).

La tuberculosis infantil es una epidemia oculta, una gran proporción de estos casos no se detectaron o no se informaron, y lo que vemos es sólo la parte superior del iceberg. Fue la gran olvidada cuando los programas de control de la TB se centraban exclusivamente en adultos con enfermedad bacilífera y que constituyen la mayor fuente de transmisión de la TB (8-10).

De hecho en el año 2011, la OMS solicitó que los Programas Nacionales de Tuberculosis (PNT) incluyeran y priorizaran la TB pediátrica en sus planes estratégicos con el objetivo de lograr los Objetivos de Desarrollo del Milenio. Además, la OMS y el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) han mostrado su preocupación por el aumento en Europa de la TB-MDR, que está aumentando en niños y burlando todos los programas mundiales dirigidos a reducir los casos (7, 11, 12). A esto se ha sumado recientemente la TB transfronteriza, con los refugiados solicitantes de asilo en Europa, de consecuencias aún imprevisibles para el control de la TB en la Región Europea (13).

Aunque la promoción y la mejora de los datos han dado mayor visibilidad, no conocemos su extensión completa por lo que no se debe subestimar el problema de la TB en niños, no solo existe un infradiagnóstico de los casos sino también de la mortalidad, la cual ocurre en un 80% en <5 años. Globalmente el 96% de los niños fallecidos nunca recibieron tratamiento para la TB (14-17).

La TB en el niño siempre es reflejo de una transmisión reciente, por lo que son una población diana que evidencia los logros o fracasos de la lucha antituberculosa. Esta circunstancia hace que la incidencia de la TB pediátrica se pueda usar como indicador epidemiológico de los PNT y de la eficiencia de las medidas de control adoptadas (18-23).

La escasa infectividad de los niños enfermos hace que contribuyan poco a la transmisión de la enfermedad. En cambio, los que adquirieron una infección tuberculosa sí contribuyen significativamente en la futura carga de TB. La TB pediátrica tiene además, con respecto a la del adulto, claras diferencias en el comportamiento epidemiológico, en la presentación clínica y en la rentabilidad de los medios diagnósticos. Esto es especialmente marcado en los < 5 años (24-26).

La presentación clínica de la TB en niños muestra una gran variabilidad con formas, en ocasiones, oligosintomáticas que debutan de manera larvada. Algunos lactantes con TB pulmonar pueden no mostrar inicialmente alteraciones significativas en la radiografía de tórax (Rx tórax), porque las adenopatías mediastínicas pequeñas próximas al hilio y al timo pueden pasar desapercibidas (27-30).

Realizar un diagnóstico precoz de la infección tuberculosa latente (ITBL) en población pediátrica es muy importante, ya que permite instaurar un tratamiento preventivo, que evite la progresión a enfermedad y la aparición de formas graves diseminadas, así como detectar focos de contagio en el entorno próximo. Para el diagnóstico de la ITBL, hasta el año 2002 sólo disponíamos de la prueba de tuberculina (PT) (31, 32). Desde entonces, se han desarrollado pruebas de inmunodiagnóstico denominadas test de liberación de interferón gamma (*interferon gamma release assay* o IGRA) basadas en la estimulación de linfocitos con antígenos específicos de *M. tuberculosis*, que no presentan falsos positivos por BCG (Bacilo de Calmette-Guérin) o reacción cruzada con la mayoría de las micobacterias ambientales (MNT). Ni la PT ni los IGRA diferencian entre infección y enfermedad (27, 33, 34).

Por otro lado, el diagnóstico de la TB en niños es una tarea compleja y la confirmación bacteriológica es difícil de obtener (19, 26, 35-38). La enfermedad suele ser paucibacilar, siendo complejo obtener muestras porque los niños, especialmente los más pequeños, raramente pueden producir esputo, y la sensibilidad de las herramientas diagnósticas es limitada. La confirmación microbiológica con aislamiento de *M. tuberculosis* por cultivo es baja, menos del 50% de los niños y 75% de los lactantes con TB pulmonar (39). Por ello, en un porcentaje no despreciable de casos, estableceremos un diagnóstico basado en criterios clínicos y epidemiológicos. Recientemente, el desarrollo de técnicas para la recogida de muestras, como el esputo inducido y de técnicas de biología molecular, como la

reacción en cadena de la polimerasa (PCR), están permitiendo aumentar los casos con confirmación microbiológica (4, 8, 19, 38-47).

En Galicia, la actuación de las Unidades de tuberculosis (UTB) y de pediatras expertos es clave en el control de la TB infantil. Se debe categorizar la situación del niño dependiendo si es “expuesto no infectado”, “infectado” o “enfermo”, ya que el enfoque terapéutico es distinto (47-49). Y, en cualquier caso, hay que vigilar estrechamente el seguimiento y tratamiento del niño y constatar su cumplimentación correcta.

En Galicia se implantó el PGPCTG en 1996, siguiendo las directrices de la OMS (50). Desde entonces y, a medida que se avanza hacia el objetivo de ser una Comunidad autónoma (CA) de baja incidencia (< 20 casos/100.000), los esfuerzos futuros deberían redoblar en tratar de evitar la enfermedad e infección en los niños, optimizar la realización de los estudios de contactos y aplicar las terapias preventivas correspondientes (4, 8, 19, 42, 51-54).

Por todo lo expuesto anteriormente, y dadas las escasas publicaciones específicamente enfocadas en este campo, este trabajo quiere servir de contribución para mejorar el conocimiento de la TB infantil en Galicia, reflejar su importancia y proporcionar, si es el caso, los fundamentos de diferentes enfoques de gestión para la TB infantil (55, 56).

ÍNDICE

Índice de tablas.....	22
Índice de figuras.....	24
Índice de abreviaturas	29
I. INTRODUCCIÓN	31
1. Tuberculosis.....	33
1.1. Reseña histórica de la TB	33
1.2. Carga mundial de TB, Región europea de la OMS, España, Galicia	39
1.3. Infección/enfermedad tuberculosa: conceptos, clasificación.....	58
1.4. Factores de riesgo. Poblaciones vulnerables	64
1.5. Bases diagnósticas	69
1.5.1. Diagnóstico de la infección tuberculosa latente.....	69
1.5.2. Diagnóstico de la enfermedad tuberculosa.....	73
1.6. Infección/enfermedad tuberculosa: tratamiento	78
1.6.1. Tratamiento de la infección tuberculosa latente.....	78
1.6.2. Tratamiento de la enfermedad tuberculosa	81
1.7. Adherencia al tratamiento.....	87
2. Tuberculosis en edad pediátrica.....	89
2.1. Edad pediátrica	89
2.2. Vacunación infantil con BCG	94
2.3. Fisiopatología	97
2.4. De infección a enfermedad	101
2.4.1. Etapas	101
2.4.2. Diagnóstico.....	103
2.4.3. Prevención y tratamiento.....	111
2.5. TB infantil resistente a fármacos	115
2.6. Estudios de contactos.....	121
2.7. Brotes de TB en niños	126
3. Estrategias para el control de la tuberculosis.....	127
3.1. Estándares internacionales: OMS, ECDC	127
3.2. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España.....	134
3.3. Programa de prevención y control de la TB en Galicia.....	138

II. OBJETIVOS.....	141
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	145
IV. RESULTADOS.....	149
1. Estudio descriptivo general del período 1996-2011	151
1.1. Tablas resumen	155
2. Incidencia de la TB pediátrica en Galicia.....	157
2.1. Incidencia de la TB.....	157
2.2. Incidencia por edad.....	160
2.3. Incidencia por sexo.....	164
2.4. Incidencia por áreas sanitarias correspondientes a las UTB.....	166
3. Factores de riesgo asociados a la enfermedad tuberculosa pediátrica.....	177
3.1. TB pediátrica en población inmigrante	179
3.2. TB pediátrica en infectados por VIH.....	183
4. Estudio de bases diagnósticas de la enfermedad tuberculosa pediátrica	185
4.1. Localización anatómica	185
4.2. Radiología.....	187
4.3. Microbiología	190
5. Antibiograma y patrón de resistencias.....	191
6. Tratamiento de la enfermedad tuberculosa pediátrica	195
6.1 Situaciones finales	195
6.2 Tratamientos supervisados	198
7. Tratamiento de la infección tuberculosa latente pediátrica	199
7.1. Indicación de TITL.....	200
7.2. Situación final de los TITL.....	202
7.3. Esquemas de TITL.....	206
8. Estudio de transmisión reciente: Estudio de contactos. RFLP	211
8.1. Estudio de contactos.....	211
8.1.1. Porcentaje de casos nuevos de TB pulmonar con estudio de contactos realizado	211
8.1.2. Número de contactos estudiados	212
8.1.3. Resultado del estudio de contactos según diagnóstico.....	213
8.1.4. Porcentaje de niños enfermos a partir de los estudios de contactos.....	217
8.1.5. Resultado del estudio de contactos según el ámbito de convivencia	219

8.2. Técnicas moleculares. RFLP	224
9. Brotes o microepidemias de TB infantil.....	225
V. DISCUSIÓN	229
1. Carga de TB infantil en Unión Europea, España y Galicia	233
2. Características de los casos de TB infantil en Galicia.....	238
3. Prevención	242
4. Limitaciones del estudio	246
VI. CONCLUSIONES.....	247
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	251
VIII. ANEXOS.....	273
Anexo A. Dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia	

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características de los casos de TB en niños/adultos en Galicia. 1996-2011	155
Tabla 2. Nº y porcentaje de estudios de contacto realizados según bacteriología del caso índice y, su finalización para niños/adultos. Galicia 1996-2011	156
Tabla 3. Características de los contactos de TB en niños/adultos en Galicia. 1996-2011	156
Tabla 4. Nº de casos, porcentaje e incidencia de la TB infantil por grupo de edad y año. Galicia 1996-2011	162
Tabla 5. Nº y porcentaje de casos de TB infantil por grupo de edad y UTB. Galicia 1996-2011	166
Tabla 6. Porcentaje del cambio relativo anual de TB en niños de 0-4 años y de TB en niños/adultos por UTB. Galicia 1996-2011	167
Tabla 7. Incidencia por grupo de edad, ratio y cambio relativo anual. UTB de A Coruña 1996-2001-2011	170
Tabla 8. Incidencia por grupo de edad, ratio y cambio relativo anual. UTB de Ferrol 1996-2001-2011	171
Tabla 9. Incidencia por grupo de edad, ratio y cambio relativo anual. UTB de Santiago 1996-2001-2011	172
Tabla 10. Incidencia por grupo de edad, ratio y cambio relativo anual. UTB de Lugo 1996-2001-2011	173
Tabla 11. Incidencia por grupo de edad, ratio y cambio relativo anual. UTB de Ourense 1996-2001-2011	174
Tabla 12. Incidencia por grupo de edad, ratio y cambio relativo anual. UTB de Pontevedra 1996-2001-2011	175
Tabla 13. Incidencia por grupo de edad, ratio y cambio relativo anual. UTB de Vigo 1996-2001-2011	176
Tabla 14. Nº y porcentaje de factores de riesgo asociados a TB infantil por grupo de edad y TB en adultos. Galicia 1996-2011	178
Tabla 15. Distribución por país de origen de la TB infantil en niños inmigrantes y grupo de edad. Galicia 1996-2011	181
Tabla 16. Características de los casos de TB pediátrica coinfectados con VIH. Galicia 1996-2011	184
Tabla 17. Nº y porcentaje de la localización anatómica de la TB infantil por grupo edad y TB adultos. Galicia 1996-2011	185
Tabla 18. Nº y porcentaje de los patrones radiológicos de TB pulmonar en niños por grupo edad y adultos. Galicia 1996-2011	187
Tabla 19. Nº y porcentaje de los patrones radiológicos de TB primaria en niños por grupo de edad. Galicia 1996-2011	187
Tabla 20. Nº y porcentaje de los resultados bacteriológicos de muestras respiratorias en niños por grupo de edad y adultos. Galicia 1996-2011	190
Tabla 21. Resultado de los antibiogramas realizados en la TB niños/ por grupo edad y adultos, según tipo de TB. Galicia 1996-2011	192
Tabla 22. Características de los casos de TB pediátrica resistente. Galicia 1996-2011	193
Tabla 23. Nº y porcentaje de la situación final de los casos de TB en niños por grupo edad y adultos. Galicia 1996-2011	195
Tabla 24. Mortalidad infantil por causas diferentes a la TB. Galicia 1996-2011	197
Tabla 25. Nº y porcentaje de contactos infectados en niños/adultos según bacteriología del caso índice. Galicia 1996-2011	199

Tabla 26. Nº y porcentaje de contactos infectados con TITL indicado en niños/adultos según bacteriología del caso índice. Galicia 1996-2011.....	200
Tabla 27. Nº y porcentaje de las situaciones finales en niños/adultos de los TITL instaurados. Galicia 1996-2011	202
Tabla 28. Nº y porcentaje de las situaciones finales del total de TITL instaurados en niños por grupo de edad. Galicia 1996-2011	204
Tabla 29. Nº y porcentaje de los esquemas TITL indicados en niños y adultos. Galicia 2008-2011	206
Tabla 30. Nº y porcentaje de los esquemas TITL indicados en niños por grupo de edad. Galicia 2008-2011	206
Tabla 31. Nº y porcentaje del esquema estándar vs pauta corta TITL en <15 años Galicia 1996-2011	207
Tabla 32. Nº y porcentaje del esquema estándar vs pauta corta TITL en ≥15 años Galicia 1996-2011	208
Tabla 33. Nº y porcentaje de <5 años con QP, convivientes de caso índice bacilífero, por intervalo de años. Galicia 1996-2011	209
Tabla 34. Nº y porcentaje de contactos niños/adultos de caso índice bacilífero según diagnóstico. Galicia 1996-2011	213
Tabla 35. Nº y porcentaje de contactos de niños por grupo de edad, de caso índice bacilífero, según diagnóstico. Galicia 1996-2011	216
Tabla 36. Nº y porcentaje de contactos <15 años, de caso índice bacilífero, según diagnóstico y tipo de convivencia. Galicia 1996-2011	219
Tabla 37. Nº y porcentaje de contactos ≥15 años, de caso índice bacilífero, según diagnóstico y tipo de convivencia. Galicia 1996-2011	220
Tabla 38. Nº y porcentaje de contactos de 0-4 años, de caso índice bacilífero, según diagnóstico y tipo de convivencia. Galicia 1996-2011	222
Tabla 39. Nº y porcentaje de contactos de 5-14 años, de caso índice bacilífero, según diagnóstico y tipo de convivencia. Galicia 1996-2011	223
Tabla 40. Nº y porcentaje de brotes TB infantil y de niños enfermos según bacteriología del caso índice. Galicia 1996-2011	226
Tabla 41. Distribución de los brotes TB infantil por ámbito de convivencia. Galicia 2003-2011.....	227
Tabla 42. Nº, porcentaje y tasa de incidencia de la TB infantil en UE/AEE, España y Galicia. Período 2004-2011 y año 2015.....	233

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Sello conmemorativo Robert Koch, 1943	35
Figura 2. Campaña promoción de salud contra la TB, Nueva Zelanda 1930	36
Figura 3. Incidencia estimada de TB por 100.000 habitantes. 2015	40
Figura 4. Evolución de la incidencia de TB por 100.0000 habitantes, según las Regiones de la OMS 2000-2015	41
Figura 5. Evolución global de la incidencia y de mortalidad por TB, por 100.0000 habitantes. 2000-2015.....	41
Figura 6. Estimación de la incidencia global y por Regiones de la OMS desagregados por sexo y edad (niños/adultos). 2015.....	42
Figura 7. N° de casos de mortalidad infantil por TB desagregados por regiones de la OMS, grupo de edad, VIH y prescripción de tratamiento en 2015 y tasa de mortalidad por grupo de edad pediátrica	43
Figura 8. Países con mayor mortalidad infantil por tuberculosis y n° de niños fallecidos en 2015.....	44
Figura 9. N° estimado de casos de TB infantil desagregados según tipo de resistencias y Regiones de la OMS en 2014.....	45
Figura 10. N° estimado de niños infectados desagregados según tipo de resistencias y Regiones de la OMS en 2014.....	46
Figura 11. Incidencia notificada de TB por 100.000 habitantes en la Región Europea, 2015	48
Figura 12. Casos notificados de TB por 100.000 habitantes en UE/AEE. 2015.....	50
Figura 13. Casos notificados de TB infantil por 100.000 en la UE/AEE. 2015	51
Figura 14. Casos notificados de TB por grupos de edad por 100.000 habitantes en la UE/AEE. 2006-2015	51
Figura 15. Evolución de las tasas de incidencia de TB en total y por categorías de localización. España, 2007-2015	54
Figura 16. Evolución de las tasas de incidencia de TB en niños (<15 años) y adultos. España, 2007-2015.....	54
Figura 17. Evolución de las tasas de incidencia de TB, TBP (respiratoria) y TBP bacilífera. 1996-2015	56
Figura 18. Evolución de las tasas de incidencia de TB en niños por grupo de edad. 1996-2015	56
Figura 19. Indicadores del PGCPTB 2012-2015. Galicia 2015.....	57
Figura 20. De la infección tuberculosa latente a la enfermedad.....	58
Figura 21. Criterios para la definición de caso	60
Figura 22. Factores de riesgo para el desarrollo de TB activa entre personas infectadas con M. tuberculosis.....	65
Figura 23. Comparación entre PT e IGRA.....	70
Figura 24. Recomendaciones para PT e IGRA en diferentes situaciones clínicas.....	72
Figura 25. Esquemas básicos recomendados para los pacientes con TB sensible y mono-polirresistencia	84
Figura 26. Esquemas básicos recomendados para los pacientes con TB-MDR	86
Figura 27. Historia natural de la TB según edad.....	90
Figura 28. Evolución de la infección tuberculosa.....	98
Figura 29. Manifestaciones relacionadas con la edad de la TB pulmonar en niños inmunocompetentes	100
Figura 30. Etapas de la enfermedad tuberculosa	101

Figura 31. Recomendaciones para PT e IGRA en niños.....	104
Figura 32. Patrones radiológicos de la TB intratorácica en niños (1	107
Figura 33. Patrones radiológicos de la TB intratorácica en niños (2	108
Figura 34. Muestras respiratorias para el diagnóstico microbiológico de las infecciones respiratorias.....	109
Figura 35. Dosis recomendadas de los fármacos antituberculosos de primera línea más empleados en niños.....	113
Figura 36. Esquemas de tratamiento en la TB infantil.....	114
Figura 37. Prevención y tratamiento a TB morresistente a fármacos de primera línea en niños.....	117
Figura 38. Prevención y tratamiento a TB-MDR en niños	118
Figura 39. Recomendaciones para el diseño del régimen del tratamiento de la TB-MDR/XDR.....	120
Figura 40. Esquema de círculos concéntricos en los estudios de contactos	122
Figura 41. Los tres indicadores mundiales de alto nivel y las metas e hitos correspondientes	128
Figura 42. Descenso deseado de las tasas de incidencia mundial de TB para alcanzar los objetivos de 2035	129
Figura 43. Mecanismo de acción y medidas disponibles para el control de la TB.....	138
Figura 44. Marco estratégico a medio y largo plazo del PGPCTB.....	139
Figura 45. Evolución de la incidencia de la TB, TBP y TBP bacilífera por año. Galicia 1996-2011.....	158
Figura 46. Evolución de la incidencia de la TB infantil y de la TB en 0-4 años por año. Galicia 1996- 2011	158
Figura 47. Evolución de la incidencia de TB en Galicia por grupo de edad en los años 1996, 2001 y 2011	159
Figura 48. Evolución de la incidencia de niños/adultos. Galicia 1996-2011.....	160
Figura 49. Evolución del ratio de incidencias niños/adultos y línea de tendencia. Galicia 1996-2011.....	161
Figura 50. Evolución de la incidencia de TB infantil por grupo de edad y año. Galicia 1996-2011.....	163
Figura 51. Evolución de la incidencia de TB infantil por sexo y año. Galicia 1996-2011	164
Figura 52. Evolución de la incidencia de TB \geq 15 años por sexo y año. Galicia 1996-2011	164
Figura 53. Ratio por sexo en niños/adultos y año. Galicia 1996-2011	165
Figura 54. Promedio por UTB del ratio niños/adultos. Período 1996-2011	168
Figura 55. Porcentaje del cambio relativo anual del ratio niños/adultos por UTB. Período 1996-2011	168
Figura 56. Evolución de la incidencia TB en niños y adultos por año. UTB de A Coruña 1996-2011	170
Figura 57. Evolución de la incidencia TB infantil por grupo de edad y año. UTB de A Coruña 1996- 2011	170
Figura 58. Evolución de la incidencia TB en niños y adultos por año. UTB de Ferrol 1996-2011	171
Figura 59. Evolución de la incidencia TB infantil por grupo de edad y año. UTB de Ferrol 1996-2011	171
Figura 60. Evolución de la incidencia TB en niños y adultos por año. UTB de Santiago 1996-2011	172
Figura 61. Evolución de la incidencia TB infantil por grupo de edad y año. UTB de Santiago 1996-2011	172
Figura 62. Evolución de la incidencia TB en niños y adultos por año. UTB de Lugo 1996-2011.....	173
Figura 63. Evolución de la incidencia TB infantil por grupo de edad y año. UTB de Lugo 1996-2011	173

Figura 64. Evolución de la incidencia TB en niños y adultos por año. UTB de Ourense 1996-2011	174
Figura 65. Evolución de la incidencia TB infantil por grupo de edad y año. UTB de Ourense 1996-2011	174
Figura 66. Evolución de la incidencia TB en niños/adultos por año. UTB de Pontevedra 1996-2011	175
Figura 67. Evolución de la incidencia TB infantil por grupo de edad y año. UTB de Pontevedra 1996-2011	175
Figura 68. Evolución de la incidencia TB en niños y adultos por año. UTB de Vigo 1996-2011	176
Figura 69. Evolución de la incidencia TB infantil por grupo de edad y año. UTB de Vigo 1996-2011	176
Figura 70. Porcentaje de casos de TB pediátrica según el nº de factores de riesgo por caso. Galicia 1996-2011	177
Figura 71. Nº y porcentaje de factores de riesgo asociados a TB pediátrica. Galicia 1996-2011	177
Figura 72. Evolución del nº de niños inmigrantes enfermos de TB por año. Galicia 1996-2011	179
Figura 73. Evolución de los porcentajes de TB/inmigrantes y de TB pediátrica/inmigrantes por año. Galicia 1996-2011	180
Figura 74. Nº y porcentaje de casos de TB pediátrica según área de procedencia. Galicia 1996-2011	180
Figura 75. Nº de casos TB/VIH y TB infantil/VIH por año. Galicia 1996-2011	183
Figura 76. Porcentaje de las localizaciones anatómicas de TB en niños/adultos. Galicia 1996-2011	186
Figura 77. Enfermedad activa	189
Figura 78. Infección sin enfermedad activa	189
Figura 79. Porcentaje la situación final de los casos de TB en niños/adultos. Galicia 1996-2011	196
Figura 80. Evolución de la tasa de mortalidad de la TB en Galicia. 1996-2011	197
Figura 81. Porcentaje de tratamientos supervisados de TB en niños/adultos. Galicia 1998-2011	198
Figura 82. Porcentaje de los contactos infectados con indicación TITL (TBP) en niños/adultos y año. Galicia 1996-2011	201
Figura 83. Porcentaje de los contactos infectados con indicación TITL (TBP B (+)) en niños/adultos y año. Galicia 1996-2011	201
Figura 84. Porcentaje de las situaciones finales en niños/adultos de los TITL instaurados. Galicia 1996-2011	203
Figura 85. Porcentaje de los TITL cumplimentados correctamente en niños y adultos por año. Galicia 1996-2011	205
Figura 86. Porcentaje de casos de TBP con estudio de contactos realizado, según bacteriología del caso índice. Galicia 1996-2011	211
Figura 87: Nº total de contactos estudiados por año según bacteriología del caso índice. Galicia 1996-2011	212
Figura 88. Porcentaje de contactos <15 años, de caso índice bacilífero, según diagnóstico. Galicia 1996-2011	214
Figura 89. Porcentaje de contactos \geq 15 años, de caso índice bacilífero, según diagnóstico. Galicia 1996-2011	214
Figura 90. Porcentaje de contactos enfermos, de caso índice bacilífero, en niños/adultos y año. Galicia 1996-2011	215
Figura 91. Porcentaje de contactos infectados, de caso índice bacilífero, en niños/adultos y año. Galicia 1996-2011	215

Figura 92. Porcentajes de casos de TB pediátrica detectados por estudio de contactos e intervalo de años. Galicia 1996-2011	217
Figura 93. Evolución del porcentaje de niños enfermos detectado por estudios de contacto, por grupo de edad y año. Galicia 1996-2011	218
Figura 94. Porcentaje de contactos convivientes <15 años, de caso índice bacilífero, según diagnóstico. Galicia 1996-2011	221
Figura 95. Porcentaje de contactos convivientes ≥ 15 , de caso índice bacilífero, según diagnóstico. Galicia 1996-2011	221
Figura 96. Transmisión TB-MR: identificación de clústeres mediante RFLP. Galicia 1996-2006	224
Figura 97. N° de brotes TB y brotes TB pediátricos por año. Galicia 1996-2011	225
Figura 98. Promedio de brotes TB/TB pediátricos por período de tiempo. Galicia 1996-2011	226
Figura 99. N° de contactos pediátricos enfermos según el tipo de convivencia y año. Galicia 1996-2011	228
Figura 100. Evolución de la incidencia TB infantil de Galicia, España y otros países de la UE/AEE. 2004-2011	235
Figura 101. Porcentaje del cambio relativo anual de la ratio niños/adultos. Período 2005-2014.....	236

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AAP	Asociación Americana de Pediatría
AEP	Asociación Española de Pediatría
AC	Autoadministración controlada
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
B (+)	Baciloscopia positiva
B (-/nc)	Baciloscopia negativa / no consta
C (+)	Cultivo positivo
CA / CCAA	Comunidad/es autónoma/s
CDC	Centers for Disease Prevention and Control
CFP-10	Culture Filtrate Protein-10
Cfz	Clofazinima
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
CISNS	Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud
CNE	Centro Nacional de Epidemiología
CTS	Canadian Tuberculosis Standards
E	Etambutol
EC	Estudio de contactos
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EDO	Enfermedad de declaración obligatoria
ESAT-6	Early Secretory Antigen Target-6
Eth/Pth	Etionamida/Protionamida
FISL	Fármacos inyectables de segunda línea
FQ	Fluoroquinolonas
GEIM	Grupo de Estudio de Micobacterias
H	Isoniazida
IC	Intervalo de confianza
IGE	Instituto Gallego de Estadística
IGRA	Interferón Gamma Release Assays
ITBL	Infección tuberculosa latente
IUATLD	International Union Against Tuberculosis and Lung Disease
INFγ	Interferón Gamma
Lfx	Levofloxacinó
MNT	Micobacterias no tuberculosas
Mfx	Moxifloxacinó
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ODS	Objetivos de Desarrollo Sostenible
OR	Odds ratio
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PGPCTB	Programa Gallego de Prevención y Control de la Tuberculosis
PNT	Programa Nacional de Tuberculosis
PT	Prueba de tuberculina
QFT / QFT-G-IT	Quantiferon / Quantiferon Gold In-Tube®

QP	Quimioprofilaxis
R	Rifampicina
Ratio	Razón de tasas de incidencia
RENAVE	Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
RFLP	Polimorfismo del tamaño de los fragmentos de restricción
RM	Resonancia magnética
Rx	Radiografía
S	Streptomina
SEIMC	Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
SEIP	Sociedad Española de Infectología Pediátrica
SEN	Sociedad Española de Neumología Pediátrica
SEPAR	Sociedad Española de Enfermedades Respiratorias y Cirugía torácica
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SITUB	Sistema de Información de Tuberculosis
SNS	Sistema Nacional de Salud
T-SPOT	T-SPOT.TB®
TB	Tuberculosis
TBP	Tuberculosis pulmonar
TB-R	Tuberculosis resistente a fármacos de primera línea
TB-MDR	Tuberculosis multirresistente
TB-RR	Tuberculosis resistente a rifampicina
TB-XDR	Tuberculosis extremadamente resistente
TB-preXDR	Tuberculosis multirresistente con resistencia a FQ o FISL
TC	Tomografía computarizada
TARGA	Tratamiento antirretroviral de gran actividad
TDO	Tratamiento Directamente Observado
TITL	Tratamiento de la infección tuberculosa latente
TEV	Tratamiento estrechamente vigilado
TNF	Factor de necrosis tumoral
UE/AEE	Unión Europea / Área Económica Europea
UTB	Unidad de tuberculosis
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
Z	Pirazinamida
WHO	World Health Organization

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Reseña histórica de la TB

Probablemente la TB sea la patología sobre la que más se ha escrito a lo largo de la historia de la medicina y, pese a ello, sigue siendo en el siglo XXI la enfermedad infecciosa más importante en el mundo y la más letal (2).

Ciertamente, el *M. tuberculosis* es un viejo compañero de la especie humana. Recientemente se ha demostrado su presencia incluso en los precursores de nuestra especie. Las claves de su éxito se atribuyen habitualmente a su capacidad para generar una infección latente que se adapta al estrés ambiental o resistencias a los fármacos antituberculosos. Y, sin embargo, éstas son características comunes a la mayoría de los microorganismos (19, 57).

El éxito del *M. tuberculosis* reside precisamente en su defecto más notable: la enorme lentitud de su crecimiento (58, 59). Gracias a este defecto, los antibióticos son incapaces de destruir los bacilos cuando el sistema inmunitario del huésped induce el decrecimiento en su velocidad metabólica (y lo convierte en bacilo latente) y, por tanto, obliga a aplicarlos durante largos períodos por si el bacilo latente intentase activarse. Igualmente, gracias a este defecto, *M. tuberculosis* es capaz de burlar el sistema inmunitario y reactivarse constantemente para causar la silenciosa ITBL (60). Éste, sin duda alguna, es el mecanismo de virulencia más importante que ha forzado la situación actual. Se mire como se mire, la capacidad mutadora de *M. tuberculosis* es sumamente escasa, comparada con otros patógenos, y su comportamiento es perfectamente previsible. Por ello, en teoría, la lucha contra la TB debería ser “sencilla” (61). Tan sólo hace falta llevar a la práctica acciones terapéuticas como el tratamiento con al menos tres fármacos y supervisar su cumplimiento para evitar monoterapias o llevar a cabo estudios de contactos sistemáticos y evitar la aparición de nuevos enfermos, actuaciones todas ellas perfectamente consensuadas.

Sin embargo, el *M. tuberculosis* lucha con su mejor arma: la lentitud. La TB, con su estilo desfasado, nos está ganando la batalla (59).

Antecedentes históricos

La TB es la enfermedad que más ha influido en la historia de la humanidad, por ser la más difundida y mortífera. Se considera que está presente en nuestro planeta antes que el hombre. Es probable que el microorganismo *M.tuberculosis* apareciera hace 200.000 años, evolucionado a partir del *Mycobacterium bovis*, agente causal de la TB bovina, y fuera adquirido por los humanos a partir de leche infectada.

Las primeras evidencias de la enfermedad en humanos se remontan a unos restos óseos del Neolítico, datados en torno a 5000 años a.C., descubiertos en Heidelberg (Alemania) en 1907 y supuestamente pertenecientes a un adulto joven, en los que se identificaron lesiones de Pott en las vértebras dorsales. Posteriormente, en una momia egipcia datada entre los años 3000 y 2400 a.C., descubierta en 1881 también se apreció afectación de las vértebras dorsales y lumbares, así como un absceso en el músculo psoas. En 1973, la revista *American Review of Respiratory Diseases* publica el descubrimiento más documentado de la paleopatología de la enfermedad: el hallazgo de una momia perteneciente a un niño, encontrada en Nazca (Perú) y datada en torno a 700 años a.C., que presentaba lesiones en pulmones, pleura, hígado, riñón, psoas y columna lumbar, en las que pudo demostrarse la presencia de bacilos ácido alcohol resistentes (62). La contribución de las nuevas tecnologías en la identificación de ADN de *M. tuberculosis* ha supuesto un gran avance en el análisis de los restos humanos.

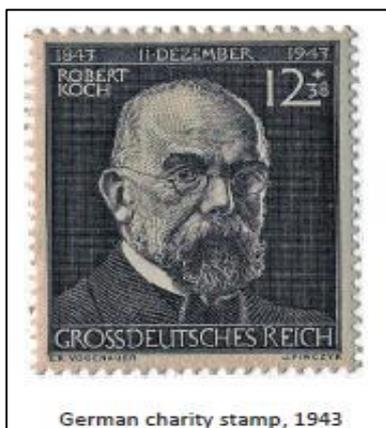
Por otra parte, una gran cantidad de documentos avalan su remoto origen. En el papiro Ebers, –uno de los tratados de medicina más antiguos que existen (Egipto, 1550 a.C.)–, se relata una afectación pulmonar asociada a adenopatías cervicales que muy bien podría ser la primera descripción del cuadro clínico de la TB pulmonar. De la misma época es el texto religioso indio Rig Veda (año 1500 a.C.), que también hace referencia a esta enfermedad. El término tisis (*phythisis*) se utiliza por primera vez en la literatura griega. Hipócrates (460-277 a.C.) describe la TB como la causa más frecuente de enfermedad de su tiempo, y llega incluso a prevenir a los médicos que visitaban a estos pacientes, ya que la mayoría de los casos tenían una evolución fatal. Las denominaciones que recibe en las diferentes culturas hacen referencia a “secar” o “consumir”, debido al aspecto debilitado y caquéctico de los afectados. Fue Galeno de Pérgamo (129-216 d.C) el primero en sugerir su naturaleza infecciosa (62).

Durante la Edad Media y el Renacimiento, la incidencia de TB va en aumento, superando a la lepra, siendo responsable de una alta morbimortalidad en Europa y, en los siglos XVI y XVII, la “gran peste blanca” era presumiblemente responsable de una cuarta parte de las muertes de la época (63-65).

Su máxima expansión entre los siglos XVIII y XIX fue debido a circunstancias epidemiológicas generadas por los desplazamientos de campesinos a la ciudad durante la Revolución Industrial, donde eran frecuentes la pobreza y el hacinamiento en viviendas húmedas y poco ventiladas, que propiciaban su propagación (66). En esta época impera el Romanticismo, movimiento filosófico y cultural que primaba el sentimiento sobre la razón, e idealizaba esta dolencia como "la enfermedad de los artistas".

En los albores del siglo XIX tres grandes médicos franceses: Bichar, Bayle y fundamentalmente Laennec, establecieron las bases del método anatómico-clínico que llevarían a este último a constatar que el tubérculo es la lesión característica de la tisis, pudiendo hacer una clasificación evolutiva de la enfermedad y separarla de otros procesos (supuraciones crónicas, cánceres, etc.) incluidos hasta entonces en el concepto de tisis pulmonar (66).

Asimismo, Laennec logró una gran perfección en la práctica auscultatoria, por medio del estetoscopio que él mismo había descubierto y que supuso una contribución fundamental al diagnóstico de las enfermedades del tórax. En 1866, Villemin aportó las pruebas de la naturaleza infecciosa de la TB a la Academia de Medicina, al demostrar la inoculabilidad del tubérculo, descubrimiento fundamental que, sin embargo, fue preciso complementar con el conocimiento de la etiología de la enfermedad,



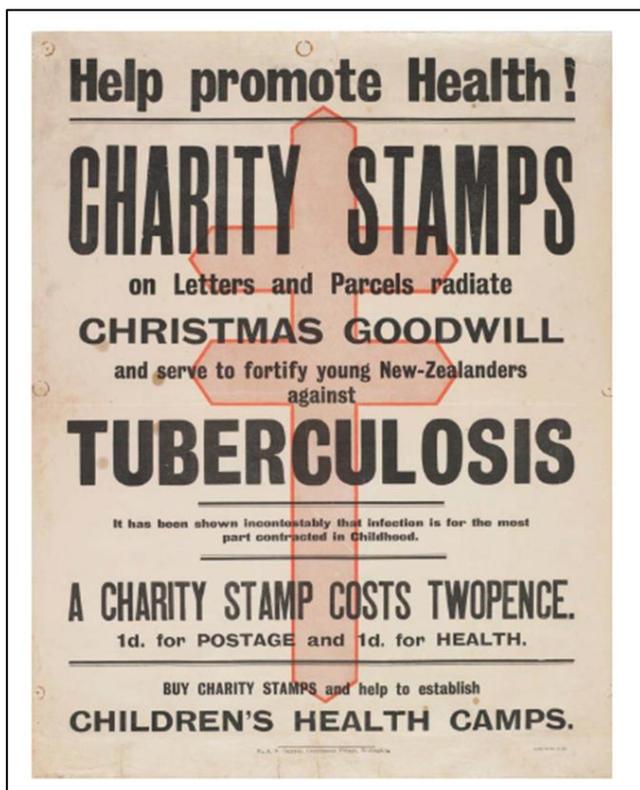
hecho que tuvo lugar el 24 de marzo de 1882, al comunicar el microbiólogo alemán Robert Koch el descubrimiento del *M. tuberculosis* o bacilo de Koch, a la Sociedad de Fisiología de Berlín, tras aplicar un nuevo método de tinción a muestras de esputo procedentes de enfermos, y lograr su crecimiento en cultivos puros. Esto permitió sentar las bases para el establecimiento de una profilaxis racional de la enfermedad (67). Para conmemorar este evento cada 24 de marzo se celebra el Día Mundial de la TB.

Figura 1: Sello conmemorativo Robert Koch, 1943. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10179/11441>

Poco después, Erlich, Ziehl y Neelsen mejoraron la técnica de tinción, que es la que se sigue utilizando actualmente y que recibe el nombre de éstos dos últimos. En 1895, Konrad Roentgen descubre los rayos X, lo que supuso un avance fundamental en el conocimiento del diagnóstico, la evolución y el tratamiento de la enfermedad.

Es entonces, a finales del siglo XIX, con los avances en el conocimiento de la TB, cuando aparecen en Alemania los sanatorios que proliferaron por toda Europa. Reunían las condiciones que se consideraban idóneas para favorecer su curación: localización en zonas altas y soleadas, así como reposo y aislamiento de los enfermos con el fin de romper la cadena de transmisión. Todo ello, junto con la mejora progresiva de las condiciones de vida de la población, determina un importante descenso de casos, muchos años antes de que aparecieran los primeros fármacos eficaces (68, 69).

A comienzos del siglo XX, algunos países habían realizado notables esfuerzos en la lucha antituberculosa, sin embargo, se necesitaba la coordinación internacional, con un organismo que



fijase los objetivos y estableciera los recursos, con el fin de obtener los mejores resultados. Esta necesidad ya se planteó en el IV Congreso Internacional de Tuberculosis celebrado en Berlín en 1902, por parte de Gilbert Sersirón, quien además propuso adoptar la Cruz de Lorena, de doble barra, como símbolo internacional de la lucha contra la TB.

Años después, en el Congreso Internacional celebrado en Roma en 1928, se decidió adoptarla como emblema de la lucha contra la TB, permaneciendo así desde entonces.

Figura 2: Campaña promoción de salud contra la TB, Nueva Zelanda 1930. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10179/11441>

En España, en 1903, se fundó la Asociación Antituberculosa Española, que supuso el inicio de la lucha contra la enfermedad, siendo además el origen de las futuras ligas provinciales y locales con el objetivo de divulgar medidas de higiene para evitar los contagios, y hacer más accesible la posibilidad de diagnóstico y tratamiento, mediante los dispensarios y los sanatorios (70).

Durante las primeras décadas del siglo XX, se producen algunos avances en el tratamiento quirúrgico (neumotórax artificial, parálisis frénica o toracoplastia) y proliferaron en Europa las campañas sanitarias orientadas a controlar la propagación de la enfermedad (71).

En 1908 el mismo Koch, en colaboración con el veterinario Camille Guérin, desarrolla la tuberculina a partir de fragmentos del bacilo, que creía podría ser útil como agente inmunizante, y que posteriormente, Charles Mantoux depuraría para administrarla por vía intradérmica como método diagnóstico. En 1921, tras muchos años de trabajo, Albert Calmette y Camille Guérin utilizaron por primera vez una vacuna en humanos, desarrollada a partir de una cepa de *Mycobacterium bovis* atenuada *in vitro*, denominada Bacillum Calmette-Guérin y que daría nombre a la vacuna.

La historia de la vacuna BCG casi llegó a su fin en 1930 cuando ocurrió el desastre de Lübeck al ponerse en duda su seguridad. En esta ciudad alemana, 252 niños recibieron BCG que provenía del Instituto Pasteur de París, pero se preparó para su administración en el laboratorio de tuberculosis de Lübeck. Desarrollaron la enfermedad 72 de los niños, que fallecieron en el plazo de un año. Una investigación posterior realizada por expertos alemanes en TB reveló que la vacuna se había contaminado con la cepa humana virulenta durante su manipulación en un laboratorio local. Aunque la vacuna BCG fue finalmente exonerada como la causa del desastre de Lübeck, su uso disminuyó durante varios años después, hasta que tras un resurgimiento de la TB durante la Segunda Guerra Mundial la vacuna volvió a utilizarse a gran escala y la confianza pública en su seguridad fue restaurada (72).

Es en 1940 es cuando la proteína purificada derivada (PPD) de la doctora estadounidense F. Seibert se convierte en el estándar internacional para la realización de la PT adoptado por la OMS (73).

En 1944, en plena Guerra Mundial, Albert Schatz y Selman Waksman descubren la estreptomicina (S) (74-76). Este hito supuso el comienzo de la era moderna de la TB, aunque la verdadera revolución se produce con el desarrollo de la H en 1952, siendo el primer antibiótico específico que consiguió convertir la TB en una enfermedad curable en la mayoría de los casos (77). La aparición de la rifampicina (R) en la década de los sesenta, acortó el tiempo de curación.

Sin embargo, con la aparición del VIH en 1981, responsable del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), se produce un importantísimo rebrote de la TB. Esto, junto a la intensificación de las migraciones masivas sur-norte y unas condiciones agravadas de pobreza en muchos países, principalmente de Asia y África, explica que, en 1993, la OMS declarase la TB una urgencia mundial (78). En el *Plan global para el control de la TB 2006-2015*, la OMS establece la necesidad de potenciar programas de control de TB, así como políticas dirigidas a frenar el aumento de las resistencias. A partir de 2015 es la estrategia *Fin a la TB* la que está en vigor (79).

1.2 Carga mundial de la TB, Región Europea de la OMS, España, Galicia

La TB en el mundo: situación actual

Las Naciones Unidas adoptaron en 2015 los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) para 2030 y una de sus metas es poner fin a la epidemia mundial de TB. En la estrategia de la OMS *Fin a la TB*, aprobada por la Asamblea Mundial de la Salud en 2014, se pide una reducción del 90% de las muertes por TB y una reducción del 80% en su tasa de incidencia para el año 2030, en comparación con 2015 (1).

En 2015 el número mundial estimado de nuevos casos (iniciales más recidivas) de TB fue 10,4 millones, de los cuales el 56% fueron en hombres, 34% en mujeres y 10% en niños. Los casos coinfectados con VIH supusieron el 11%. La muertes por TB en 2015 se estimaron en 1,8 millones, de las que 400.000 fueron en VIH positivos. Si bien entre 2000 y 2015 los fallecimientos disminuyeron un 22%, la TB continuó siendo una de las diez principales causas mundiales de muerte en 2015 (2).

El 60 % se dieron en la India, Indonesia, China, Nigeria, Pakistán y Sudáfrica. El ritmo de reducción de la incidencia mundial de la TB de 2014 a 2015 se mantuvo en tan solo un 1,5%, y es necesario aumentarlo al 4-5% anual para 2020 si se quieren alcanzar los primeros hitos de la estrategia *Fin a la TB*. Los progresos que se den en el mundo dependen de los avances fundamentales en la prevención y la atención de la TB que se produzcan en estos seis países.

A nivel mundial hubo un desfase de 4,3 millones entre los casos incidentes estimados y los notificados, y prácticamente la mitad tuvo lugar en la India, Indonesia y Nigeria.

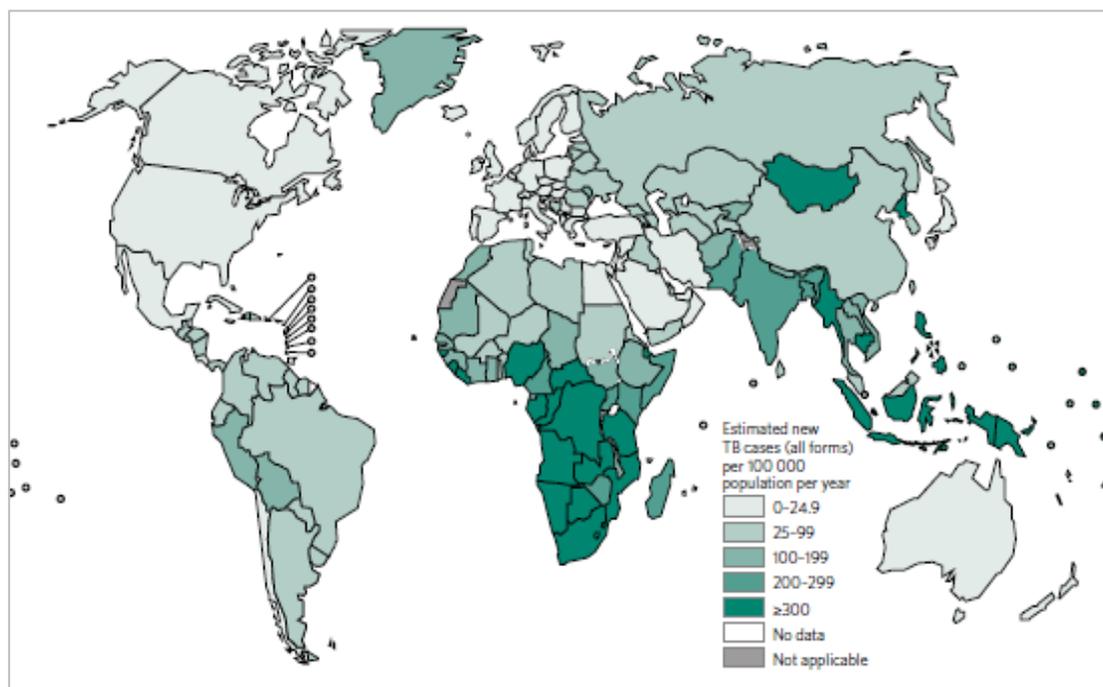
En cuanto a los casos multirresistentes se estiman en 580.000, de los que 100.000 son de TB-RR, por lo que también son candidatos a iniciar un tratamiento para la TB-MDR. La India, China y la Federación de Rusia representaron el 45% de ese total. Persiste la crisis de detección y tratamiento de la TB-MDR, de hecho en 2015 solo se trataron 125.000 de los casos. El 60% de este desfase se produjo en cinco países: India, China, Federación de Rusia, Indonesia y Nigeria. La tasa mundial de éxito del tratamiento de la TB-MR fue del 52% en 2013.

Con respecto a los casos notificados de TB con la prueba del VIH realizada, únicamente fueron un 55% de los mismos. De los pacientes con TB coinfectados con VIH, al 78% se les trató con antirretrovirales. Por otra parte, el acceso al tratamiento preventivo de TB en individuos VIH positivos debe ser ampliado ya que su número es bajo (unos 910.000 VIH positivos comenzaron ese tratamiento preventivo, al igual que 87.000 niños < 5 años, los cuales fueron únicamente el 7% de los que reunían criterios para recibirlo).

A pesar de que ha habido progresos con respecto a nuevos productos diagnósticos, fármacos, pautas terapéuticas y vacunas, la investigación y desarrollo en relación con la TB sigue adoleciendo de un grave déficit de financiación.

En la figura 3 se presentan la incidencia estimada a nivel mundial para el año 2015.

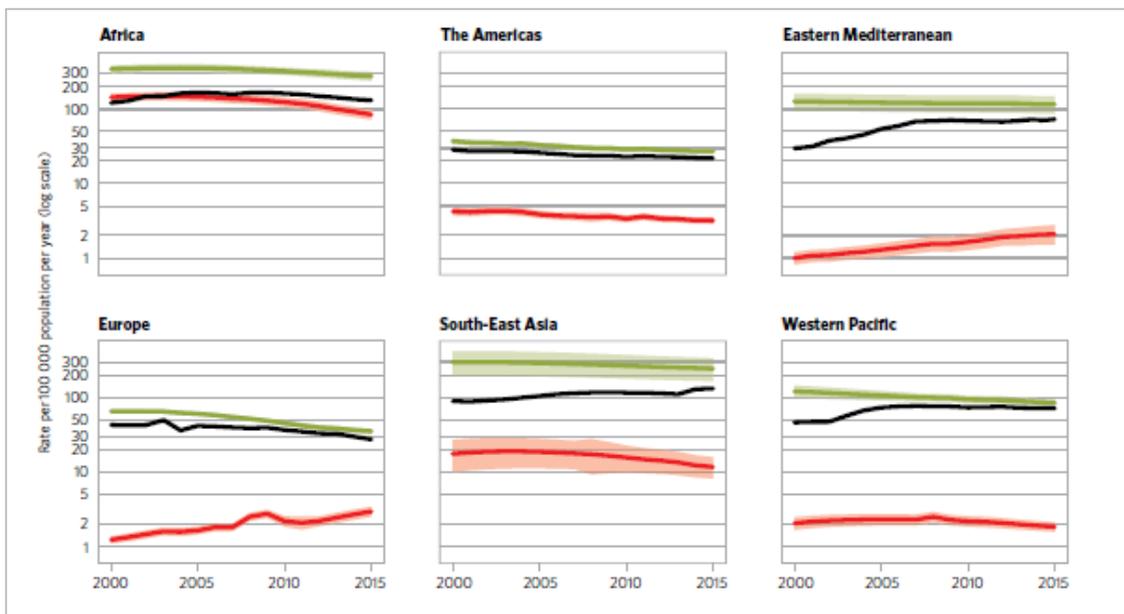
Figura 3. Incidencia estimada de TB por 100.000 habitantes. 2015



Fuente: World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016. Geneva: WHO; 2016. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23098en/s23098en.pdf>

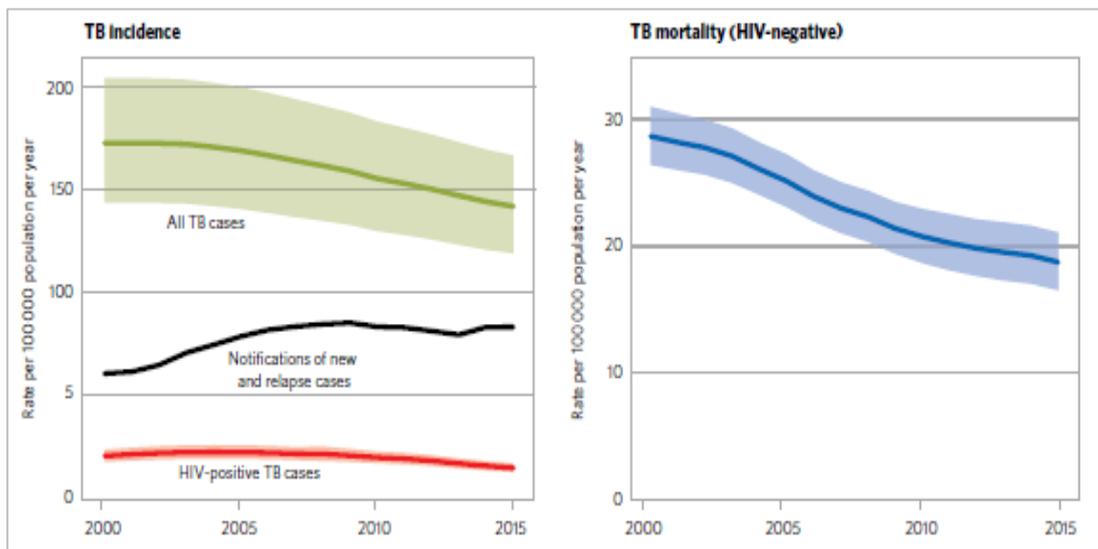
En las figuras 4 y 5 se presenta la evolución, entre 2000 y 2015, de la tasa de incidencia para las seis Regiones de la OMS y de las tasas de incidencia y de mortalidad a nivel mundial. En ambas figuras la línea verde refleja la incidencia estimada, la negra la incidencia notificada y la roja la incidencia de la coinfección TB/VIH (2).

Figura 4. Evolución de la incidencia de TB por 100.000 habitantes, según las Regiones de la OMS. 2000-2015



Fuente: World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016. Geneva: WHO; 2016. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23098en/s23098en.pdf>

Figura 5. Evolución global de la incidencia y de mortalidad por TB, por 100.000 habitantes. 2000-2015



Fuente: World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016. Geneva: WHO; 2016. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23098en/s23098en.pdf>

Situación de la epidemiología global de la TB infantil

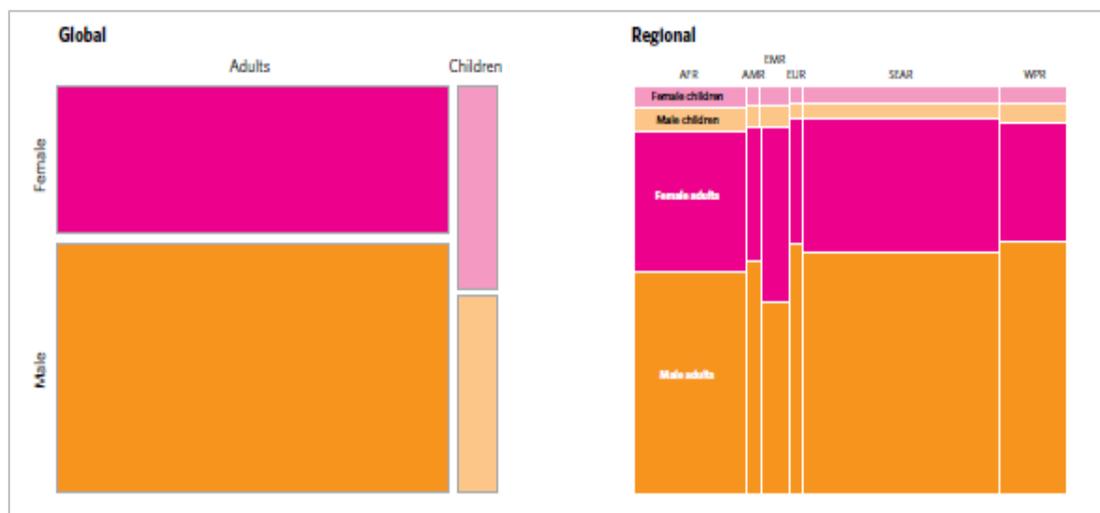
El impacto global de la TB en población pediátrica refleja la situación previamente descrita en adultos. Los términos niño y adulto se definen como la edad comprendida entre los 0-14 años, y ≥ 15 años respectivamente (2).

Los niños representan el 26% de la población mundial y el 43% de la población en los países de bajos ingresos. Por lo tanto, para determinar el progreso hacia los objetivos *Fin a la TB*, se necesitan estimaciones fiables de incidencia y mortalidad en niños (5).

Las estimaciones de la incidencia de TB se muestran desagregadas para hombres y mujeres en total y por grupo de edad. A nivel mundial en 2015, de los 10,4 millones de casos nuevos estimados, por sexo el 62% de los casos fueron en hombres y el 38% mujeres. Por grupo de edad, el 10% fueron menores de 15 años (470.000 niños y 480.000 niñas) (2).

De hecho, las tres Regiones de la OMS donde la incidencia en niños resultó más alta fueron: Asia Sudoriental (40%), África (31%) y en el Pacífico Occidental (14%). (Figura 6 - el área total representa la incidencia global de TB y las secciones son proporcionales según su incidencia-) (2)

Figura 6. Estimación de la incidencia global y por Regiones de la OMS desagregados por sexo y edad (niños/adultos). 2015



Fuente: World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016. Geneva: WHO; 2016. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s23098en/s23098en.pdf>

Dodd y col. estimaron, aplicando su modelo matemático, una mortalidad infantil para 2015 de 239.000 niños frente a los 210.000 publicados por la OMS, incluyendo los fallecidos coinfectados por el VIH (17%). El 96% de los casos infantiles no habían recibido tratamiento para la TB (3, 16, 17).

Globalmente la tasa de mortalidad infantil está en 12 casos por 100.000 (18 en < 5 años y 3 en el grupo de 5-14 años). En la Región europea se estimaron 3 casos por 100.000 (8 en < 5 años y ninguno entre los 5-14 años).

En la figura 7 se presentan el número y porcentaje de niños fallecidos según la región de la OMS, grupo de edad (<5 años, de 5-14 años, y de 0-14 años), estatus VIH y si recibió tratamiento o no (16).

Figura 7. N° de casos de mortalidad infantil por TB desagregados por regiones de la OMS, grupo de edad, VIH y prescripción de tratamiento en 2015 y tasa de mortalidad por grupo de edad pediátrica

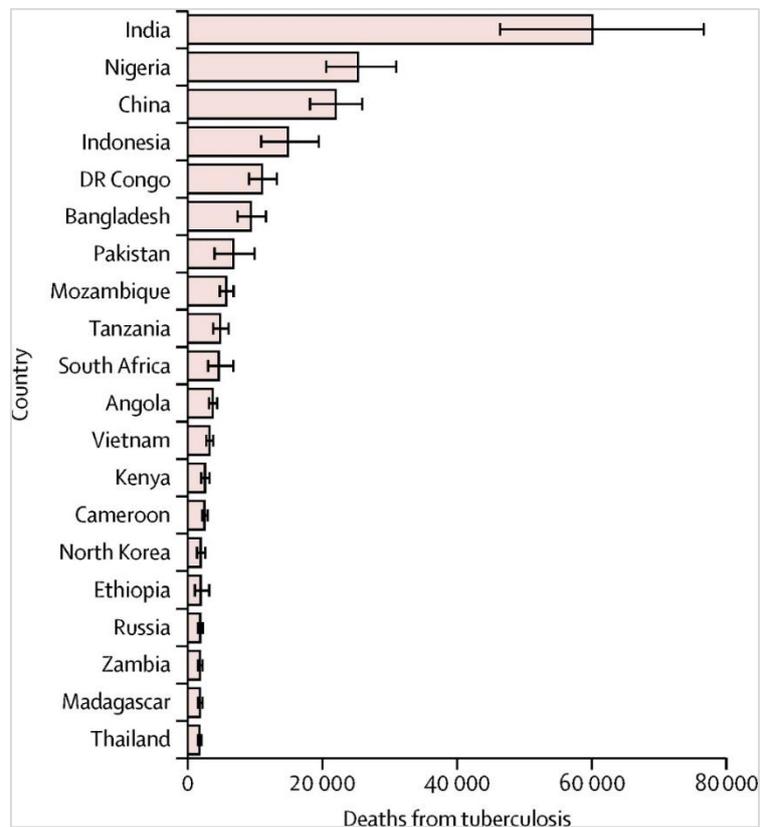
	Received tuberculosis treatment (HIV-negative)	Did not receive tuberculosis treatment (HIV-negative)	Received tuberculosis treatment (HIV-positive)	Did not receive tuberculosis treatment (HIV-positive)	Total mortality	Mortality rate per 100 000
Age <5 years						
AFR	651 (368-1360)	44 700 (30 600-62 100)	1900 (776-5500)	173 00 (9160-37 500)	66 100 (47 000-90 700)	41 (29-56)
AMR	93 (61-152)	3910 (2180-5900)	27 (6-152)	84 (21-422)	4180 (2380-6210)	5 (3-8)
EMR	330 (163-837)	10 500 (3510-21 000)	34 (7-180)	185 (41-826)	11 100 (4030-21 800)	13 (5-27)
EUR	72 (47-134)	4460 (2610-6500)	1 (0-7)	17 (4-101)	4560 (2710-6610)	8 (4-11)
SEA	1000 (506-2130)	71 400 (25 300-127 000)	248 (53-1190)	2620 (303-20 200)	77 400 (27 700-137 000)	43 (15-76)
WPR	369 (140-1170)	25 300 (10 500-41 500)	15 (2-110)	219 (53-905)	26 100 (11 300-42 300)	22 (9-35)
Total	2690 (1850-4180)	161 000 (108 000-223 000)	2360 (1100-6020)	22 000 (11 800-47 600)	191 000 (132 000-257 000)	28 (19-38)
Age 5 to <15 years						
AFR	312 (216-480)	9970 (5910-15800)	937 (472-2090)	10 200 (4760-24 200)	21 900 (13 200-37 400)	8 (5-14)
AMR	52 (38-75)	968 (430-1670)	13 (3-67)	51 (10-319)	1120 (538-1880)	0 (0-1)
EMR	270 (150-566)	976 (336-3880)	25 (6-118)	62 (7-390)	1410 (649-4370)	1 (0-3)
EUR	61 (44-89)	786 (338-1500)	1 (0-6)	7 (1-60)	867 (406-1570)	0 (0-1)
SEA	1070 (612-2070)	11 300 (2110-30400)	302 (58-2080)	889 (29-9910)	14 400 (3700-38 000)	3 (1-10)
WPR	228 (128-438)	6280 (1970-12400)	18 (3-133)	107 (20-572)	6730 (2370-12 800)	3 (1-5)
Global	2050 (1510-3100)	31 500 (18600-51400)	1430 (738-3380)	12 200 (5920-28 800)	48 400 (30 900-75 800)	3 (2-6)
Age 0 to <15 years						
AFR	978 (640-1710)	54 900 (42 200-70 400)	2890 (1320-7160)	28 200 (16 300-54 800)	88 600 (71 700-113 000)	21 (17-26)
AMR	148 (111-207)	4890 (3610-6460)	42 (10-209)	165 (58-543)	5310 (3990-6920)	2 (1-3)
EMR	625 (381-1190)	11 600 (5380-21 700)	62 (15-286)	277 (86-988)	12 700 (6370-22900)	5 (2-10)
EUR	136 (103-200)	5250 (3870-6960)	3 (0-13)	26 (8-143)	5440 (4050-7140)	3 (2-4)
SEA	2140 (1360-3580)	83 100 (48 200-132 000)	574 (123-3140)	4050 (781-25 400)	92 500 (55 100-145 000)	17 (10-26)
WPR	616 (337-1410)	31 800 (21 000-44 800)	35 (7-230)	349 (98-1330)	32900 (22 100-46 000)	9 (6-13)
Total	4810 (3710-6590)	193 000 (151 000-247 000)	3900 (1960-8670)	35 000 (20 500-67 400)	239 000 (194 000-298 000)	12 (10-15)

AFR=Región de África; AMR= Región de Las Américas; EMR= Región del Mediterráneo Oriental; EUR=Región Europea; SEA= Región del Sudeste asiático; WPR= Región del Pacífico Occidental.

Fuente: Dodd y col. The global burden of tuberculosis mortality in children: a mathematical modelling study. The Lancet Global Health, 5(9):898-906. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(17\)30289-9/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(17)30289-9/fulltext)

En la figura 8 se presentan los 20 países donde la mortalidad infantil por TB en más elevada y el número de niños fallecidos en el año 2015.

Figura 8. Países con mayor mortalidad infantil por tuberculosis y nº de niños fallecidos en 2015



Fuente: Dodd y col. The global burden of tuberculosis mortality in children: a mathematical modelling study. *The Lancet Global Health*, 5(9):898-906. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(17\)30289-9/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(17)30289-9/fulltext)

La TB es una causa subyacente de una proporción sustancial de muertes por neumonía en < 5 años de países con endemia tuberculosa y entre niños infectados por VIH, por lo que está infradiagnosticada. Recientemente se constató que entre el 1% y el 23% de los casos de neumonía en ese grupo de edad también tenían enfermedad tuberculosa (5).

Por otra parte, no hay estimaciones de la carga global de TB específicamente en niños infectados con VIH. Dodd y col. estimaron que el 5,0% (2,4% - 10,1%) de la incidencia de TB en los 22 países del mundo con mayor carga de enfermedad, se produce en niños infectados por VIH (2, 5, 16).

En cuanto a la estimación global de la TB resistente infantil para 2014, un 6,9% presentarían resistencia a H, un 0,9% TB-RR y 2,9% multirresistencia (de los que un 5,0% serían XDR) (figura 9), mientras que los datos de la OMS indican un 12,1% y 3,2% respectivamente (3).

Si analizamos la Región Europea estos porcentajes se elevan a un 11,9%, 1,3%, 15,7% y 7,9% respectivamente (figura 9) (7).

Figura 9. N° estimado de casos de TB infantil desagregados según tipo de resistencias y Regiones de la OMS en 2014

WHO region	Total estimates of incident tuberculosis in children	Estimates of incident tuberculosis in children by drug-resistance type				Estimates of incident MDR tuberculosis in children by drug-resistance type			
		DS	HMR	RMR	MDR	MDR#	FQR	SLR	XDR
African	338 000 (218 000–509 000)	309 000 (200 000–466 000)	16 800 (10 800–25 700)	2 890 (1 860–4 460)	8 230 (5 190–12 800)	6 560 (4 120–10 200)	577 (346–966)	713 (436–1 150)	245 (151–396)
Americas	25 000 (16 100–38 500)	23 100 (14 900–35 700)	1 170 (743–1 810)	113 (69–191)	525 (330–816)	287 (177–452)	57 (35–95)	109 (66–179)	51 (31–86)
Eastern Mediterranean	75 700 (49 700–114 000)	64 100 (42 200–96 700)	6 640 (4 280–10 100)	1 290 (811–2 040)	3 340 (2 120–5 160)	2 140 (1 360–3 320)	635 (397–1 000)	303 (179–510)	185 (110–311)
European	13 500 (8 690–21 000)	9 590 (6 180–14 900)	1 610 (1 030–2 510)	179 (113–280)	2 120 (1 320–3 310)	981 (603–1 540)	374 (215–654)	480 (286–813)	168 (105–265)
Southeast Asia	294 000 (190 000–455 000)	264 000 (171 000–410 000)	21 200 (13 700–33 000)	1 820 (1 180–2 840)	6 370 (4 100–9 910)	3 780 (2 400–5 870)	1 080 (678–1 730)	1 070 (520–2 020)	199 (124–322)
Western Pacific	91 800 (60 400–139 000)	77 600 (51 000–118 000)	9 670 (6 320–14 700)	1 080 (705–1 690)	3 540 (2 320–5 400)	1 960 (1 280–3 020)	877 (573–1 350)	437 (284–671)	244 (159–376)
Global	847 000 (558 000–1 280 000)	756 000 (499 000–1 140 000)	58 300 (38 300–87 800)	7 630 (5 010–11 500)	24 800 (16 100–37 400)	16 200 (10 500–24 500)	3 810 (2 500–5 840)	3 390 (2 140–5 290)	1 160 (757–1 770)

Ds = sensible; HMR = resistente a isoniazida; RMR= resistente a rifampicina; MDR= resistente a isoniazida y rifampicina; FQR= resistente a fluorquinolonas; SLR= resistente a inyectables de segunda línea; XDR= extremadamente resistentes.

Fuente: Dodd P et al. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. The Lancet Infectious Diseases, 16(10): 1193 – 1201. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(16\)30132-3](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(16)30132-3)

A mayores también se estimó en 67 millones los niños infectados globalmente, de los que habría un 7,2% de niños infectados con cepas resistentes a H, 0,9% con cepas TB-RR, un 3,0% con cepas TB-MDR (de las cuales 5,1% correspondería a XDR). Si el cálculo se hace para la Región europea, tendríamos 1,4 millones de niños infectados de los que el 11,6% lo serían con cepas resistentes a H, 1,3% a TB-RR, 15,6% a TB-MDR (de las que 7,9% correspondería a XDR) (Figura 10) (7).

Figura 10. N° estimado de niños infectados desagregados según tipo de resistencias y Regiones de la OMS en 2014

	Total estimates of children infected with <i>M tuberculosis</i>	Estimates of children infected with <i>M tuberculosis</i> by drug-resistance type				Estimates of children infected with MDR- <i>M tuberculosis</i> by drug-resistance type			
		DS	HMR	RMR	MDR	MDR#	FQR	SLR	XDR
WHO region									
African	20 900 000 (16 400 000-27 000 000)	19 200 000 (15 000 000-24 700 000)	1 040 000 (797 000-1 360 000)	180 000 (137 000-233 000)	489 000 (373 000-640 000)	385 000 (291 000-505 000)	35 800 (24 500-52 700)	45 000 (31 600-65 100)	15 800 (11 200-22 100)
Americas	2 110 000 (1 590 000-2 780 000)	1 950 000 (1 470 000-2 580 000)	97 600 (73 300-130 000)	9 560 (6 760-14 200)	44 500 (33 000-60 900)	24 300 (17 400-34 500)	4 920 (3 360-7 180)	9 340 (6 300-13 800)	4 480 (3 030-6 720)
Eastern Mediterranean	6 500 000 (4 960 000-8 350 000)	5 490 000 (4 190 000-7 050 000)	583 000 (437 000-775 000)	106 000 (75 300-152 000)	288 000 (212 000-390 000)	188 000 (137 000-257 000)	52 900 (39 000-71 600)	26 300 (17 800-39 700)	15 400 (10 500-22 800)
European	1 400 000 (1 040 000-1 880 000)	992 000 (746 000-1 330 000)	166 000 (123 000-227 000)	17 800 (13 200-24 200)	219 000 (160 000-304 000)	100 000 (72 100-140 000)	38 300 (25 100-61 300)	50 400 (33 700-76 600)	17 300 (12 500-24 100)
Southeast Asia	27 000 000 (20 500 000-35 300 000)	24 300 000 (18 400 000-31 700 000)	1 950 000 (1 470 000-2 570 000)	162 000 (122 000-215 000)	586 000 (442 000-769 000)	339 000 (251 000-453 000)	102 000 (74 700-140 000)	105 000 (56 300-176 000)	18 300 (12 900-26 100)
Western Pacific	8 600 000 (6 670 000-11 100 000)	7 250 000 (5 630 000-9 370 000)	901 000 (696 000-1 170 000)	103 000 (79 100-135 000)	344 000 (264 000-445 000)	185 000 (142 000-241 000)	89 300 (67 900-116 000)	43 800 (33 500-57 100)	24 700 (18 600-32 300)
Global	67 000 000 (52 300 000-85 700 000)	59 600 000 (46 500 000-76 200 000)	4 810 000 (3 750 000-6 160 000)	594 000 (463 000-763 000)	2 000 000 (1 560 000-2 580 000)	1 250 000 (968 000-1 610 000)	339 000 (262 000-439 000)	301 000 (221 000-412 000)	101 000 (78 100-131 000)

Ds = sensible; HMR = resistente a isoniazida; RMR= resistente a rifampicina; MDR= resistente a isoniazida y rifampicina; FQR= resistente a fluoroquinolonas; SLR= resistente a inyectables de segunda línea; XDR= extremadamente resistentes.

Fuente: Dodd P et al. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(10): 1193 – 1201. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(16\)30132-3](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(16)30132-3)

La TB en la Región europea de la OMS: situación actual

La vigilancia de la TB en los países de la Unión Europea/Área Económica Europea (UE/AEE) corresponde al ECDC, en coordinación desde el año 2008 con la Oficina Regional Europea de la OMS, que recoge los datos del resto de los países de la Región Europea no UE/AEE, en un informe conjunto (12).

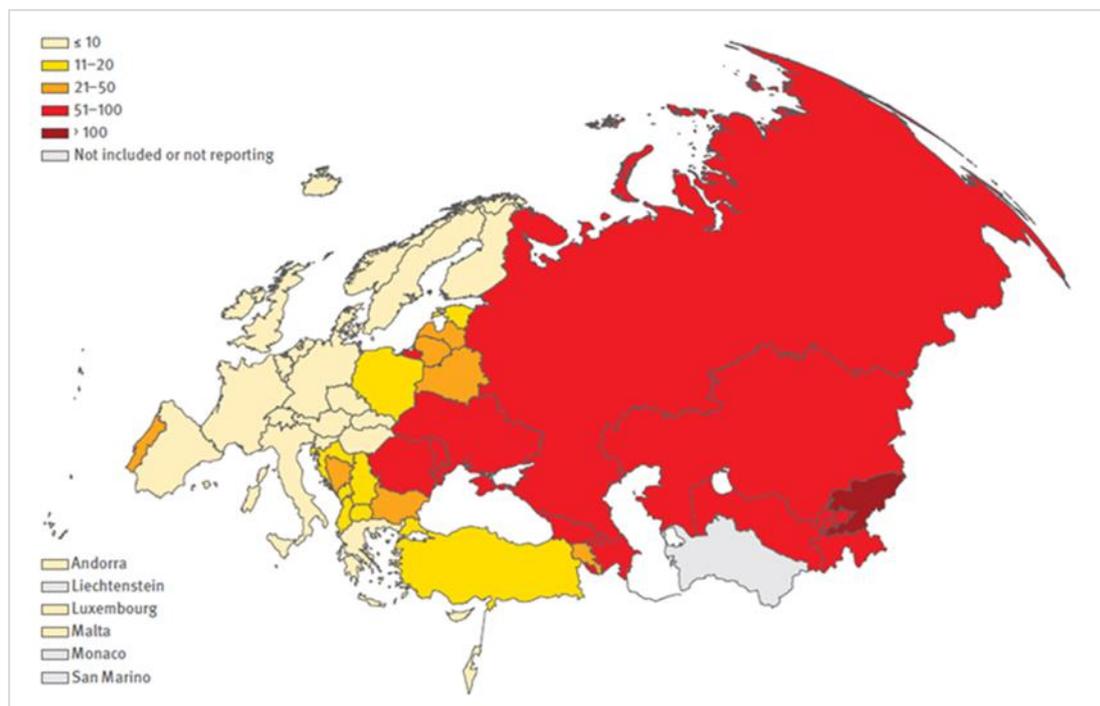
La incidencia de la TB en Europa se encuentra en descenso gracias a los cambios demográficos y las mejoras sociosanitarias de las últimas décadas. La generalización de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA) supuso una transformación importante, y desde mediados de los años 90 la incidencia de TB ha disminuido de manera gradual. Sin embargo, a partir del año 2000, Europa ha sufrido una deceleración de esta tendencia en relación con la llegada masiva de inmigración procedente de áreas endémicas, y con la desestructuración de los países de la antigua URSS y Europa Central (12, 80, 81).

En la Región Europea, en el año 2015, se estimaron 323.000 casos nuevos, lo que supuso el 3,0 % del total en el ámbito mundial. De ellos, se calculó que 13.500 fueron niños (6,7). En el período 2006-2015 la incidencia disminuyó un 5,4 % por término medio anual (12).

Existe una gran heterogeneidad entre los países por la situación económica y social (82). Esto hace que existan dos escenarios epidemiológicos muy diferentes: mientras los países de la UE/AEE tienen un significativo número de casos de TB en grupos de población vulnerables, los países de fuera de la UE/AEE (no UE/AEE) aún sufren altas tasas de TB-MDR y de VIH, así el 83% de los casos se produjeron en los denominados 18 países de alta prioridad (HPC, High Priority Countries: Armenia, Azerbaiyán, Bielorrusia, Bulgaria, Estonia, Georgia, Kazajstán, Kirguistán, Letonia, Lituania, Moldavia, Rumanía, Rusia, Tayikistán, Turquía, Turkmenistán, Ucrania y Uzbekistán).

La incidencia estimada fue de 35,5 casos por 100.000 habitantes (12,7 EU/AEE vs 64,6 no EU/AEE) (figura 11), mientras que la notificada fue de 29,2 por 100.000 habitantes (11,7 EU/AEE vs 52,5 no EU/AEE).

Figura 11. Incidencia notificada de TB, por 100.000 habitantes, en la Región Europea. 2015



Fuente: European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017. Stockholm: ECDC, 2017. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/ecdc-tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2017-WEB.pdf>

La tasa de mortalidad, excluyendo los fallecidos por el VIH, fue de 3,5 casos por 100.000 habitantes (0,9 EU/AEE vs 6,8 no EU/AEE). Entre 2006-2015 descendió un 7,4 % de media, lo que supuso un 50% en la última década.

Los casos en inmigrantes supusieron un 6,3 % (29,8 % en UE/AEE y sólo un 0,7% en países no UE/AEE). La coinfección TB/VIH fue del 9% (4,5 % EU/AEE vs 9,5 % no EU/AEE). En cuanto a los casos TB-MDR, 42.826 se notificaron en 2015, un 57,9% de los casos estimados. La prevalencia de TB-MDR en los casos pulmonares nuevos fue del 18,3 % (2,2 % EU/AEE vs 22,9 % no EU/AEE).

Finalizaron satisfactoriamente el tratamiento el 76 % de los casos incidentes de TB del año 2014 (74,4 % EU/AEE vs 76,5 % no EU/AEE), el 51,4 % de los TB-MDR en 2013 (41,1 % EU/AEE vs 51,7 % no EU/AEE) y el 26,9 % de TB-XDR de 2012 (20,4 % EU/AEE vs 27,3 % no EU/AEE).

Unión Europea / Área Económica Europea

Las tasas de TB están entre las más bajas del mundo y durante el período 2011-2015, la disminución media de las tasas de notificación anual fue del 5,3% (12, 83, 84).

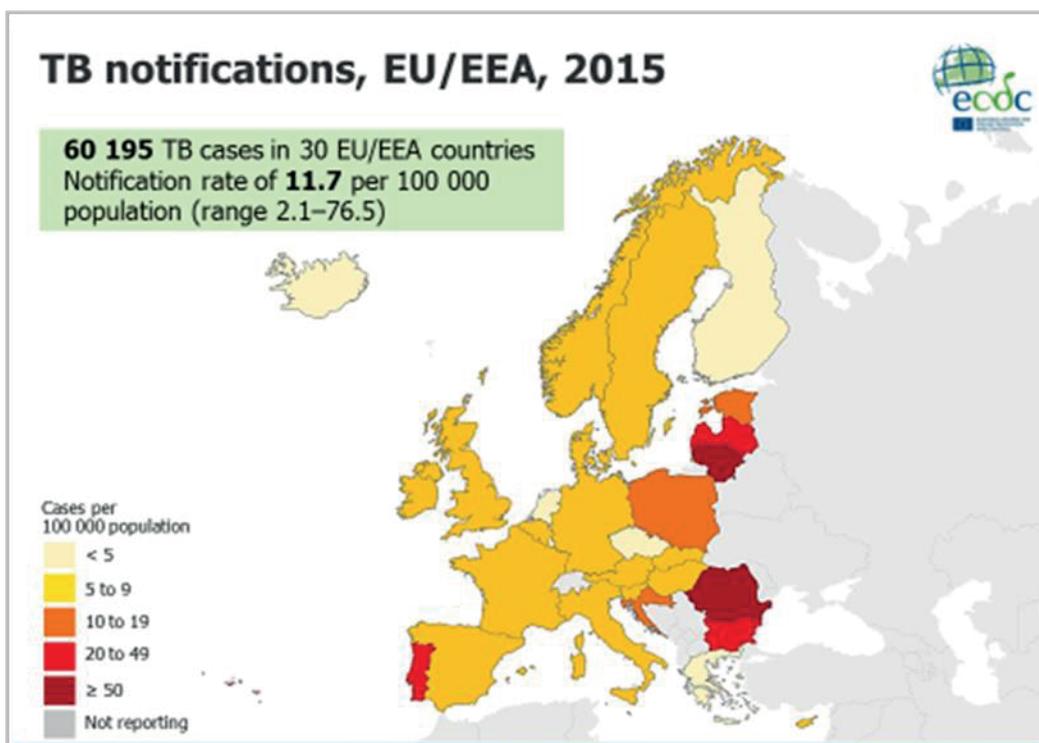
Dentro de la propia UE la situación varía de un país a otro. En los países con pocos casos ("países de baja incidencia"), la TB tiende a concentrarse entre los grupos vulnerables. En otros países con tasas elevadas persistentes de TB ("países de alta incidencia"), la enfermedad afecta a la población más ampliamente (85, 86).

En 2015, se notificaron un total de 60.195 casos de TB, con una tasa de notificación de 11,7 casos por 100.000 (figura 12). Al igual que en años anteriores, Polonia, Rumanía y el Reino Unido representaron casi el 50% de todos los casos notificados, siendo Rumanía el que mayor carga de TB soporta (25%). La incidencia más elevada la notificó Rumanía con 76,5 por 100 000 habitantes, e Islandia la menor con 2,1. La tasa de notificación en España fue ligeramente inferior a la media de la UE (10,6 vs 11,7).

El 30% de los casos fueron de origen extranjero y la mayoría de ellos residentes en países de baja incidencia. Oscilaron entre inferior del 1% en Bulgaria, Polonia y Rumania a mayor del 80% en Chipre, Islandia, Noruega y Suecia. De los casos coinfectados por el VIH fueron Letonia, Malta y Portugal los que presentaron el mayor porcentaje con el 17,4%, el 15,4% y el 14,5%, respectivamente. Además, la TB-MDR supuso el 4,1% de los antibiogramas realizados (los mayores porcentajes se observaron en los países Bálticos, entre el 11% y el 21%). La tasa de casos TB-MDR notificados fue de 0,3 casos por 100 000 habitantes, sin cambios entre 2011 y 2015. Fueron cepas XDR el 19,7% de los casos multirresistentes.

Las tasas de éxito del tratamiento se han mantenido en gran medida sin cambios en los últimos 10 años en aproximadamente el 75%, con resultados persistentemente pobres para los casos de TB-MDR, con menos del 50% (85, 87, 88). Sin embargo, los datos de vigilancia sugieren que tanto para TB-MDR como para TB-XDR han mejorado en los últimos cinco años (12).

Figura 12. Casos notificados de TB por 100.000 habitantes en UE/AEE. 2015

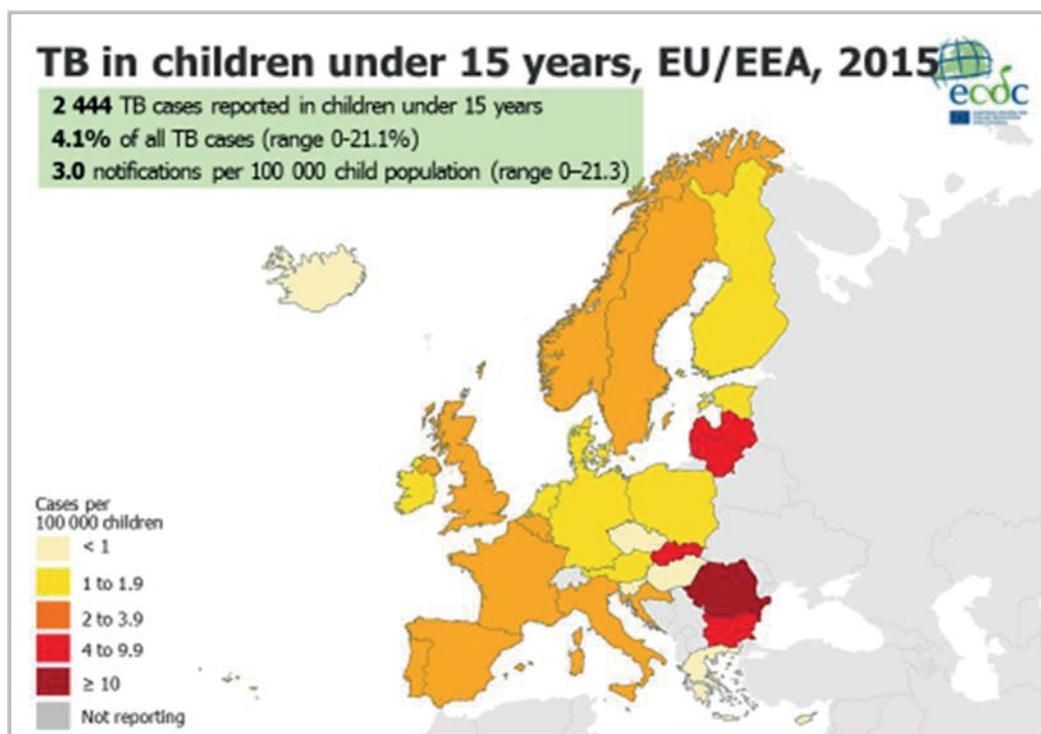


Fuente: European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017. Stockholm: ECDC, 2017. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/ecdc-tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2017-WEB.pdf>

El conocimiento de la epidemiología de la TB en niños europeos se limita a los países de la UE/AEE, donde la incidencia de TB pediátrica es baja en comparación con otras Regiones. La tasa estimada por la OMS en el año 2015 fue de 3,0 casos pediátricos/100.000 (rango 0-21,3), sobrepasando los 10 casos/100.000 en algunos de los países (Figura 13). En relación con la población adulta, los menores de 15 años sumaron un 4,1% de casos en la Región. Los datos de los países no pertenecientes a la UE son muy poco consistentes y las estimaciones resultan imprecisas, pero las observaciones en adultos hacen pensar que la incidencia es mucho mayor que en la UE, de hecho las estimaciones de Dodd y col. así lo confirman (figuras 9 y 10) (7).

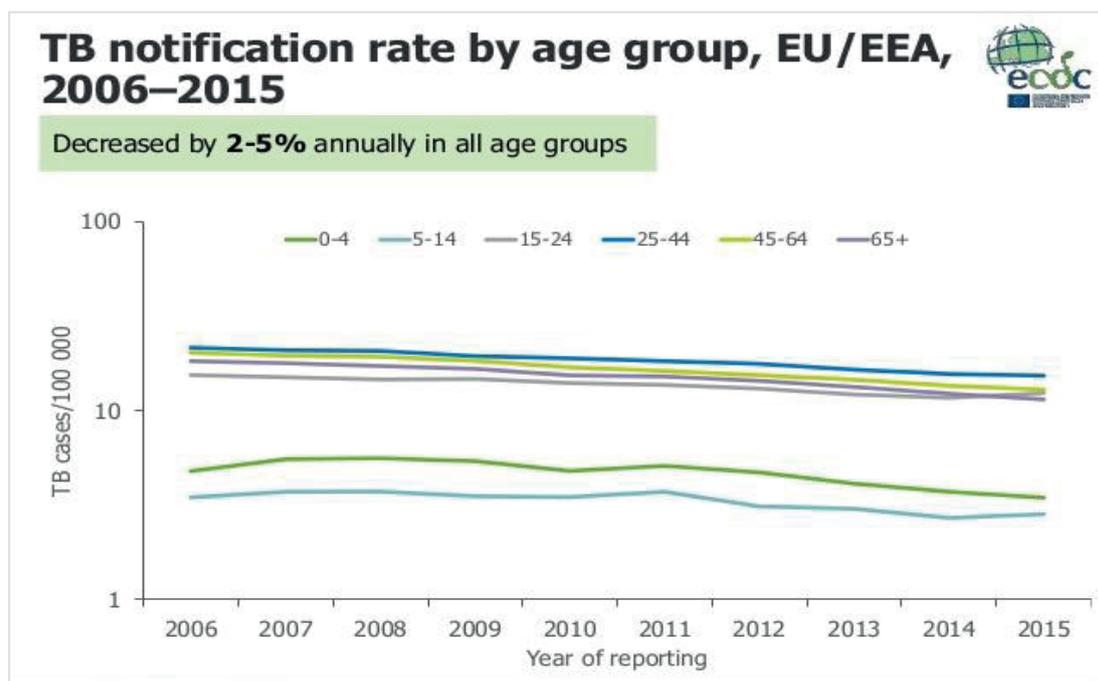
La tendencia de casos notificados en la UE/AEE entre 2006 y 2015 por grupo de edad se presenta en la figura 14.

Figura 13. Casos notificados de TB infantil por 100.000 (población infantil) en la UE/AEE. 2015



Fuente: European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017. Stockholm: ECDC, 2017. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/ecdc-tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2017-WEB.pdf>

Figura 14. Casos notificados de TB por grupos de edad por 100.000 habitantes en la UE/AEE. 2006-2015



Fuente: European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017. Stockholm: ECDC, 2017. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/ecdc-tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2017-WEB.pdf>

TB en España: situación actual

En España, la TB respiratoria es una enfermedad de declaración obligatoria desde principios del siglo XX. Hasta el año 1995 sólo era obligatoria la declaración numérica de casos de TB pulmonar en el ámbito estatal. Tras la creación de la *Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica* (RENAVE) en 1995, se añadió a la declaración la meningitis tuberculosa y se estableció la declaración individualizada de los casos. En el año 2004 se amplió la definición de caso para incluir todas las formas de tuberculosis para cumplir con las recomendaciones europeas. A partir de entonces se dispone de información de toda España sobre los casos de tuberculosis de todas las localizaciones y tres categorías de declaración: tuberculosis respiratoria, meningitis tuberculosa, y otras tuberculosis (89-91). Los nuevos protocolos de la RENAVE, aprobados en 2013 por el Consejo interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS), que han supuesto ya una mejora en la declaración en 2014, introdujeron nueva información en la declaración individualizada para pruebas de laboratorio, test de sensibilidad y factores de riesgo. (53, 92).

A falta de un PNT a nivel estatal, algunas CCAA desarrollaron Programas propios de prevención y control de la TB, como fue el caso de Galicia, unos de los pioneros, a partir del año 1996 (50, 93, 94).

Según la actualización del *Informe sobre la situación de la tuberculosis 2015*, la tasa de notificación para los 4.916 casos fue de 10,6 casos por 100.000 habitantes (93). Del total de casos, 3.946 correspondieron a TB respiratoria, 60 a TB meníngea, y 910 a TB de otras localizaciones (tasas de 8,50; 0,13 y 1,96 casos por 100.000 respectivamente) (figura 15).

La mayor parte de los casos (80,0%) fueron casos iniciales, que no habían recibido tratamiento previo antituberculoso. La localización pulmonar supuso el 70% del total, de las cuales el 51,3% fueron bacilíferas y con una confirmación bacteriológica del 75%.

Los hombres fueron el 60% y una razón de tasas de incidencia (ratio) hombre/mujer de 1,6. Presentaron tasas más elevadas los mayores de 65 años, seguido de los grupos de 35-44 y 45-54 años, en cambio en mujeres correspondió al grupo de 25-34 años. La TB pediátrica representó el 7% del total de casos, con una tasa de incidencia de 5,05 casos por 100.000 vs al 11,9 de los adultos, y un ratio niños/adultos de 0,44, en cuanto a la evolución de la incidencia de niños y adultos se presenta en la figura 16. La mayoría de los niños con TB han nacido en España, y no sabemos qué porcentaje de estos corresponde a familias de inmigrantes, ya que esa variable no está recogida.

La proporción de casos nacidos fuera de España varía mucho entre las distintas CCAA, siendo las Comunidades de Cataluña y Madrid las que presentan un porcentaje más elevado de estos pacientes (37% y 20% respectivamente), mientras que Extremadura y Asturias las menores. Marruecos sigue siendo el país con mayor número de casos, seguido por Rumania, Bolivia, Perú y Pakistán.

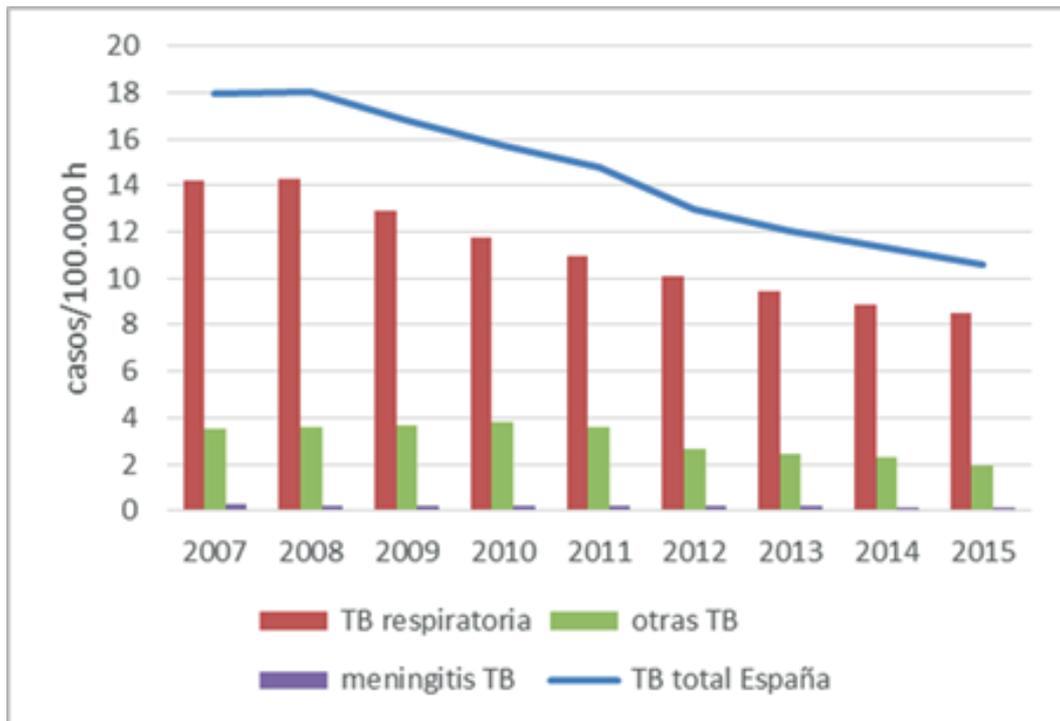
En el año 2015 se dispuso de información acerca del estatus VIH del 65,6% de los casos de TB. Los casos coinfectados por VIH fueron el 4,4% del total.

Cuarenta y dos casos fueron MDR, lo que supuso un 4,7% de los casos con antibiograma realizado y de estos, una se consideró XDR (2,4%). Estos datos no son representativos, ya que no se disponen de datos individualizados de resistencias en todas las CCAA.

Finalizaron con éxito el 76,4% sobre el total de casos y del 77,1% sobre los casos nuevos pulmonares confirmados por cultivo en 2014.

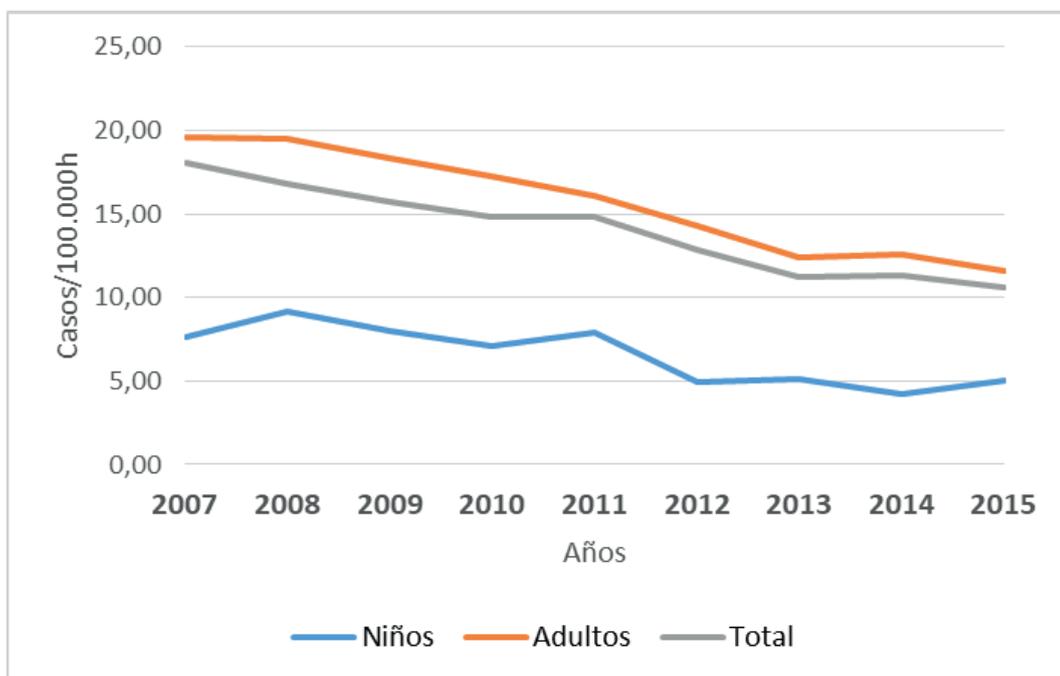
España, según los datos publicados por el ECDC para el 2015, es uno de los países de la EU con mayor porcentaje de descenso anual, 5,5% entre 2006-2015 y 6,9% entre 2011-2015 (12).

Figura 15. Evolución de las tasas de incidencia de TB en total y por categorías de localización. España, 2007-2015



Fuente: Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2015. Madrid, 2017. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf_2017/TB_Informe_2015.pdf

Figura 16. Evolución de las tasas de incidencia de TB en niños (<15 años) y adultos. España, 2007-2015



Fuente: Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2015. Madrid, 2017. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf_2017/TB_Informe_2015.pdf

TB en Galicia: situación actual.

Durante gran parte del siglo XX, la TB fue un importante problema de salud en Galicia, semejante al de otras CCAA y países de nuestro entorno, en particular Portugal (95, 96). En 1993 la OMS declaró la TB como una “emergencia mundial” e hizo la recomendación de que cada región/país elaborase un plan de actuación específico adaptado a su realidad (97, 98). Siguiendo estas directrices, a finales de 1994, la Consellería de Sanidad de Galicia puso en marcha el PGPCTB con la creación de siete UTB que realizan actividades de salud pública y asistencial (50).

Según los datos publicados para la TB en Galicia en 2015, tenemos que se registraron 582 casos, lo que correspondió a una tasa de incidencia de 21,3 casos por 100.000 habitantes (99). La incidencia de la TB respiratoria o pulmonar (TBP), definida como la que afecta al parénquima pulmonar, árbol traqueo-bronquial y laringe, y de la TBP bacilífera fue de 13,5 y 5,7 casos por 100.000 habitantes, respectivamente (figura 17). El descenso relativo anual para el total de casos en el período 1996-2015 fue de 6,1 % y del 8% para los bacilíferos.

La mayor parte de los casos (94,1%) fueron iniciales. La TBP supuso el 63,4% del total, de las cuales el 42,6% fueron bacilíferas y con confirmación bacteriológica del 75,3%.

Los hombres fueron el 60% y el ratio hombre/mujer de 1,5. Presentaron unas tasas más elevadas en mayores de 74 años, seguido del grupo de 45-54 años. En cambio para las mujeres fueron los grupos de 25-34 años, de 35-44 y mayores de 74 años los de registraron una mayor proporción. Se registraron 36 casos en edad pediátrica, lo que supuso el 6,2 % del total. La incidencia correspondió a 11,0 casos por 100.000 (22,2 en los < 5 años debido a un repunte en 2015) (figura 18). El descenso relativo anual, de 1996-2015, para los < 5 años fue del 5,6%. Del total de casos pediátricos, el 58,3% se detectó a partir de estudio de contactos (EC).

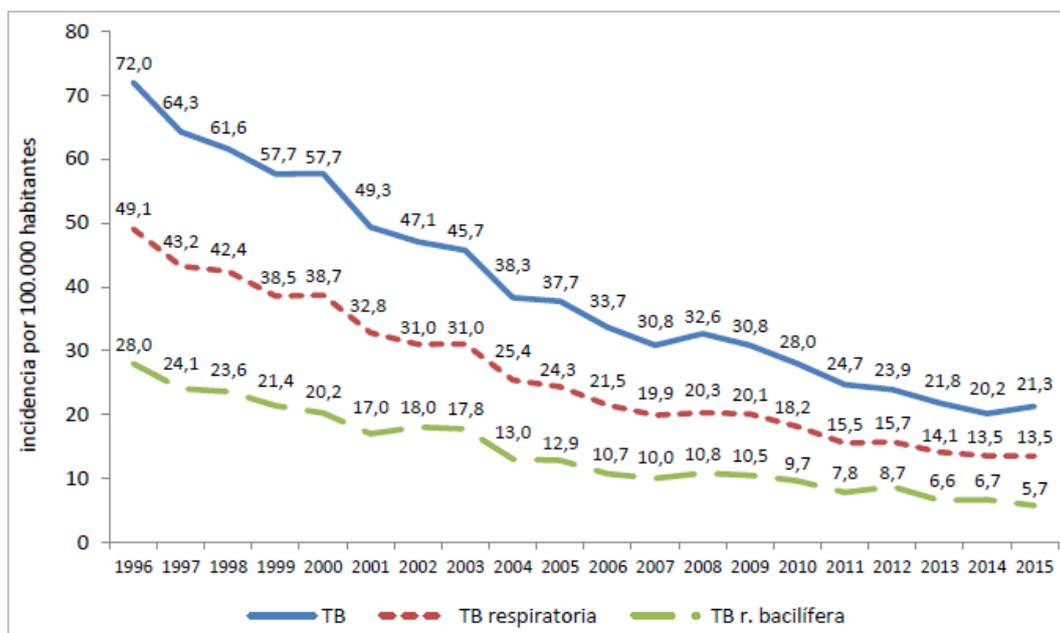
El 7,9% de la TB en Galicia fue población inmigrante y casi la mitad procedentes de Latinoamérica.

Los datos del estatus VIH se constatan en el 65,6% de los casos de TB. La coinfección TB / VIH supuso un 1,7% del total. De los casos con resistencia, un 3,1% fue resistencia primaria a H y 0,6 de TB-MDR, no presentándose ningún caso TB-XDR.

En cuanto a los contactos, son los convivientes los que presentan mayor porcentaje de infectados y de enfermos, un 41,3 % e 3,6 % respectivamente. El 90,4 % de los tratamientos de infección tuberculosa latente (TITL) indicados finalizaron satisfactoriamente.

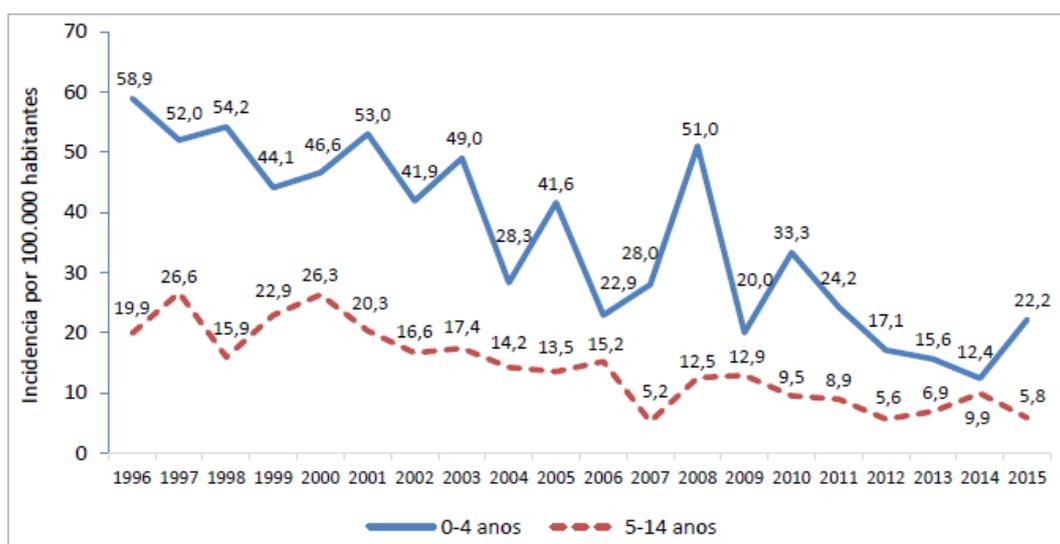
En las figuras 17 y 18 se observa la evolución de las tasas de TB, TBP y TBP bacilífera, entre 1996-2015, y de la incidencia de la TB infantil por grupos de edad y en la figura 19 presenta los indicadores del Programa para el período 2012-2015 (99).

Figura 17. Evolución de las tasas de incidencia de TB, TBP (respiratoria) y TBP bacilífera. 1996-2015



Fuente: Dirección Xeral de Saúde Pública. Informe da Tuberculose en Galicia. Características dos casos de tuberculose de Galicia no ano 2015. Evolución do período 1996-2015. Santiago de Compostela, 2016. Disponible en: <http://www.sergas.es/Saude-publica/Vixilancia-epidemiologica-da-TB-en-Galicia>

Figura 18. Evolución de las tasas de incidencia de TB en niños por grupo de edad. 1996-2015



Fuente: Dirección Xeral de Saúde Pública. Informe da Tuberculose en Galicia. Características dos casos de tuberculose de Galicia no ano 2015. Evolución do período 1996-2015. Santiago de Compostela, 2016. Disponible en: <http://www.sergas.es/Saude-publica/Vixilancia-epidemiologica-da-TB-en-Galicia>

Figura 19. Indicadores del PGPTB 2012-2015. Galicia 2015

INDICADORES DO PROGRAMA GALEGO DE PREVENCIÓN E CONTROL DA TUBERCULOSE 1996-2015		
	Obxectivo	2015
Sobre os casos (fontes de infección)		
% diminución incidencia TB en nenos < 5 anos	3 % anual	-5,6
% diminución incidencia TB respiratoria bacilífera	3 % anual	-8,0
% curación (resultado satisfactorio) dos casos de TB do ano 2014*	≥ 95 %	88,8
% avaliación de risco de incumprimento (NOTA: 1.º tto.)	≥ 90 %	73,2
% TB respiratorias bacilíferas con tratamentos supervisados (NOTA: 1º tto.)	≥ 90 %	61,3
% TB respiratorias iniciais con pauta de tratamento recomendada internacionalmente (NOTA: 1º tto. 2HRZ+4HR e 2HRZE+4HR)	≥ 95 %	93,7
% TB-MDR con pauta de tratamento recomendada internacionalmente (NOTA: revisados pola Comisión Galega para a avaliación do manexo da tuberculose resistente a fármacos)	100 %	100
Atraso total: mediana < 30 días nos casos de TB respiratorios	Mediana < 30 días	54 días
Atraso sistema: mediana < 7 días nos casos de TB totais	Mediana < 7 días	22 días
% TB pulmonar cavitada	≤ 30 %	28,8
% TB respiratorias confirmadas (C+)	≥ 85 %	75,3
% TB extrarrespiratorias confirmadas (C+)	≥ 50 %	38,5
% TB confirmadas (C+) con antibiograma realizado	≥ 98 %	97,8
% TB con proba VIH ofertada	≥ 95 %	71,9
Sobre o reservorio (contactos)		
% TB respiratorias realizado o censo de contactos na UTB	≥ 80 %	74,8
% TB respiratorias bacilíferas realizado o censo de contactos na UTB	≥ 95 %	93,0
% contactos de TB respiratoria que finalizaron o estudo	≥ 90 %	87,5
% contactos non infectados, conviventes e < 5 anos, dun caso de TBTVR bacilífera, con QP	≥ 90 %	63,6
% contactos non infectados, conviventes e < 5 anos, dun caso de TBTVR bacilífera, con QP correctas	≥ 90 %	85,7
% TIT realizados correctamente do ano 2014*	≥ 80 %	90,4
Sobre o reservorio (persoas/colectivos especial vulnerabilidade)		
% estudos de infección tuberculosa finalizados adecuadamente	≥ 90 %	91,8
% TIT realizados correctamente no ano 2014*	≥ 70 %	82,6
* Resultados satisfactorios do ano 2014		

Fuente: Dirección Xeral de Saúde Pública. Informe da Tuberculose en Galicia. Características dos casos de tuberculose de Galicia no ano 2015. Evolución do período 1996-2015. Santiago de Compostela 2016. Disponible en: <http://www.sergas.es/Saude-publica/Vixilancia-epidemioloxica-da-TB-en-Galicia>

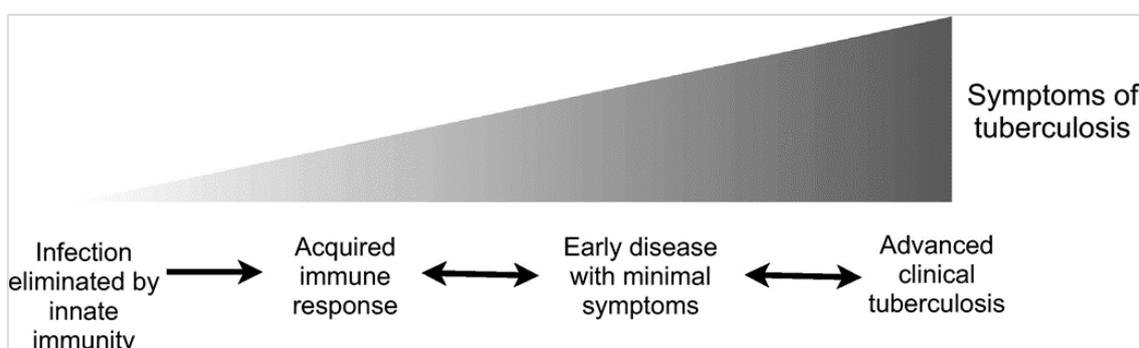
1.3 Infección/ enfermedad tuberculosa: concepto, clasificación

La TB es una enfermedad infecciosa causada por especies del complejo *Mycobacterium tuberculosis*, y del que el *M. tuberculosis* es el principal. La localización pulmonar es la más habitual, si bien la enfermedad puede afectar a cualquier órgano. La frecuencia de las formas extrapulmonares oscila entre un 15 y un 30%. El ser humano enfermo o infectado es el principal reservorio del bacilo. La fuente de contagio casi exclusiva es la persona enferma de TB transmisible por vía respiratoria o pulmonar, que es la que afecta al parénquima pulmonar, árbol traqueo-bronquial o laringe, y que al toser, hablar o estornudar expulsa secreciones respiratorias conteniendo bacilos (20, 21).

El mecanismo de transmisión más habitual es la vía aérea a través de gotas de pequeño tamaño (1 a 5 μ de diámetro), llamados *núcleos goticulares* de Wells y que contienen bacilos viables que pueden alcanzar los alveolos pulmonares. Si otra persona inhala el aire que transporta estos núcleos goticulares, puede adquirir la infección. Sin embargo, no todas las personas que se infectan por los bacilos tuberculosos desarrollan enfermedad. Existen factores que aumentan el riesgo de infección, entre los cuales se encuentra la convivencia con un caso contagioso y la edad de las personas expuestas, además de otros factores clínicos como veremos más adelante (100, 101).

Por lo tanto, se definen dos situaciones en un mismo proceso: la infección y la enfermedad tuberculosa, en función de las respuestas inmunológicas del huésped a las micobacterias infectantes (figura 20) (19, 20, 28, 29).

Figura 20: De la infección tuberculosa latente a la enfermedad



Fuente: Fox GJ, Dobler CC, Marais BJ, Denholm JT. Preventive therapy for latent tuberculosis infection-the promise and the challenges. Int J Infect Dis. 2017; 56: 68-76. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27872018>

Concepto de infección y enfermedad tuberculosa

Infección

Alrededor de un tercio de la población mundial puede albergar una ITBL, un estado inmunológico asintomático que confiere un mayor riesgo de desarrollar posteriormente TB, lo que implica un gran reservorio para el desarrollo de futura enfermedad (17, 19, 101).

Se define como un estado de respuesta inmunitaria persistente a antígenos de *M. tuberculosis* adquiridos con anterioridad y que no se acompaña de manifestaciones clínicas de TB activa (101,102). El sistema inmune del huésped controla la replicación del bacilo en la medida en que la progresión a enfermedad de TB se previene. Este estado de sensibilización se diagnostica mediante dos técnicas: la PT, también conocida como prueba de Mantoux y el test de IGRA (19, 24, 30, 33, 51).

Se calcula que el riesgo de reactivación de la TB a lo largo de la vida es del 5 al 10% y la mayoría desarrolla TB activa en los primeros 5 años tras la infección inicial. El riesgo de progresión a enfermedad tuberculosa después infectarse va a depender de varios factores, siendo el más importante si el estado inmunitario del huésped está comprometido (20, 51, 102-108).

Son particularmente preocupantes los individuos que han sido infectados a partir de casos de TB multirresistente (6, 7, 51). En cuanto al objetivo del diagnóstico de ITBL es identificar aquellas personas que se beneficien del tratamiento preventivo (20, 21, 51, 101).

Enfermedad

La enfermedad tuberculosa se caracteriza por la presencia de síntomas, signos y hallazgos radiológicos que sugieren enfermedad activa y que dependerán de la localización de la enfermedad. Para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar se debe considerar el conjunto de pruebas que se realizan ante una sospecha clínica. La tos persistente de más de tres semanas, la fiebre o febrícula y la existencia de infiltrados apicales o lesiones cavitadas en la Rx tórax son sugestivos de tuberculosis pulmonar.

El cultivo positivo (C (+)) a *M. tuberculosis* se considera el patrón de referencia para el diagnóstico de la TB. La obtención de muestras de secreción respiratoria permite realizar una baciloscopia y un cultivo capaces de recuperar las micobacterias. A partir del cultivo se obtiene el perfil de sensibilidad del bacilo a diferentes fármacos antituberculosos (20, 21, 24, 39).

Actualmente los métodos moleculares basados en la identificación de secuencias de ADN específicas de las micobacterias permiten obtener resultados en un tiempo mucho menor que con el cultivo. La técnica más conocida es la PCR (8, 19, 34, 39, 79).

La definición de caso, siguiendo las recomendaciones de la OMS, ECDC se establece en base a los siguientes criterios (2, 12, 109):

Figura 21: Criterios para la definición de caso

a. Criterio clínico
<p>En individuos que presentan estas dos características:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Signos, síntomas o datos radiológicos compatibles con tuberculosis activa en cualquier localización y,▪ La decisión de un médico de administrarle un ciclo completo de terapia antituberculosa. <p>También se considera caso de TB la presencia de resultados anatomopatológicos en la necropsia compatibles con TB activa que habría requerido tratamiento antituberculoso.</p>
b. Criterio de laboratorio de caso confirmado
<p>Por lo menos uno de los dos siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Aislamiento en cultivo de un microorganismo del complejo <i>M. tuberculosis</i> (salvo la cepa vacunal o BCG en una muestra clínica).▪ PCR (+) del complejo de <i>M. tuberculosis</i> en una muestra clínica junto baciloscopia positiva (B (+)) por microscopia óptica convencional o fluorescente.
c. Criterio de laboratorio de caso probable
<p>Por lo menos uno de los tres siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ B (+) por microscopia óptica convencional o fluorescente.▪ PCR (+) del complejo <i>M. tuberculosis</i> en una muestra clínica.▪ Presencia histológica de granulomas.

Clasificación de los casos

En base al PGPCTB, presentamos la siguiente clasificación de los casos de TB a efectos de declaración, antecedentes de tratamiento previo, localización, situación final del tratamiento, resistencias y categoría de supervisión (99).

a. Clasificación a efectos de su declaración:

- *Caso sospechoso*: se satisface los criterios clínicos de la definición de caso.
- *Caso probable*: se satisface los criterios clínicos y los de laboratorio de caso probable.
- *Caso confirmado*: se satisface los criterios clínicos y de laboratorio de caso confirmado.

b. Clasificación según los antecedentes de tratamiento previo:

- *Caso inicial*: Paciente que nunca ha recibido tratamiento antituberculoso, o bien, lo ha recibido durante un periodo de tiempo inferior a un mes.
- *Caso tratado previamente*: Paciente que ha recibido tratamiento antituberculoso al menos durante un mes (se excluyen los tratamientos preventivos). Estos casos incluirían:
 - *Recidivas*: paciente previamente tratado de TB, con situación final de curación bacteriológica o tratamiento completado.
 - *Abandono recuperado*: paciente que, tras interrumpir el tratamiento durante dos o más meses, es recuperado para el tratamiento.
 - *Fracaso*: paciente que después de 5 meses sigue presentando o vuelve a presentar un C(+).
 - *Crónico*: paciente que sigue presentando o vuelve a presentar C (+) tras realizar un régimen de retratamiento supervisado.

Caso nuevo de TB: se considera como caso nuevo a la suma del tipo inicial más las recidivas. Son los casos que se tienen en cuenta para el cálculo de la incidencia.

c. Clasificación según la localización:

- *TB respiratoria*: afecta al parénquima pulmonar, árbol traqueo-bronquial y la laringe.
- *TB extrarrespiratoria*: la que afecta a cualquier otra localización no pulmonar incluyendo la TB pleural y la linfática intratorácica, siempre que no se produzca afectación del parénquima pulmonar.

En caso de afectación múltiple, la localización pulmonar será considerada siempre como fundamental y el resto como adicionales. Las diferentes localizaciones anatómicas se clasifican según los códigos CIE 9ª/CIE 10ª (92).

d. Clasificación según la situación final del tratamiento

- *Curación*: paciente que ha completado el tratamiento y además presenta confirmación bacteriológica de la negativización del esputo. Si el diagnóstico se hizo mediante cultivo, presenta cultivo negativo en una muestra tomada al final del tratamiento y, como mínimo, en otra muestra tomada en otra ocasión previa. Si el diagnóstico se basó sólo en baciloscopia, presenta baciloscopia negativa en una muestra tomada al final del tratamiento y, como mínimo, en otra muestra tomada en otra ocasión previa.
- *Tratamiento completo*: paciente que ha completado el tratamiento y no cumple criterios anteriores.
- *Muerte*: paciente que ha fallecido por TB o por otra causa (no TB) durante el curso del tratamiento. También se incluyen en esta categoría los casos fallecidos con TB, pero que nunca iniciaron el tratamiento o los que fueron diagnosticados post-mortem.
- *Abandono recuperado*: paciente que, tras interrumpir el tratamiento durante dos o más meses, es recuperado para el tratamiento.
- *Abandono/pérdida*: paciente que ha interrumpido el tratamiento durante dos o más meses, sin que se deba a una decisión facultativa; o bien, paciente con el que se dejó de tener contacto y transcurrieron por lo menos dos meses sin poder obtener información sobre el resultado del tratamiento, exceptuando los casos de traslado.
- *Fracaso*: paciente que después de cinco meses sigue presentando o vuelve a presentar un C (+).

- *Traslado*: paciente que se trasladado fuera de la comunidad autónoma y del que se desconoce la situación final del tratamiento.
- *Tratamiento en curso*: paciente que continúa a tratamiento en el momento del análisis de los datos.
- *No consta*: no se dispone información sobre la situación final del tratamiento.

e. Clasificación según la resistencia a fármacos antituberculosos:

- *Caso TB-R*: caso de TB causado por cepas de *M. tuberculosis* resistente a cualquiera de los fármacos antituberculosos de primera línea (H, R, pirazinamida (Z), S o etambutol (E)).
- *Caso TB-MDR*: caso de TB causado por cepas de *M. tuberculosis* resistente, al menos, a isoniazida y rifampicina.
- *Caso TB-XDR*: casos de TB que, además de ser multirresistentes, presentan resistencia a alguna fluoroquinolona (FQ), y a uno o más de los fármacos de segunda línea inyectables (amikacina, capreomicina o kanamicina) (FISL).

La OMS en el 2013 introdujo la definición de TB resistente a rifampicina (TB-RR) como la resistencia a la rifampicina, con o sin resistencia a otros medicamentos anti-TB. Incluye cualquier resistencia, ya sea monorresistencia, multirresistencia, polirresistencia o extensamente resistente, así mismo en el 2016 introdujo también definición de TB-preXDR, como la TB-MDR con resistencia adicional a FQ o FISL, nunca ambos (2, 109).

f. Clasificación por categoría de supervisión

Tratamiento directamente observado (TDO): es aquel donde se observa como el enfermo toma la medicación, garantizando que realice su ingesta.

Tratamiento estrechamente vigilado (TEV): es el tratamiento autoadministrado con supervisión semanal.

Tratamiento autoadministrado controlado (AC): es el tratamiento autoadministrado con control clínico mensual a mayores de las revisiones programadas y, medidas incentivadoras.

1.4 Factores de riesgo. Poblaciones vulnerables

Factores de riesgo de la infección tuberculosa latente

En nuestro entorno, salvo en los casos de punción accidental manipulando micobacterias, la transmisión de la TB se realiza prácticamente siempre por vía aérea. Para infectarse, en general, se requiere un contacto intenso y prolongado con enfermo de TBP infecciosa (20, 21, 51, 101). En el contagio influyen diversos factores, entre los que se debe destacar:

a) la capacidad infectante del enfermo, que está relacionada con la cantidad de bacilos presentes en el esputo, la intensidad y la frecuencia de la tos, y la existencia de cavitación en la Rx de tórax, y

b) el grado de proximidad y duración de la exposición. En este sentido, los convivientes con pacientes bacilíferos tienen un mayor riesgo de infectarse que las personas con relación esporádica o casual.

Factores de riesgo de la enfermedad tuberculosa

En los países de baja incidencia de TB, limitar el estudio de la ITBL a los grupos que tienen riesgo elevado de desarrollar enfermedad tuberculosa mejora el rendimiento de las pruebas diagnósticas y el balance beneficio-riesgo, por lo que es recomendado en las diferentes guías internacionales y nacionales (19, 21, 23, 27, 39, 101, 110-115).

Las personas infectadas por *M. tuberculosis* con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa pueden agruparse en dos categorías: individuos infectados recientemente (exposición) y pacientes con condiciones clínicas (comorbilidades) que aumentan el riesgo de progresión, principalmente aquellos con deficiencia del sistema inmunitario (101).

En el primer grupo se incluyen los contactos íntimos de pacientes tuberculosos contagiosos; conversores de la PT en los 2 años previos; inmigrantes de países con tasas altas de TB; niños < 5 años de edad, sobre todo en los primeros dos años de vida, y en menor grado adolescentes y adultos jóvenes y, residentes y trabajadores de lugares que congregan a pacientes de alto riesgo. En el segundo grupo están los individuos infectados por el VIH, pacientes tratados con antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF), tratamiento mantenido con corticoides u otros inmunodepresores, silicosis, diabetes mellitus y otras situaciones clínicas.

En la figura 22 se expone la clasificación propuesta por Vernon (108).

Figura 22. Factores de riesgo para el desarrollo de TB activa entre personas infectadas con *M. tuberculosis*

Factor de riesgo	Riesgo Relativo
Alto riesgo (se recomiendan pruebas y tratamiento para ITBL para todas las edades)	
SIDA (sin terapia contra el VIH)	110–170
VIH (sin terapia contra el VIH)	50–110
Trasplante (relacionado con la terapia inmunosupresora)	20–74
Silicosis	30
Insuficiencia renal crónica que requiere hemodiálisis	10–25
Carcinoma de cabeza y cuello	16
Infección reciente de tuberculosis (<2 años)	15
Rx de tórax patológica: enfermedad fibronodular del lóbulo superior típica de la infección de TB curada	6–19
Inhibidores de TNF- α	2–9
Riesgo moderado (se recomiendan pruebas y tratamiento para ITBL si la edad es <65 años)	
Tratamiento con glucocorticoides	5
Diabetes mellitus (todos los tipos)	2–4
Niños de 0-4 años	2–5
Aumento leve del riesgo (se recomiendan pruebas y tratamiento para ITBL si la edad es <50 años)	
Bajo peso (<90% del peso corporal ideal; equivalente a IMC_20)	2–3
Fumador de cigarrillos (1 paquete / día)	2–3
Rx de tórax patológica (granuloma)	2
Bajo riesgo (se recomiendan pruebas y tratamiento para ITBL si es < 35 años)	
Persona infectada, sin factor de riesgo conocido, Rx de tórax normal ("reactor de bajo riesgo")	1
Riesgo muy bajo (generalmente no se recomienda el tratamiento de la ITBL)	
Persona con <i>booster</i> positivo ("refuerzo"), ningún otro factor de riesgo conocido y Rx de tórax normal	0.5

Fuente: Vernon A. Treatment of latent tuberculosis infection. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013 Feb; 34(1):67-86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23460007>

Otros autores proponen desagregar el grupo de niños de 0-4 años, como de alto riesgo (> 10) para los menores de tres años de edad, mientras que de riesgo intermedio (> 3) a los de 3-4 años de edad (29, 30).

Poblaciones vulnerables

El control mundial de la TB se enfrenta a grandes desafíos en la actualidad. En general, aún son necesarios importantes esfuerzos para hacer que la atención de calidad sea accesible a todos, sin importar el género, la edad, el tipo de enfermedad, el entorno social y la capacidad de pago. Estos desafíos deben ser abordados por los PNT con atención adaptada a cada necesidad.

Además de la coinfección por *M. tuberculosis* y VIH especialmente en África, y de la TB-MDR/XDR en todas las regiones y que requieren una actividad de control más compleja y exigente, hay otros grupos de riesgo que precisan también atención especial como pasa en la UE/AEE, donde uno de los retos principales para la eliminación de la TB es la existencia de bolsas de enfermedad concentradas en grupos de población vulnerables, que incluyen a los inmigrantes de países con alta incidencia de TB, presos, personas con problemas de alcoholismo, consumidoras de drogas intravenosas y personas con problemas socio-económicos especialmente congregadas en los entornos urbanos (2, 12). Los grupos más vulnerables y en riesgo de exclusión son los que llevan la carga más importante de la enfermedad y acceden menos a los servicios sociosanitarios. Los niños también pertenecen a una población vulnerable clave que ha sufrido de un largo tiempo de abandono.

Se requiere una evaluación adicional con el fin de desarrollar e implementar estrategias efectivas para el control de la tuberculosis entre estos grupos, evitando la estigmatización de las poblaciones afectadas. Si no se abordan estas situaciones se corre el riesgo de que la TB se extienda a una población más amplia, ocurran más casos resistentes, con altos costes para los servicios sanitarios y para la comunidad. En última instancia, solo se puede alcanzar el objetivo de eliminación de la TB a largo plazo si la salud global y las desigualdades socioeconómicas se reducen drásticamente. Los países de baja incidencia, la mayoría de los cuales se encuentran entre las naciones más desarrolladas, deben contribuir a través de la asistencia internacional (116-120).

Infancia

A los niños con TB por lo general no se les da una alta prioridad en los PNT a pesar de aumentar su reconocimiento como grupo vulnerable e importante para el control de la enfermedad tuberculosa en la comunidad. Los niños todavía sufren de TB en la UE, y su diagnóstico, tratamiento y control plantean los mismos retos que en los países endémicos de TB. Por tanto, es esencial prevenir la transmisión y así lograr una generación libre de la infección tuberculosa. A medida que los países alcanzan baja incidencia de TB, la vacunación generalizada con BCG a los recién nacidos se abandona frente a la estrategia de la vacunación selectiva (79, 121-123).

TB urbana

La epidemiología de la TB dentro de la UE se caracteriza por una acumulación desproporcionada de la enfermedad en ciertas poblaciones vulnerables que a menudo se concentran en los entornos metropolitanos, lo que se traduce en una incidencia de TB urbana 3-5 veces mayor que en las zonas rurales. La prevención y el control de la TB entre estos grupos de riesgo se complican por retraso en el diagnóstico, la transmisión consiguiente y la mala adherencia al tratamiento. Los Servicios de salud deben adaptarse a las necesidades de los grupos de riesgo urbanos, ya que tienen un riesgo superior de tasas más altas de TB y de cepas resistentes a los fármacos (124, 125).

Las desigualdades sociales

La enfermedad y mortalidad por TB se acumula entre las áreas de mayor desventaja social y económica. Los Estados miembros presentan tanto una gran heterogeneidad en la incidencia de TB, como un nivel diverso de distribución de la riqueza entre los diferentes países. Comprender mejor los mecanismos subyacentes y conseguir la reducción de las desigualdades puede tener un efecto positivo sobre las tasas de TB en la UE (126, 127).

Control de la TB entre los inmigrantes

Los inmigrantes soportan una carga desproporcionada de enfermedades infecciosas, esto junto a las malas condiciones de vida y laborales hacen aumentar el riesgo de TB. La tendencia a la baja de TB en algunos países de la UE fue interrumpida por la reaparición de la TB entre las poblaciones vulnerables, incluidos los nacidos en el extranjero. Cerca de 20-25% de todos los casos de TB notificados en la UE pertenecen a este colectivo, con gran variabilidad entre países, alcanzando el 80% en los países nórdicos (75, 76). Las variaciones en los porcentajes de las notificaciones de TB entre los nacidos en el extranjero probablemente se explican por las diferencias y fluctuaciones en su número y perfil, así como por las variaciones en el control de la TB, la salud y las políticas sociales en los países receptores. Para optimizar la atención y la prevención de la TB en este colectivo, se debe crear un marco donde se identifiquen las posibles intervenciones de atención y prevención de la TB antes, durante y después de la migración. El acceso universal a la atención de alta calidad a lo largo de toda la ruta de migración es fundamental (128-131).

Atención a la TB transfronteriza

Es necesario hacer frente a todas las cuestiones relevantes para los enfermos de TB que se están moviendo a través de fronteras dentro de la UE y de los solicitantes de asilo con riesgo de expulsión después del diagnóstico de TB. Es esencial garantizar la continuidad del tratamiento de la TB para estas personas (13).

Consumidores de drogas intravenosas

El consumo de drogas se asocia con una mayor incidencia de TB y es la principal causa de muerte entre los consumidores de drogas inyectables que viven con el VIH. Los consumidores de drogas pertenecen a un grupo especialmente de difícil alcance para los servicios sanitarios y para el que existen importantes desafíos para un diagnóstico precoz, las intervenciones de prevención adecuadas y el cumplimiento del tratamiento. Se debe trabajar para garantizar que los usuarios de drogas tengan acceso a los mismos estándares de prevención, tratamiento y atención (132).

Tuberculosis en las poblaciones que abusan del alcohol

El abuso de alcohol es un problema importante de salud pública y especialmente visible entre los pacientes con TB en varios países de la UE. El abuso de alcohol es a menudo un obstáculo importante para mejorar los resultados del tratamiento ya que el alcoholismo se asocia fuertemente con mala adherencia al tratamiento. La mejora de los resultados del tratamiento en este grupo es una importante estrategia de control con potencial impacto en la epidemia global de TB (133).

TB en las cárceles

La prevalencia de la TB en las cárceles es hasta 100 veces mayor que entre la población no reclusa. La congregación de individuos con factores de riesgo en espacios cerrados justifica esta situación. Sin embargo, la TB no es una consecuencia inevitable del encarcelamiento, y puede ser controlada (134).

1.5 Bases diagnósticas

1.5.1 Diagnóstico de la infección tuberculosa latente

El diagnóstico de la ITBL es posible realizarlo mediante la PT o bien a través de las denominadas técnicas de IGRA, siendo el QuantiFERON[®]-TB Gold In-Tube (QFT-G-IT) la más usada. Los IGRA permiten evitar algunos inconvenientes de la PT, especialmente la reacción cruzada con la vacuna BCG. No obstante, también presentan algunos problemas, como son los derivados del coste de la técnica, así como el ser un método de laboratorio que precisa una infraestructura y experiencia adecuadas (135-144).

La PT continúa siendo una herramienta útil y método de elección para el diagnóstico de infección a pesar de sus limitaciones como, su baja sensibilidad en las personas inmunodeprimidas que provoca resultados falsos negativos, las dificultades para su abordaje en niños de corta edad, los errores en su administración, la subjetividad en la interpretación de los resultados, la necesidad de una segunda visita para la lectura de la prueba y su ausencia de privacidad (21, 37, 51, 115).

Para intentar superar estos problemas, se han desarrollado en los últimos 15 años, diferentes técnicas de laboratorio basadas en la detección del interferón gamma en sangre, una citocina fundamental en el control de la infección tuberculosa, que se libera como respuesta a la estimulación *in vitro* de las células T sensibilizadas con antígenos específicos de *M. tuberculosis*. Los antígenos de la región genética RD1: *early secretory antigen target 6* (ESAT-6) y *culture filtrate protein-10* (CFP-10), y el antígeno de la región genética RD11: RV2654, están presentes en el complejo *M. tuberculosis* pero ausentes tanto en la vacuna BCG como en la mayoría de las restantes micobacterias (excepto en *M.kansasii*, *M.marinum* y *M.szulgai*). Existen dos técnicas disponibles: el QFT, que utiliza técnicas de ELISA, y la prueba T-SPOT.TB, basada en la técnica ELISPOT. Ambas pruebas presentan ventajas operacionales respecto a la tuberculina y son significativamente más específicas en la población vacunada. En los niños se ha constatado que permiten identificar un exceso de PT positivas atribuibles a infecciones por especies de micobacterias distintas a *M. tuberculosis* (33, 122, 141). La concordancia entre ambas es muy elevada, si bien parece que el T-SPOT.TB[®] es algo más sensible, pero técnicamente más compleja (143). Otras ventajas adicionales de las técnicas IGRA son que pueden repetirse inmediatamente sin el riesgo de estimulación de la inmunidad, con lo que se evita el efecto *booster*; incorporan controles para detectar anergia y excluir, así, a los falsos negativos; se elimina la visita de lectura; se evita la pérdida de individuos que no acuden a ella; son fáciles de estandarizar y aplicar en el laboratorio, y al realizarse en el laboratorio, se respeta la intimidad del individuo.

En la figura 23 se establece una comparativa entre ambas técnicas propuesta por Mengual Gil y col. (122).

Figura 23. Comparación entre PT e IGRA

	PT	IGRA
Antígenos incluidos	Múltiples	2-3
Técnica de administración	Intradérmica	Extracción de sangre
Visitas requeridas	2	1
Reacción cruzada (BCG - MNT)	Sí	No ^a
Distinción entre infección latente y enfermedad activa	No	No
Efecto <i>booster</i>	Sí	No ^b
Coste	Bajo	Elevado
Realización en atención primaria	Sí	No
Personal especializado en la interpretación	Sí	Sí
Especificidad estimada en no vacunados con BCG	95% - 100%	90% - 95%
Especificidad estimada en vacunados con BCG	49% - 65%	89% - 100%
Sensibilidad estimada (TB confirmada)	75% - 85%	80% - 85%

^a Posible reacción cruzada con *M. kansasii*, *M. marinum* y *M. szulgai*.

^b Existen datos que sugieren que la tuberculina, sobre todo en personas con IGRA negativo, puede aumentar el resultado de la prueba IGRA si se administra en los tres días previos a la realización del IGRA.

Fuente: Mengual Gil y col. Cribado de la tuberculosis. Rev Pediatr Aten Primaria 2016; 18 (69): 65-79. Disponible en: http://previnfad.aepap.org/sites/default/files/2017-04/previnfad_tbc.pdf

Sin embargo, aún se necesitan más estudios en los distintos grupos de riesgo para determinar su nivel de eficiencia (101).

La existencia de un “período ventana” de conversión tanto en la PT como en QFT, debe tomarse en consideración cuando la primera prueba sea negativa (144).

La positividad de la PT o del IGRA confiere un mayor riesgo de enfermedad, y los valores predictivos de las dos pruebas son equivalentes. Ninguna de las pruebas diferencia la TB activa y latente en adultos o niños. Sin embargo, como estas pruebas identifican a las personas con un mayor riesgo de progresión de la enfermedad, ambas se pueden usar para guiar la toma de decisiones clínicas sobre el tratamiento para la ITBL. Como norma, no debería realizarse la PT ni IGRA si no se va a derivar una actuación posterior (141-147).

Las directrices internacionales recomiendan que tanto la PT como el IGRA se utilicen para diagnosticar la infección latente, dependiendo de la disponibilidad local y ciertos factores del paciente. La PT sigue siendo la prueba más utilizada debido a su bajo costo y relativa facilidad de uso. También puede ser preferido para niños muy pequeños y en cribados de trabajadores sanitarios. Los IGRA pueden preferirse en algunos contextos, como en el caso de las personas vacunadas con BCG, entre las que pueden producirse resultados falsos positivos. Sin embargo, las respuestas inmunes inducidas por la vacuna BCG al nacer disminuyen con bastante rapidez y es poco probable que ocurra una reacción cutánea falsamente positiva (> 10 mm) en más de 2 a 5 años después de la vacunación. Por lo tanto, la PT generalmente se considera adecuado para niños mayores y adultos, incluso si fueron vacunados en la infancia.

Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomiendan el uso indistinto de la PT o de QFT para el diagnóstico de la infección tuberculosa, mientras que las demás sociedades aconsejan el empleo de la nueva tecnología en combinación con la tuberculina (144-146, 101, 112-114, 147). El consenso para España de Santín M. y col. [Grupo de expertos del Grupo de Estudio de Micobacterias (GEIM), la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la Sociedad Española de Enfermedades Respiratorias y Cirugía torácica (SEPAR)] se presentan en la figura 24 (147).

Figura 24. Recomendaciones para PT e IGRA en diferentes situaciones clínicas

	Recomendación	Fuerza	Calidad
IGRA para el EC pacientes con TB	Iniciar el EC mediante la PT pero, en los contactos que hayan recibido la vacuna BCG, los resultados PT (+) se deberán confirmar con un IGRA efectuado en la fecha de la lectura.	Débil	Baja a muy baja
IGRA en los sanitarios	Para el cribado inicial y periódico de los trabajadores sanitarios, se sugiere usar la PT, pero si esta es positiva se pueden confirmar con un IGRA efectuado en la fecha de la lectura. Si el resultado de la PT es positivo y el del IGRA continúa siendo negativo, se sugiere efectuar un cribado periódico mediante IGRA, siempre y cuando no haya sospecha de enfermedad activa ni evidencia de inmunosupresión.	Débil	Moderada(IGRA) Muy baja (PT)
IGRA para el diagnóstico de TB activa en niños < 5 años	En niños < 5 años en los que se sospeche una TB activa, se sugiere emplear ambas pruebas, PT e IGRA, para complementar los estudios microbiológicos y radiológicos del diagnóstico de la TB activa.	Débil	Muy baja
IGRA para el EC en niños	En niños ≥ 5 años, el grupo de expertos sugiere iniciar el EC con la PT pero, en el caso de que hayan recibido la vacuna BCG, los resultados PT (+) se deberá confirmar mediante una prueba IGRA efectuada en la fecha de la lectura de la PT.	Débil	Muy baja
	En niños < 5 años, el grupo de expertos sugiere usar ambas pruebas, PT e IGRA, independientemente de si el menor ha recibido la vacuna BCG.		
IGRA en personas infectadas por VIH	Se sugiere usar ambas pruebas, PT e IGRA, para el cribado de la infección TB de personas infectadas por el VIH. En personas infectadas por el VIH y con un recuento de CD4 < 200 / ml, se recomienda emplear únicamente una prueba IGRA.	Débil	Baja a muy baja
IGRA en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas (antes de iniciar un tratamiento biológico)	Se sugiere emplear ambas pruebas, PT e IGRA, para el cribado de la infección TB en pacientes con una enfermedad inflamatoria crónica antes del inicio de un tratamiento biológico.	Débil	Baja a muy baja
IGRA en pacientes que requieren un trasplante (TOS y TCMH alogénico)	Se sugiere usar las pruebas PT e IGRA para el cribado de la infección TB en pacientes que se deban someter a un trasplante de órgano sólido o un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.	Débil	Muy baja
IGRA en la TB activa	En caso de que exista una sospecha bien fundamentada de enfermedad activa, se efectuará una prueba IGRA como prueba de la infección TB para respaldar el diagnóstico.	Alta	Baja

TCMH: trasplante de células madre hematopoyéticas; TOS: trasplante de órgano sólido

Fuente: Santin M y col. Executive Summary of the Guidelines for the Use of interferon-gamma Release Assays in the Diagnosis of Tuberculosis Infection.. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016; 34(5):304-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/26926262/>

1.5.2 Diagnóstico de la enfermedad tuberculosa

La base del diagnóstico de la TB sigue recayendo en la sospecha clínica, en la radiología y en las pruebas microbiológicas. La clínica y la radiología de la TB con resistencia a fármacos es indistinguible de la TB sensible, por lo tanto, el diagnóstico de la TB debe ser siempre microbiológico y/o molecular (19, 20, 21, 26, 30, 47, 115, 148, 149).

Manifestaciones clínicas

TB pulmonar

La TB pulmonar tiene manifestaciones clínicas inespecíficas, e incluso puede detectarse en personas asintomáticas en el curso de estudios de contactos u otras exploraciones. Lo habitual es que el paciente presente síntomas de varias semanas de duración consistentes en tos, expectoración, en ocasiones hemoptoica, dolor torácico y sintomatología general (febrícula o fiebre, sudoración, astenia, anorexia y pérdida de peso). La exploración torácica puede ser anodina, o bien pueden auscultarse ruidos o estertores localizados o asimetrías en los ruidos respiratorios.

Es primordial sospechar la enfermedad, y en todo paciente con síntomas respiratorios y/o síntomas generales de más de 2–3 semanas de duración iniciar los procedimientos diagnósticos, así como en todo paciente con hemoptisis, con independencia de la duración. Es preciso un alto índice de sospecha en pacientes con sintomatología sugerente con el fin de realizar un diagnóstico lo más temprano posible e instaurar el tratamiento adecuado (20, 21).

TB extrapulmonar

M. tuberculosis es un patógeno que asienta preferentemente en lugares del pulmón bien oxigenados. Sin embargo, por vía hematógena, puede implantarse en cualquier otro lugar del organismo y allí multiplicarse para dar lugar a distintas manifestaciones clínicas que dependerán del lugar de afección. Del mismo modo que en la TB pulmonar, la TB extrapulmonar puede verse acompañada de sintomatología sistémica, aunque se observa con menor frecuencia. La pérdida de peso es más habitual en la TB diseminada y en la localización gastrointestinal. No es frecuente encontrar leucocitosis ni alteraciones bioquímicas (115). La TB, en cualquiera de sus localizaciones, debe considerarse siempre en el diagnóstico diferencial de fiebre de origen desconocido. Los pacientes

coinfectados por el VIH o con otro tipo de inmunodepresión, las mujeres y las personas de razas no caucásicas tienen mayor predisposición a manifestar formas extratorácicas de TB.

Una vez realizado el diagnóstico de TB extrapulmonar, se debe investigar siempre la asociación con TB pulmonar, ya que pueden coexistir y, aunque la base del tratamiento sea la misma, el diagnóstico de TB pulmonar implica contagiosidad que obliga a la realización de estudios de contactos (51, 115).

La inmunodepresión, como en la infección por el VIH, puede modificar la localización, la presentación clínica y radiológica, así como la gravedad y evolución de la TB, siendo más frecuentes las manifestaciones atípicas pulmonares y las formas extrapulmonares y diseminadas que en las personas inmunocompetentes. La fiebre es un síntoma prácticamente constante y es muy frecuente la afectación ganglionar en diversas zonas. Además en coinfectados por el VIH, debe considerarse la posibilidad de formas clínicas explosivas debidas al síndrome de reconstitución inmune, principalmente cuando se inicia el tratamiento antirretroviral en los primeros dos meses del tratamiento antituberculoso (115).

Radiología y técnicas de imagen

TB pulmonar y torácica

En pacientes inmunocompetentes, los hallazgos radiológicos habituales en el niño, adolescente y adulto joven suelen ser los propios de la TB primaria, mientras que en adultos y ancianos son los de la TB postprimaria. En los pacientes inmunodeprimidos, como sucede en la infección por el VIH, los hallazgos varían en función del grado de depresión: en pacientes con cifras normales de CD4⁺ son similares a los descritos para el individuo inmunocompetente, pero cuando la depresión inmune es intensa, la radiografía puede incluso ser normal. La tomografía computarizada (TC) puede ser útil en niños y en algunas situaciones dudosas (26, 28, 44, 48).

TB extrapulmonar

La dificultad para la obtención de confirmación microbiológica de la TB de localización extrapulmonar hace que con frecuencia el diagnóstico deba basarse en otras pruebas. La radiología y otras técnicas de imagen pueden ayudar a la aproximación diagnóstica de la TB extratorácica. Por otra parte, la TC y/o la resonancia magnética (RM) también pueden ser útiles para localizar las zonas afectadas accesibles a una punción diagnóstica.

Recomendaciones respecto a las técnicas de imagen

En el diagnóstico de sospecha de la TB pulmonar debe utilizarse la Rx de tórax. En pacientes inmunocompetentes, si bien no lo descarta totalmente, una Rx tórax normal va en contra del diagnóstico de TB. Suele presentar manifestaciones muy sugerentes de TB, aunque en ocasiones son atípicas, por lo que la TB ha de estar en el diagnóstico diferencial de alteraciones radiológicas no explicadas (115). Las pruebas radiológicas más complejas, son de gran utilidad en las formas de TB extrapulmonar. En la TB pulmonar se han de reservar para los casos en los que haya sospecha clínica y los resultados de la Rx simple y la microbiología no lleven a un diagnóstico.

Diagnóstico microbiológico

El diagnóstico clínico de la TB se basa en signos y síntomas característicos. Sin embargo, el diagnóstico diferencial puede ser a veces difícil. Este hecho, junto con las implicaciones epidemiológicas y de salud pública del diagnóstico de TB, hace necesario el empleo de los medios necesarios para obtener la confirmación microbiológica, que constituye el diagnóstico de certeza.

En el diagnóstico de la TB pulmonar deben estudiarse al menos tres muestras seriadas de secreciones respiratorias de buena calidad y obtenidas en días distintos (115). En la TB extrapulmonar también se obtendrán muestras seriadas si no ha de hacerse de forma invasiva. Cuando sea necesario utilizar métodos invasivos, deberá valorarse la obtención de más de una muestra si el grado de sospecha clínica es elevado. Asimismo, es importante asegurar que el método de obtención de la muestra permita la realización del cultivo.

En todos los pacientes con sospecha de TB deben estudiarse muestras mediante tinción ácido-alcohol resistente (Ziehl-Neelsen, Auramina) y cultivo. En los cultivos deberán emplearse siempre medios líquidos automatizados, siendo recomendable añadir también un medio sólido. Las técnicas de amplificación genética son coadyuvantes de la baciloscopia y del aislamiento por cultivo y deben utilizarse en casos con sospecha de TB moderada o alta para evitar resultados falsos positivos.

La detección genética de las mutaciones más conocidas de resistencia a H (codón 315 del gen *katG*) y a R (zona RRDR del gen *rpoB*) es altamente específica de resistencia. Se recomienda su utilización en situaciones clínicas y epidemiológicas concretas (115).

Deberá realizarse antibiograma a fármacos de primera línea a todos los aislamientos iniciales de *M. tuberculosis*. Los antibiogramas deberán ser realizados por laboratorios con experiencia en estos y las resistencias detectadas deberán ser confirmadas. Ante la aparición de resistencias a H y R (multirresistencia) deberá realizarse un estudio de sensibilidad a fármacos de segunda línea.

Otros métodos de diagnóstico

Histología. En la enfermedad tuberculosa es posible observar lesiones características que pueden ser útiles en el diagnóstico cuando se dispone de biopsias o piezas quirúrgicas. La lesión típica de TB en los tejidos es la inflamación granulomatosa con necrosis central. Se considera un hallazgo de elevada especificidad y justifica iniciar tratamiento antituberculoso. La observación de bacilos ácido-alcohol resistentes en el centro necrótico confirma el diagnóstico, pero únicamente se observan bacterias en alrededor del 10% de los casos con granulomatosis necrótica. Por ello, es necesario realizar un cultivo de las piezas histológicas, la sensibilidad oscilaría entre el 30–65% según las condiciones metodológicas (115).

La determinación de ADA (adenosina desaminasa) se ha utilizado ampliamente en la TB pleural, por ser una de las causas más frecuentes de derrame pleural, y en menor grado en las formas meníngeas. La experiencia en localizaciones peritoneal, articular y pericárdica es mucho menor. La sensibilidad en general es elevada, entre el 75%–98%, y es la prueba más sensible en todas las formas de TB en serosas. La especificidad está en relación directa a la incidencia de TB, por lo que en áreas de baja incidencia disminuirá al aumentar la proporción relativa de causas de falsos positivos y tendrá valor de exclusión en los negativos. Su máxima rentabilidad, más del 90% de los diagnósticos, se consigue cuando se combina con parámetros bioquímicos favorables (porcentaje de linfocitos superior al 50%, proteínas y LDH elevadas y glucosa inferior a 25mg/dl), PT / IGRA positivo y/o amplificación genética positiva. En esta situación podría evitar la realización de biopsia pleural confirmatoria (115).

El futuro más inmediato

Para poner fin de la epidemia de TB se necesitan nuevos métodos de diagnóstico, medicamentos, vacunas y una prestación innovadora (1). Los nuevos métodos diagnósticos pasan por las técnicas microbiológicas moleculares rápidas, que a diferencia del cultivo, permiten disponer de resultados en 24-48 horas, al tiempo que detectan por técnicas de amplificación genética mutaciones en los genes que codifican la resistencia a fármacos anti-TB (6, 8, 19, 46, 47, 79, 149, 150).

Entre estas técnicas moleculares es necesario resaltar el Xpert MTB/RIF (Cepheid) que puede detectar resistencia a R en un plazo de 2 horas, con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 98%. Además, es mucho más sensible que la baciloscopia (es positivo hasta en el 70-90% de los casos con baciloscopia negativa y C (+)), por lo que también supone un avance importante en la detección precoz. Y también el GenotypeMDRplus (Hain) o ensayo de prueba en línea (Line Probe Assay), que puede detectar simultáneamente mutaciones en los genes que codifican resistencia a H (katG e inhA) y rifampicina (rpoB) en un plazo de 6- 24 horas. Ambas técnicas moleculares pueden realizarse en muestra directa, sin que sea necesario esperar al crecimiento en el cultivo (150).

Por otra parte, la versión del ensayo de prueba en línea denominada GenotypeMDRsl (Hain) versión dos, permite detectar resistencia a las FQ (presencia de mutaciones en genes gyrA y gyrB) y a los FISL (identifica mutaciones en los genes rrs y el promotor eis). La especificidad de este método es superior al 98%, tanto para las FQ, como para las de los FISL, por lo que se recomienda que esta información sea seguida en el diseño del esquema de tratamiento (150).

1.6 Infección /enfermedad tuberculosa: tratamiento

1.6.1 Tratamiento de la infección tuberculosa latente

El estudio de la posible infección debe hacerse con vistas a la posibilidad de iniciar tratamiento en los casos en que mejor se ha demostrado su efectividad (101). El TITL se iniciará una vez descartada la enfermedad y si por la situación clínica se han indicado cultivos es necesario esperar hasta que sean considerados negativos (51, 147).

Opciones terapéuticas

Las opciones terapéuticas para la ITBL recomendadas por la OMS en el año 2015 son:

- isoniazida durante 6 meses (6H)
- isoniazida durante 9 meses (9H)
- isoniazida más rifapentina semanales durante 12 semanas
- isoniazida más rifampicina durante 3 o 4 meses (3/4 HR)
- rifampicina sola durante 3 o 4 meses (3/4 R)

El TITL más estudiado y con eficacia demostrada es con H, cuya protección óptima se obtiene administrándola durante 9 meses. La OMS recomienda que es preferible el tratamiento 6H al de 9H, tanto por los recursos necesarios como por su viabilidad y aceptación por los pacientes. Apoyándose en estos datos, se consideró que tanto la H durante 6 o 9 meses son opciones terapéuticas equivalentes. En la coinfección por VIH, la recomendación habitual es prolongarla de 6 a 9 meses.

En general, las pautas más cortas son las mejor aceptadas tanto por los pacientes como por los clínicos.

En cuanto a la supervisión del tratamiento, los esquemas con H (6/9 meses) o bien la pauta corta HR (3 o 4 meses) pueden ser autoadministrados, sin embargo el tratamiento con rifapentina más H semanales durante 12 semanas, debería administrarse bajo TDO. La rifapentina tiene, además, como inconvenientes su alto costo actual además del hecho de que no esté registrada en muchos países, limitando su disponibilidad (101, 151).

Efectos adversos

- Aunque la mayoría de las reacciones adversas a los fármacos son menores y raras, se debe prestar la máxima atención a la prevención de la hepatotoxicidad inducida por los fármacos, por lo que es recomendable hacer controles clínicos periódicos de las personas que estén recibiendo TITL, mediante consultas mensuales con los profesionales sanitarios hasta su finalización, observando la aparición de efectos secundarios de la medicación.

No hay pruebas suficientes para respaldar la determinación de pruebas analíticas hepáticas al inicio del tratamiento. No obstante, estas se recomiendan en pacientes con los siguientes factores de riesgo: antecedentes de hepatopatía, consumo habitual de alcohol, hepatopatía crónica, infección por el VIH, edad superior a 35 años, y embarazo o puerperio (en los 3 meses siguientes al parto). Las pruebas de laboratorio deben repetirse periódicamente en quienes presenten resultados iniciales anormales (101). En el PGPCTB se recomienda realizarlos antes del inicio del tratamiento y al mes, valorando repetirlos al finalizarlo y siempre que haya síntomas (51).

Desde el punto de vista de la seguridad, los tratamientos cortos con H más R o rifapentina produjeron menos casos de hepatotoxicidad en relación al tratamiento con 6/9H. También se observó que el riesgo de hepatotoxicidad es considerablemente bajo en los niños en comparación con los adultos (152).

- En cuanto a los tratamientos que contienen R o rifapentina deberían prescribirse con precaución a las personas infectadas por el VIH que estén en tratamiento con antirretrovíricos, debido a las potenciales interacciones farmacológicas (153).
- La OMS determinó que los datos disponibles no mostraron una asociación significativa entre la resistencia a los fármacos antituberculosos y el uso de H y R para tratar la ITBL. No obstante, dada la baja calidad de los datos con respecto a los tratamientos con rifampicina, es por lo que recomienda establecer sistemas de vigilancia de la farmacoresistencia en los PNT de los países en los que se pongan en marcha la atención a la ITBL o donde ya esté implantado (101).

Tratamiento preventivo para los contactos de casos TB-MR

Las limitaciones de la calidad de los datos impiden que se puedan hacer recomendaciones sobre el tratamiento preventivo de la TB-MR como medida de salud pública, tanto de adultos como de niños.

La OMS recomienda una observación clínica estricta durante un mínimo de 2 años para detectar la aparición de TB activa, con visitas periódicas (101). La SEPAR y el PGPCTB recomiendan el seguimiento estricto de estos contactos durante dos años y con Rx de tórax periódicas cada seis meses (51, 147). En aquellos casos individuales en los que se considere la posibilidad de administrar tratamiento preventivo tras un balance de riesgos / beneficios, el programa debe velar por que existan los recursos necesarios para proporcionar todos los medicamentos necesarios y pruebas de farmacosenibilidad con garantías de calidad, así como para monitorear de cerca los efectos nocivos, la enfermedad intercurrente y la resistencia adquirida.

Gestión de los programas

- Puede ser una intervención costoefectiva en grupos de población con una alta prevalencia de ITBL o alto riesgo de progresión a la TB activa, como los inmigrantes procedentes de países con alta endemia tuberculosa, los contactos de casos con TB activa o las personas infectadas por el VIH. Sin embargo, la gran heterogeneidad de las evaluaciones en la literatura científica, impide una valoración integral de la costoefectividad de las intervenciones de atención de la ITBL, estratificada por grupos de población y tipos de intervención (101, 143).
- La consecución de un tratamiento correcto en los casos donde fue indicado, resulta determinante para el beneficio clínico para el individuo y del éxito del programa. Es importante que se introduzcan intervenciones que respondan a las necesidades específicas de los grupos de riesgo, que sean flexibles y adaptadas al contexto local y a las necesidades de la población, a fin de garantizar que el inicio, el desarrollo y la finalización del TITL.
- Las consideraciones éticas deben estar también presentes porque en primer lugar, la ITBL es asintomática por definición, y esto altera las obligaciones éticas que se imponen en el caso de la TB activa. En segundo lugar, la incertidumbre con respecto a la evaluación exacta del riesgo individual de contraer TB activa supone un obstáculo a la comunicación con la persona infectada y, en tercer lugar, la ITBL afecta en mayor proporción a personas y grupos que ya son vulnerables desde el punto de vista social y clínico (79, 101, 154).

1.6.2 Tratamiento de la enfermedad tuberculosa

El tratamiento actual de la TB sigue siendo el mismo esquema de 6 meses utilizado desde hace décadas. Los intentos por acortar este tratamiento han fracasado hasta la actualidad. En los últimos años se han descrito nuevos fármacos que podrían contribuir al tratamiento de la TB en un futuro cercano, y que ya se utilizan en la TB-MDR. (4, 112, 115, 149, 150). En cualquier caso, siempre es aconsejable que sea un experto el que diseñe un esquema de tratamiento para estos pacientes. Con tal finalidad se recomienda la organización de grupos de expertos promovidos por las autoridades sanitarias y/o las sociedades científicas, como es el caso de Galicia desde 2001 (155, 156).

Todo tratamiento debe cumplir dos bases bacteriológicas: asociar fármacos para evitar la selección de resistencias y prolongar el tratamiento el tiempo suficiente que asegure la curación y evite las recaídas, por lo que se recomienda asociar al menos 4 fármacos no utilizados previamente, o en los que haya certeza de que *M. tuberculosis* es sensible a los mismos. De ellos, al menos dos deben ser fármacos “esenciales”, que son los que eliminan la mayor parte de la población bacilar y pueden curar al enfermo, y de ellos al menos uno debe tener buena actividad bactericida (capacidad de eliminar a los bacilos en fase de multiplicación rápida, que están en las lesiones cavitadas y que son los que producen la transmisión), y al menos otro debe tener buena capacidad esterilizante (capacidad de eliminar los bacilos en fases semilatables productores de las recaídas). En cuanto a los dos fármacos “acompañantes” se usan para proteger a los fármacos “esenciales” de la selección de resistencias. La primera prioridad siempre será tratar correctamente los casos con TB sensible para evitar la aparición de resistencias (20, 149, 157-159).

A pesar de que las resistencias en TB complican el tratamiento y las posibilidades de éxito, con unas reglas básicas de manejo se pueden conseguir tasas aceptables de curación en la gran mayoría de los enfermos (figuras 25 y 26).

Para ayudar en la selección de los cuatro fármacos que deben formar parte de todo tratamiento de la TB en su fase inicial, Caminero y col. recomiendan clasificarlos en 5 grupos diferentes, empezando por el grupo 1, que serían los que tienen la mayor actividad, y siguiendo con los grupos en orden decreciente de eficacia y tolerancia (150). Se debe poder completar la máxima de al menos cuatro fármacos nuevos o con muy probable sensibilidad, que incluyan al menos un fármaco bactericida y otro esterilizante.

a. Clasificación de los fármacos con actividad frente a *M. tuberculosis*

- El **grupo 1** son los *fármacos orales de primera línea*, utilizados en los enfermos que padecen TB sensible. Son los más eficaces, mejor tolerados y más baratos. Diferenciamos los “esenciales” por su capacidad bactericida (H y R) o esterilizante (R y Z), de los denominados “acompañantes” (E).
- El **grupo 2** lo forman las *FQ* (moxifloxacino (Mfx) o altas dosis de levofloxacino (Lfx)), que son también fármacos “esenciales” con actividad bactericida y esterilizante y escasa toxicidad. Además, si pueden ser utilizadas marcan claramente el pronóstico en el tratamiento de la TB-MDR. Por su posible resistencia cruzada entre ambas, debe utilizarse solo uno de ellas y además su diana genética es la misma (160).
- El **grupo 3** lo forman los *fármacos inyectables de segunda línea*, también “esenciales” por su capacidad bactericida, pero con escasa o nula capacidad esterilizante y mucho más tóxicos que las FQ. Presentan toxicidad acumulativa y, la necesidad de administrarlos inyectados limitan mucho su uso (160). La S tiene una elevada tasa de resistencia asociada a H, pero puede considerarse si se demuestra su sensibilidad en el antibiograma y no ha sido utilizada previamente en el enfermo.
- **Grupo 4:** Grupo mixto de fármacos esenciales con poca evidencia y fármacos acompañantes menos eficaces: Fármacos “esenciales” son el *linezolid*, *bedaquilina* y *delamanid*, y fármacos “acompañantes” *la etionamida/protionamida*, *clofazimina* y *cicloserina/terizidona*. (La etionamida y protionamida al igual que pasa con la cicloserina y terizidona son intercambiables porque tienen el mismo mecanismo de acción y los mismos efectos secundarios). Por tanto, se dispondría de seis fármacos diferentes, que podrían darse conjuntamente pues su diana de ataque a *M. tuberculosis* es diferente. Se pueden utilizar todos los posibles si son necesarios, siempre hasta completar 4 nuevos.
Tanto el linezolid (161, 162) como la bedaquilina (163, 164) y el delamanid (165, 166) están destinados a ocupar un papel relevante en el tratamiento de la TB-MDR/ XDR en un futuro muy cercano, y podrían tenerlo en el desarrollo de un esquema de tratamiento para la TB sensible.
- **Grupo 5:** Otros fármacos con menor experiencia clínica, o menos eficaces y más tóxicos: Carbapenemes (meropenem/imipenem) + amoxicilina/clavulánico, PAS, tioacetazona. Se utilizarán en caso necesario.

b. Tratamiento de la tuberculosis según el patrón de resistencias

En función de las posibles resistencias y la dificultad de tratamiento se podría clasificar de la siguiente manera:

1. TB inicial con sensibilidad a todos los fármacos antituberculosos

El régimen de tratamiento ideal, cuando el nivel de resistencias primarias a H mayor del 4%, para los casos nuevos de TB en los que se presume sensibilidad a todos los fármacos, sería HRZE durante dos meses y HR durante cuatro meses más (2HRZE/4HR) (115, 149, 150).

Se considera que un régimen terapéutico reúne condiciones para ser utilizado cuando cura a más del 95% de los pacientes y ocasiona menos del 5% de intolerancias graves que obliguen a su modificación. El mejor tratamiento será el formado por fármacos que tengan un alto poder bactericida y esterilizante, con bajo número de recidivas, buena aceptación y tolerancia, pocos efectos secundarios, administrados simultáneamente y en preparados que contengan todos los fármacos combinados, para evitar monoterapias. Esto facilitará el cumplimiento y evitará los fracasos y la aparición de resistencias. Se administrará bajo supervisión en los pacientes con mala adherencia. Además, antes de instaurar el tratamiento se debe realizar una anamnesis completa de los fármacos que recibe el paciente y evaluar sus interacciones con el tratamiento.

El esquema terapéutico recomendado es el mismo durante el embarazo, la lactancia, en los niños (ajustando la dosis a su peso), en la hepatopatía e insuficiencia renal crónicas no severas y en las formas extrapulmonares, con la excepción de los casos de meningitis, en que se alargará la segunda fase hasta 12 meses, y de la TB raquídea con afectación neurológica y en la silicosis, hasta cumplir un total de 9 meses. Se recomienda la administración de corticosteroides en la meningitis y en la pericarditis u otras localizaciones con componente inflamatorio importante (150, 156).

Se recomienda que en pacientes infectados por el VIH que deben recibir tratamiento antirretroviral, se realice el tratamiento de la TB con el esquema estándar HREZ, siempre que se administren dos análogos de nucleósido en combinación con efavirenz, nevirapina o enfuvirtida. En caso de no poder utilizarse estas combinaciones, puede sustituirse R por rifabutina, que debidamente ajustada, puede coadministrarse con todos los inhibidores de la proteasa.

La toxicidad hepática es uno de los efectos adversos más importantes del tratamiento estándar, ya que este incluye tres fármacos hepatotóxicos (H, R, Z).

2. TB resistente a isoniazida (mono o polirresistencia), pero sensible a la rifampicina

Esta situación se da con relativa frecuencia. En estos casos, Caminero y col. proponen tres esquemas de tratamiento para valorar y que se presentan en la figura 25.

El esquema que figura como tercera lugar, con 2RZE/10RE, se ha utilizado con éxito en los tratamientos estándar en los que se ha tenido que retirar H por intolerancia y se mantiene como recomendación vigente de SEPAR (115, 150) y también del PGPCTB.

Figura 25. Esquemas básicos recomendados para los pacientes con TB sensible y mono-polirresistencia

Casos TB iniciales con sensibilidad a todos los fármacos ^{a,b,c}
2 HRZE / 4 HR
Casos TB con resistencia a H (mono o polirresistencia), pero con sensibilidad a R ^{d,e}
9 HRZE, o 2 FQ-REZ / 7 FQ-RE, o 2 RZE / 10 RE
Casos con resistencia a R (mono o polirresistencia), pero con sensibilidad a H, o si no se conoce la sensibilidad a H
Mismo tratamiento que la TB-MDR, que se aborda en la tabla 5, añadiendo H al régimen, pero sin contarla entre los 4 fármacos nuevos

^a No hay unanimidad respecto a la duración de este tratamiento en los pacientes infectados por VIH, y algunos grupos y sociedades científicas recomiendan prolongar el tratamiento hasta completar 9 meses, con la finalidad de reducir la tasa de recaídas.

^b No cambiar a la fase de continuación (4 HR) hasta que no se dé una de las dos siguientes circunstancias: que ya la baciloscopia sea negativa, o que se sepa que existe sensibilidad a H y R.

^c Prolongar el tratamiento por encima de los 6 meses en aquellos pacientes en los que la negativización de las baciloscopias y/o cultivos se demora por encima de los 2 meses. Como referencia, a estos pacientes se prolongará el tratamiento con H + R hasta un mínimo de 4 meses después de que se negativicen los cultivos.

^d Si se decide el esquema 9 HRZE se dará altas dosis de H.

^e La FQ (Lfx/Mfx) solo se debe introducir en el régimen si se administra desde un inicio con el resto de los fármacos. No se debe añadir si el resultado de resistencia a la H se recibe después de 3-4 semanas de tratamiento, por el posible riesgo de realizar una monoterapia encubierta. En ese caso utilizar 9 HRZE.

Fuente: Caminero JA, Cayla J, García-García JM, García-Pérez FJ, Palacios JJ, Ruiz-Manzano J. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos. Arch Bronconeumol. 2017; 53 (9): 501-509. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28359606-](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28359606)

3. Tratamiento de la TB-MDR/RR, con sensibilidad a las FQ y FISL

El régimen ideal para estos enfermos llevará una FQ (Mfx, o altas dosis de Lfx), un inyectable de segunda línea (al menos hasta la negativización de los cultivos), y dos fármacos a seleccionar del denominado grupo 4. Además, se asociará Z por su posible actividad en este esquema si fuese sensible, aun teniendo en cuenta que su test de sensibilidad no es fiable (figura 26).

Los esquemas de 21 meses recomendados tradicionalmente no han conseguido tasas de éxito superiores al 55-70%, sobre todo por la elevada tasa de abandonos que tiene, en clara relación con la extensa duración del mismo, y en parte por su mala tolerancia y toxicidad (156, 167-169).

Por ello, Caminero y col. valoran dar prioridad al esquema de 9-12 meses, recomendado recientemente por la OMS, para todos los pacientes de TB con resistencia a la R, o con TB-MDR que no hayan recibido previamente FQ ni FISL, o que se demuestre que hay sensibilidad *in vitro* a estas dos clases de antibióticos. Este esquema consta de una fase inicial de 4 meses (o hasta negativizar la baciloscopia) con kanamicina (podría ser amikacina (Am) o capreomicina (Cm)), Mfx a altas dosis, clofazimina (Cfz), etionamida/protionamida (Eth/Pth), Z, E, y altas dosis de H. La fase de continuación será de 5 meses con Mfx a altas dosis, Cfz, E y Z (150, 156). Se debe realizar un control muy cercano de posibles efectos adversos, principalmente de la posible prolongación del espacio QTc en el electrocardiograma, sobre todo por las dosis elevadas de Mfx que recomienda este esquema.

4. Tratamiento de los pacientes con TB-XDR o patrones más amplios de resistencia

Estas formas de TB ya son de muy difícil manejo, tanto clínico como programático. Serán tratados por personal muy experto en el tema y en unidades que puedan garantizar una buena supervisión del tratamiento y el abordaje adecuado de sus reacciones adversas (150, 156).

Los posibles regímenes a dar a la gran mayoría de estos pacientes se exponen en la figura 26.

Figura 26. Esquemas básicos recomendados para los pacientes con TB-MDR

Casos con TB-MDR, pero sin resistencia a fármacos de segunda línea
<p>1. Esquema acortado: 4^a meses (Cm/Am + Mfx^b + Pth/Eth + Cfz + E + Z + H^c) / 5 meses (Mfx^b + Cfz + E + Z)</p>
<p>2. Esquema convencional*:</p> <p style="text-align: center;">Fase intensiva (Cm^d + Mfx/Lfx + Z + 2 fármacos del grupo 4^e) / Fase continuación (Mfx/Lfx + Z + 2 fármacos del grupo 4^e)</p>
Casos con TB-MDR y resistencia añadida a las FQ, FISL, a ambos, o incluso patrones más amplios de resistencia de la TB-XDR
<p>Consultar con expertos y diseñar un esquema con estas recomendaciones, buscando un mínimo de 4 fármacos nuevos, siguiendo la clasificación expuesta (grupos 1 a 5) y tratando de incluir el máximo número de medicamentos bactericidas y esterilizantes</p>

*Fase continuación: hasta completar 21 meses de tratamiento; Fase intensiva: hasta la negativización de los cultivos, o hasta 6 meses si existen lesiones extensas.

^a Mínimo 4 meses o hasta la negativización de las baciloscopias.

^b Altas dosis de Mfx (800 mg).

^c Altas dosis de H (15-20 mg/kg peso).

^d El inyectable puede pasar a darse 3 veces por semana (con un intervalo de 48 horas entre cada dosis) cuando se produce la negativización de las baciloscopias.

^e Los dos fármacos del grupo 4 se escogerán en función de disponibilidad y posibles efectos adversos.

Fuente: Caminero JA, Cayla J, García-García JM, García-Pérez FJ, Palacios JJ, Ruiz-Manzano J. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos. Arch Bronconeumol. 2017; 53 (9): 501-509. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28359606>

Manejo de los contactos

Basados en la evidencia disponible, si un contacto de un caso con TB-MDR acaba desarrollando TB, en espera de las pruebas de sensibilidad, recibirá el mismo esquema de tratamiento que el caso índice, con posible ajuste posterior al recibir el resultado de estas pruebas. Si no hubiese confirmación microbiológica del caso secundario, como puede ocurrir en niños, formas paucibacilares o en TB extrapulmonar se ha de continuar con el esquema del caso índice (150, 156). No se aconseja prescribir de forma sistemática TITL a los contactos de TB-MDR si estos no tienen otro factor de riesgo para TB (101, 150).

1.7 Adherencia al tratamiento

El control del tratamiento es una de las actividades más importantes en el abordaje de la TB. Sus objetivos son asegurar el cumplimiento y evaluar la eficacia del tratamiento, así como la aparición de efectos no deseados. Debe realizarse de forma estricta y por personas experimentadas. La responsabilidad del éxito del tratamiento debe ser compartida entre los profesionales sanitarios a cargo de los pacientes y las autoridades sanitarias que aportan los medios necesarios.

La International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) y la OMS impulsaron en 1994 la estrategia DOTS (*directly observed treatment short-course*) para controlar la TB, ampliando luego sus líneas estratégicas contra la epidemia del SIDA y la TB-MDR (20). En el 2006 se aprobó la estrategia *Alto a la Tuberculosis* con el fin último de reducir la carga mundial de TB para el 2015. Para ello integra la estrategia DOTS y propone medidas para que los PNT de cada país adopten según sus recursos. Mientras la OMS ha abogado por la implementación de la TDO en todos los pacientes, otras organizaciones orientadas a entornos similares al nuestro como el CDC o la Unidad de Investigación en TB de Barcelona (UITB) propusieron su implantación en grupos en los que el cumplimiento es inferior al 90% (170).

La supervisión del tratamiento por parte de los servicios de salud consiste en identificar e incidir sobre aquellos factores que pueden hacer que un paciente abandone o interrumpa el tratamiento, además se debe motivar al paciente y destacar la importancia de que finalice correctamente el tratamiento. Las diferentes estrategias para incrementar la adherencia deben ser individualizadas en cada caso y consensuadas con el paciente.

Los programas de supervisión del tratamiento pueden incluir el TDO que consiste en la comprobación que la paciente toma la medicación, garantizando su ingesta, recomendándose en ciertas situaciones como pacientes indigentes, sin domicilio fijo, con una sospecha importante de bajo cumplimiento, con historia previa de bajo cumplimiento o en niños. Otra supervisión puede ser posible si no se necesita un control tan estrecho sobre el paciente. El PGPCTB propone el tratamiento estrechamente vigilado (TEV), que es un tratamiento auto administrado con supervisión semanal y el tratamiento auto administrado con control clínico mensual y medidas incentivadoras (AC) (52, 99).

2.1 Edad pediátrica

La infección por *M.tuberculosis* generalmente tiene lugar en la edad infantil y casi siempre asienta en los pulmones, aunque debido al compromiso de los PNT y la progresiva eliminación de las fuentes infectantes de la comunidad, el primer contacto con el bacilo puede producirse en una edad más avanzada (20).

A medida que aumenta la edad del niño, la enfermedad se parece cada vez más a la del adulto, hasta hacerse indistinguible al llegar a la adolescencia. La OMS recomienda que los PNT registren y notifiquen por separado los casos de TB infantil (0-14 años) en uno de los dos grupos de edad (0-4 años y 5-14 años) y los casos de adultos (≥ 15 años) (2, 15, 19).

Categorización por edades: la edad como factor de riesgo

Marais y col. (29) propusieron una secuencia pormenorizada del riesgo de progresión a enfermedad en niños inmunocompetentes según la edad. Existe una amplia documentación en poblaciones no vacunadas con BCG, antes de la era quimioterápica, por lo que deben considerarse como una referencia (20).

Para la estratificación del riesgo, la historia natural de la enfermedad demuestra que la edad es la variable más importante que determina el riesgo de progresar a la enfermedad debido a infección primaria por *M. tuberculosis* de niños inmunocompetentes. Los niños con infección por VIH u otras formas de compromiso inmunológico parecen experimentar un alto riesgo similar a los niños muy pequeños por su inmadurez inmunológica (171).

La gran mayoría (> 95%) de los niños que progresan a la enfermedad, lo hace dentro de los 12 meses de la infección primaria, y por lo tanto parece prudente para categorizar todos los niños <3 años de edad y los niños con trastornos inmunológicos de cualquier edad de alto riesgo. Los niños inmunocompetentes ≥ 3 años de edad tienen un riesgo bajo de progresión de la enfermedad después de la infección primaria (171, 172).

En la figura 27 observamos como los menores de 12 meses tienen un riesgo de progresión del 50%; a lo largo del segundo año de vida el riesgo disminuye a un 20-30%, y alcanza su cifra menor entre los 5-10 años (2%); a partir de los 10 años el riesgo de progresión se iguala al de la edad adulta (5%) (29).

Figura 27: Historia natural de la TB según edad

Edad de primoinfección (años)	Riesgo de progresar a enfermedad (%)
< 1	Enfermedad pulmonar: 30 -40
	Enfermedad diseminada (miliar, meníngea): 10-20
	Ausencia de enfermedad: 50
1-2	Enfermedad pulmonar: 10-20
	Enfermedad diseminada: 2-5
	Ausencia de enfermedad: 75-80
2-5	Enfermedad pulmonar: 5
	Enfermedad diseminada (miliar, meníngea): 0,5
	Ausencia de enfermedad: 95
5-10	Enfermedad pulmonar: 2
	Enfermedad diseminada (miliar, meníngea): <0,5
	Ausencia de enfermedad: 98
>10	Enfermedad pulmonar: 10-20
	Enfermedad diseminada (miliar, meníngea): <5
	Ausencia de enfermedad: 80-90

Fuente: Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. The natural history of childhood intrathoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. J Int Union Tuberc Lung Dis. 2004; 8(4):392-402. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15141729>

Las formas de TB varían según la edad. La primoinfección en el lactante tiende a las diseminaciones hematógenas y es más grave. Entre 5-10 años es cuando más libres están de enfermedad, el momento menos peligroso para infectarse y enfermar, con una tendencia a la progresión o a las formas diseminadas muy inferior (20, 171).

Con la llegada de la pubertad, la TB es de peor pronóstico. Los adolescentes son otro grupo importante en riesgo de TB y plantean retos adicionales al manejo que son propios a este grupo de edad, sobre todo cuando el adolescente vive además con el VIH. Sin embargo, el diagnóstico es generalmente menos difícil en los adolescentes con TB que en niños más pequeños, ya que los adolescentes pueden aportar sin dificultad muestras de esputo y generalmente tienen B (+) y constituyen el mismo riesgo de transmisión que los adultos (19). En algunas comunidades, el adolescente o adulto joven que se infecta por primera vez tiene una mayor probabilidad de progresar a enfermedad (20).

Las tasas de TB en el niño y su tendencia en el tiempo puede revelar la situación de la enfermedad en una población. El riesgo anual de infección y la incidencia de algunas formas de TB infantil, tales como la meningitis en < 5 años, son excelentes índices epidemiológicos de la magnitud de la transmisión y, por tanto, de la evolución de la endemia en una comunidad (15, 19).

Cada niño que se infecta representa un reservorio del cual pueden derivar nuevos casos futuros de TB, lo que retarda los programas de eliminación de la enfermedad. Por eso hay que evitar que los niños entren en contacto con *M.tuberculosis* (8, 20).

La gestión y el manejo son diferentes

El manejo de la TB en niños y adolescentes difiere del de los adultos

La TB del niño pequeño, especialmente los < 5 años, tiene un comportamiento epidemiológico diferente al del adulto, distinta presentación clínica y rendimiento de los elementos diagnósticos y un tratamiento generalmente más simple. Por eso es recomendable que sean tratados por pediatras expertos o en unidades de referencia de tuberculosis (26, 48, 49).

A medida que aumenta la edad se parece cada vez más a la del adulto, hasta hacerse indistinguible al llegar a la adolescencia, siendo, por tanto, con frecuencia infecciosa y una fuente de transmisión (173-175). Se reconoce que la TB y TB / VIH en adolescentes y adultos son muy similares, por ejemplo en la presentación clínica, dosis de los fármacos antituberculosos y manejo de la enfermedad. Sin

embargo, los adolescentes representan un grupo particularmente vulnerable que no está en riesgo sólo por la enfermedad: hay retos importantes a menudo psicosociales, desafíos únicos para la autonomía y la adherencia, y las dificultades habituales de transición satisfactoria de la pediatría a la prestación de servicios de salud para adultos (20).

Carga de TB

a. En los países desarrollados

La TB infantil constituye entre 2-7% del total de casos de TB. La mayoría se detecta a partir de EC, por lo que son formas muy tempranas de enfermedad. Hay una baja mortalidad y alto porcentaje de tratamiento satisfactorio. Además, los niños se infectan a edades mayores (28).

Patrones de inmigración y adopciones internacionales: los niños inmigrantes procedentes de países de alta endemia tienen más riesgo de TB que los autóctonos. El patrón de la enfermedad se asocia a las características sociodemográficas del país (176).

Si en adultos baja la incidencia y sube en niños nos indica escenario epidemiológico que puede deberse en parte a la presencia de brotes, fenómeno muy característico en países de baja incidencia, en los que las tasas niños se ven muy afectadas por los brotes o microepidemias ocasionales (picos de sierra) y, no por la tendencia general de la población como pasa en zonas alta endemia (63).

La inmigración que procede de regiones con alta tasa de TB resistente y de regiones con altas tasas de infección por VIH tiene implicaciones importantes para el control de la TB pediátrica. Los antecedentes de viajes a sus países de origen también son riesgo de contraer la infección (23, 176).

b. En los países o áreas endémicas de TB

Presentan altas tasas de transmisión debido a la gran densidad de casos y el retraso diagnóstico prolongado. Las estimaciones publicadas representan un infradiagnóstico de la situación de la TB infantil, que probablemente represente al menos el 10-20% de la carga de la enfermedad (28).

Los niños en las zonas endémicas frecuentemente presentan enfermedad avanzada y la TB es el mayor causante de la morbilidad y mortalidad de < 5 años.

Las limitaciones del diagnóstico hacen que el perfil de edad esté a menudo sesgado hacia los niños de más edad, debido a que la identificación de casos de TB se basa en esputo (frotis) y aquellos con formas de TB visibles, tales como la adenitis cervical o TB ósea con formación de giba (29, 171).

La enfermedad intratorácica negativa a la tinción de esputo que afectan a los niños pequeños es la manifestación más común de la enfermedad. Claramente, estos son también los niños que representan el mayor infradiagnóstico. En la actualidad sólo se está visualizando la punta del iceberg del problema (8, 10).

Con las nuevas estrategias planteadas por la OMS, y los avances recientes para el diagnóstico rápido por PCR, la búsqueda de fórmulas de tratamiento más amigables en los niños, la promoción de terapias preventivas, y el apoyo a los programas locales de los países en desarrollo, pueden representar un gran empuje al control de la TB infantil (8, 9, 15, 19, 26).

2.2 Vacunación infantil con BCG

La vacunación BCG como estrategia de intervención en el control de la TB

De las tres posibilidades que existen de intervenir sobre la comunidad para intentar el control de la TB, tratamiento, prevención y vacunación BCG, la estrategia en la que se deben volcar todos los esfuerzos es en el tratamiento de la enfermedad tuberculosa, seguido del TITL y en un tercer lugar la vacunación BCG. Razones de eficacia, acción, rapidez de actuación, duración de los efectos de la intervención, capacidad de eliminar las fuentes de infección y posible beneficio para la comunidad, fundamentan estas prioridades (20). El mundo tiene situaciones muy dispares referentes a la endemia y al control de la TB, por lo que la indicación de la vacunación BGC va a ser muy diferente de unas zonas del mundo a otras (79, 176).

a. Indicación en países con alta endemia de TB

Existe aún una gran parte de la población mundial que vive en zonas de alta endemia de TB, con una prevalencia de enfermedad e infección muy elevada, con probable riesgo anual de infección superior al 1%. Aquí, no debe existir ninguna duda de que se debe vacunar masivamente al nacer a toda la población, pero no buscando un impacto epidemiológico, sino tratando de evitar la elevada mortalidad infantil que tienen estos países. En estas zonas, en donde viven el 80% de los casos de TB del mundo, la vacunación BCG debe formar parte de las estrategias de intervención, junto con el tratamiento (directamente supervisado) y las medidas oportunas para incrementar la detección pasiva de casos.

b. Indicación en países con endemia media de TB

Existe también otro importante segmento de la población mundial que vive en zonas denominadas de endemia tuberculosa media, con un riesgo anual de infección entre el 0,2% y el 1%. Aquí, aunque es probable que ya se haya superado el problema de la mortalidad y los objetivos prioritarios deban ser trabajar sobre la curación de casos e incrementar la detección de los mismos, aún los niños siguen teniendo elevados riesgos de infectarse, sobre todo los pertenecientes a los sectores más desfavorecidos social y económicamente. Éstos, además, son los que tienen un peor acceso al sistema sanitario. Es por ello que, en este grupo de países, en los que están la gran mayoría de los incluidos

en la franja económica de recursos medios, se debe recomendar también la vacunación masiva al nacer, aunque es probable que su impacto sobre la mortalidad vaya a ser menor, y sin esperar ningún impacto epidemiológico de esta intervención (121).

c. Indicación en países con baja endemia de TB

La población que vive en zonas de baja endemia de TB presenta muy bajas tasas de enfermedad y de prevalencia de infectados, con riesgo anual de infección inferior al 0,1%. En estos países, que ya deben haber superado las fases de la detección y curación de casos con B (+), se debe trabajar intensamente en el diagnóstico precoz, en conseguir la curación del 100% de los pacientes, así como en estrategias que intenten acabar con el reservorio endógeno de la TB. Aquí el TITL debe ser una estrategia a implementar y, tal como se ha expuesto, la vacunación BCG interfiere con el resultado de la PT y con el adecuado manejo de este TITL. No estaría indicada, por lo tanto, la vacunación masiva al nacer. En este caso, la utilización de la BCG debe ser una decisión individualizada o planteada hacia la vacunación selectiva para grupos de alto riesgo (122, 123, 177).

Uso de la vacuna BCG en los lactantes en riesgo de infección por el VIH

En general, las poblaciones con alta prevalencia de VIH también tienen la mayor carga de TB; en tales poblaciones, los niños VIH negativos se beneficiarán particularmente de la utilización de la vacuna BCG. Deberían vacunarse los recién nacidos de mujeres de estado serológico desconocido y también aquellos niños cuya infección por el VIH es desconocida, sin signos o síntomas sugestivos de la misma, pero que nacen de mujeres VIH positivas.

En cambio, no deben vacunarse los lactantes que son VIH positivos, con o sin signos o síntomas de infección y los niños con serología VIH desconocida, pero que tienen signos o síntomas sugestivos de infección por VIH y que nacen de madres VIH positivas. Sin embargo, esta directriz será aplicable sólo a los niños que no han recibido la BCG en las primeras semanas de vida, ya que las manifestaciones clínicas de la infección por VIH ocurren típicamente después de 3 meses de edad. Si el estado de infección se puede establecer con la prueba virológica temprana, a continuación, la BCG puede administrarse una vez que la infección por el VIH se ha descartado (15, 19).

Recomendaciones de la OMS sobre la vacunación con BCG (79)

1. En los países con una alta carga de la TB, debe administrárseles a todos los lactantes cuanto antes después del nacimiento, una dosis única de la vacuna BCG.
2. No se recomienda la revacunación de niños y adolescentes.
3. Hay un alto riesgo de enfermedad diseminada por BCG en los lactantes infectados por el VIH, por lo que la vacuna BCG no debe usarse en niños que se sepa que tienen el VIH, aunque sea de forma asintomática.
4. Los países con una incidencia baja de TB pueden decidir limitar la vacunación con la BCG a los recién nacidos y los lactantes de los grupos de alto riesgo para la enfermedad o a los niños mayores con PT negativa. La vacunación con la BCG en estos países ha sido en buena medida suspendida al intensificar la detección de casos y la supervisión de los mismos.
5. Normalmente no se recomienda la vacunación de los adultos con la BCG.

El futuro

Hasta que se disponga de nuevas y mejores vacunas, la vacuna BCG debe formar parte del esquema de vacunación infantil a nivel mundial. La investigación de nuevas vacunas ha dado lugar a varios candidatos que se encuentran actualmente en diversas fases de desarrollo clínico (79,172). La mayoría están concebidas para la prevención de la infección o prevención del avance hacia la enfermedad en las personas con ITBL (vacunas pre o post exposición). Hay que reseñar la vacuna española MTBVAC, del grupo de investigación del Dr. Martín Montañés, como la primera y única vacuna viva atenuada contra la TB basada en una cepa de *M. tuberculosis* y que ya ha entrado en ensayos clínicos en humanos (178).

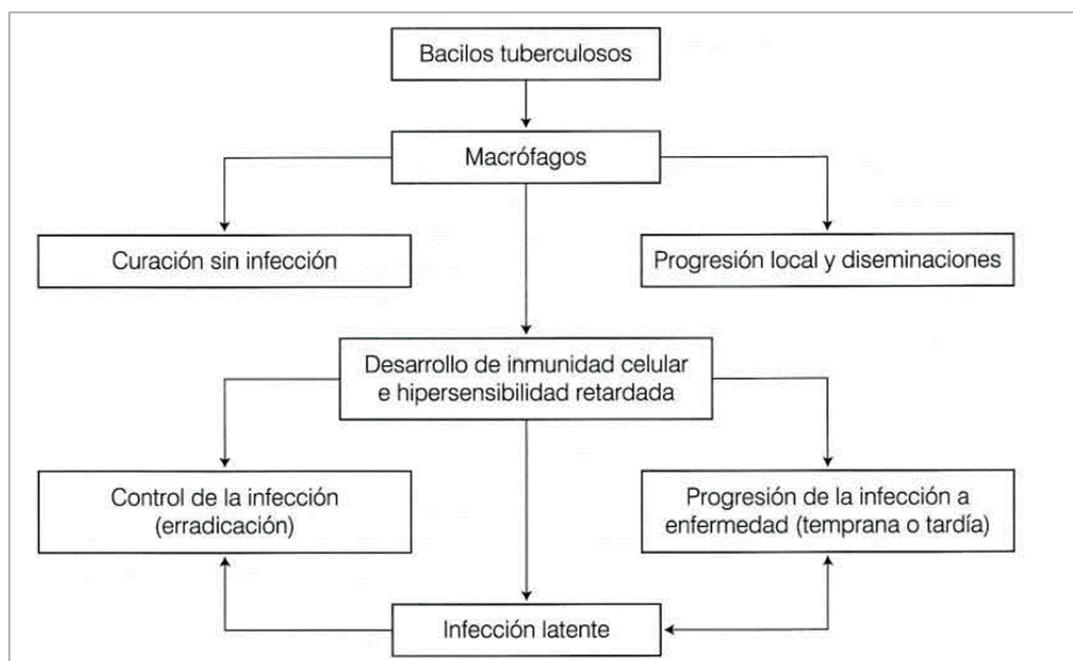
2.3 Fisiopatología

El conocimiento de la respuesta inmune del huésped es esencial para comprender la fisiopatología de la tuberculosis, siendo clave para la gestión óptima de los niños que son los que presentan más riesgo y los más difíciles diagnosticar. Los mecanismos de defensa contra la infección por micobacterias tienen dos fases, la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa que se complementan en defensa contra el *M. tuberculosis* (20, 179-181).

La captura del bacilo tuberculoso por los macrófagos alveolares constituye la primera línea de defensa del sistema inmune innato del huésped contra la TB, por lo que la respuesta del macrófago alveolar es crítica, no solo para controlar directamente la TB, sino también para preparar el escenario para las posteriores respuestas innatas y adaptativas (figura 28). Aunque la inmunidad mediada por células T es esencial para el control inmune durante etapas posteriores de la enfermedad, las células T específicas para *M.tuberculosis* operan en gran parte activando macrófagos para controlar los bacilos intracelulares (179, 180).

La especial vulnerabilidad de los recién nacidos y lactantes a desarrollar una enfermedad grave probablemente reflejan diferencias fundamentales en el sistema inmune de niños pequeños y adultos. Las diferencias críticas entre adultos y niños relevantes para la inmunidad TB incluyen deficiencias en la función de los macrófagos y células dendríticas, deficiencias en el desarrollo de células T de tipo Th1 en respuesta a patógenos y la propensión de lactantes y niños pequeños a desarrollar CD4 + T de tipo Th2. en respuesta a inmunógenos. Como resultado, los lactantes infectados tienen de 5 a 10 veces más probabilidades que los adultos de desarrollar TB activa y tienen tasas más altas de enfermedad diseminada severa, incluyendo TB miliar y meningitis. Su vulnerabilidad a la TB y la naturaleza única de su respuesta inmune tienen implicaciones prácticas para las intervenciones de salud pública, el diseño de vacunas y la inmunoterapia. (181).

Figura 28: Evolución de la infección tuberculosa



Fuente: Farga V, Caminero JA. Tuberculosis. 3ra Edición, 2010. Disponible en: <https://www.theunion.org/what-we-do/publications/technical/tuberculosis>

Respuesta inmune del organismo frente al bacilo de la TB

Tras la exposición e inhalación de los núcleos goticulares con bacilos viables, el *M. tuberculosis* se deposita en los bronquiolos y alvéolos distales o subpleurales de la zona media del pulmón, donde tiene lugar la primoinfección tuberculosa. Sin embargo, sólo una parte de los niños expuestos a un individuo enfermo son finalmente infectados por el bacilo. El riesgo de infección depende de la carga bacilar del caso índice, la virulencia del bacilo, la proximidad y duración del contacto, y la respuesta inmunológica del niño. Algunos estudios muestran mayor infectividad y virulencia de ciertos linajes de *M. tuberculosis* como la cepa Beijing, aunque existen resultados contradictorios a este respecto (172). Estudios recientes sugieren que la vacunación con BCG, además de prevenir el desarrollo de formas graves de TB, también disminuye el riesgo de infección. El contexto ambiental y clínico en áreas de alta prevalencia de TB es probable que influya en el desarrollo del sistema inmune pediátrico, entre los que está el papel de la vitamina D o la coinfección por parásitos intestinales también podría modificar este riesgo, aunque las consecuencias de esta interacción todavía no están claramente establecidas (172, 180, 182, 183).

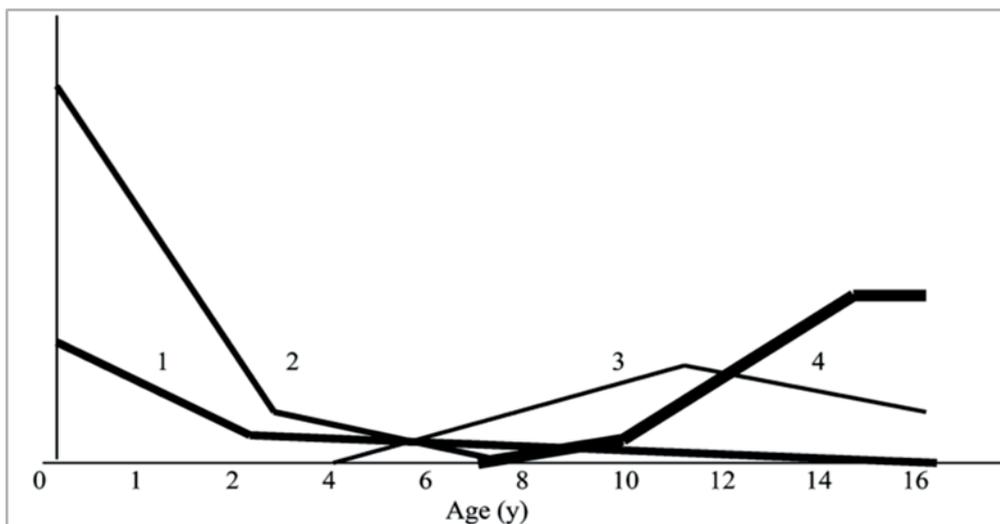
La primoinfección tuberculosa es el resultado de la proliferación local y regional de *M.tuberculosis*, y de la respuesta inflamatoria local y regional que ocurre como consecuencia del primer contacto con la bacteria. Así, se multiplica localmente dando lugar a un proceso parenquimatoso conocido como Foco primario de Gohn. En este primer contacto tiene lugar la activación del sistema inmune innato, representado por macrófagos y células dendríticas, que fagocitan a las bacterias, aunque no son capaces de contener la infección. Como consecuencia de su activación, estas células liberan factores quimiotácticos que atraen monocitos y neutrófilos circulantes, potenciando la respuesta local. Durante esta fase proliferativa temprana es frecuente la diseminación linfohematógena oculta de micobacterias a otros ganglios u órganos como el riñón, epífisis de los huesos largos, cuerpos vertebrales, meninges y zona apical posterior de los pulmones. En la mayor parte de los casos, la infección se controla. Sin embargo, en algunos casos, especialmente en lactantes, niños pequeños e inmunodeprimidos, la infección progresa dando lugar a la enfermedad pulmonar o diseminándose produciendo enfermedad extrapulmonar.

Paralelamente, los bacilos son transportados a través de los vasos linfáticos hasta los ganglios paratraqueales, perihiliares o subcarinales ipsilaterales. El conjunto constituido por el Foco primario de Gohn y los ganglios regionales afectados, con o sin reacción pleural subyacente, se denomina Complejo de Gohn. En los ganglios regionales, ocurre la presentación antigénica entre las células dendríticas y los linfocitos CD4, estableciéndose la inmunidad celular a las 2-3 semanas. Como consecuencia, las células CD4 activadas inducen la transformación de macrófagos alveolares en células epitelioides, con mayor capacidad fagocítica. Asimismo, la activación de células CD8 citotóxicas favorece la necrosis de los macrófagos infectados. El resultado es la formación de los granulomas tuberculosos, donde existe un equilibrio en la respuesta pro y antiinflamatoria que consigue inhibir la replicación bacteriana (Figura 29). Así, un 90% de los niños infectados logran controlar eficazmente la infección, y las lesiones se convierten en granulomas sólidos donde la micobacteria se mantiene en un estado de latencia, denominado ITBL. Tras el establecimiento de la respuesta celular, la PT y los test IGRA tienen un resultado positivo, lo que se considera indicativo de que el paciente está infectado.

A diferencia de la enfermedad activa, la primoinfección tuberculosa cursa de forma asintomática. Sin embargo, estudios de la era prequimioterapia muestran la presencia de adenopatías hiliares transitorias en un 50-60% de las primoinfecciones, y describen el aislamiento de *M.tuberculosis* en

niños que nunca progresaron a enfermedad. Una de las dificultades en el abordaje de esta infección consiste en distinguir primoinfección y enfermedad en niños asintomáticos con hallazgos radiológicos o microbiológicos. La ausencia de síntomas indica buena contención del organismo y es más indicativa de infección primaria que de enfermedad activa. La experiencia temprana en monoterapia con H mostró que el tratamiento con un solo fármaco era suficiente en estos casos. Sin embargo es importante ser conscientes de esta limitación en el ámbito de la investigación clínica, ya que la clasificación inadecuada de los casos dudosos puede sesgar la interpretación de los resultados (183).

Figura 29: Manifestaciones relacionadas con la edad de la TB pulmonar en niños inmunocompetentes. 1. Foco de Ghon progresivo o enfermedad diseminada. 2. Complejo de Ghon complicado. 3. Derrame pleural. 4. Enfermedad de tipo adulto.



Fuente: Marais et al. Diversity of disease in childhood pulmonary tuberculosis. *Ann Trop Paediatr* 2005; 25:79-86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15949195>

La TB pulmonar en niños es paucibacilar, eliminando escasos bacilos a través de secreciones, siendo los niños poco contagiosos. Sin embargo, las reactivaciones tuberculosas en adolescentes y adultos jóvenes que se infectaron en la primera infancia, especialmente si presentan formas pulmonares cavitadas, suelen ser formas bacilíferas y, por tanto, altamente contagiosas. Por ello, los niños suelen contagiarse tras contacto con adolescentes o adultos bacilíferos, y no por contacto con otro niño con TB, que rara vez será bacilífero.

2.4 De infección a enfermedad

2.4.1 Etapas

Todos los niños en contacto con el bacilo tuberculoso deben ser estudiados y clasificados como expuestos, infectados o enfermos, ya que comportan un manejo diferente (27, 44, 48, 49, 184-186). Para ello, tendremos en cuenta la presencia de síntomas, el resultado de las pruebas diagnósticas de infección tuberculosa (PT/ IGRA), y la Rx de tórax (frontal y lateral) (Figura 30).

Figura 30: Etapas de la enfermedad tuberculosa

Exposición a TB sin infección
1. Contacto reciente y estrecho con adulto enfermo de TB infecciosa
2. PT negativa (< 5 mm). Si se realiza IGRA debe ser negativo
3. Asintomático con Rx de tórax normal
Infección TB latente (ITBL)
1. PT positiva (≥ 5 mm). Si se realiza IGRA debe ser positivo
2. Asintomático con Rx de tórax normal <ul style="list-style-type: none">○ Aunque no se documente la existencia de un contacto con TB infecciosa○ Antes de confirmar ITBL, es obligado descartar enfermedad y realizar una Rx de tórax
Enfermedad tuberculosa
1. <i>Diagnóstico de certeza:</i> cultivo o PCR positiva para <i>M.tuberculosis</i>
2. <i>Diagnóstico de sospecha:</i> clínica compatible y hallazgos sugestivos radiográficos, analíticos y/o anatomopatológicos <ul style="list-style-type: none">○ En niños, es difícil obtener cultivos o PCR (+) y se realiza habitualmente diagnóstico de sospecha○ La PT suele ser (+), aunque en formas iniciales o diseminadas puede ser (-)○ En caso de sospecha clínica debemos tratar siempre, a pesar de PT o IGRA (-)

Fuente: adaptación de Méndez Echevarría y col. Tuberculosis pulmonar. *Pediatría Integral* 2016; vol. XX, nº 2. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2016-03/tuberculosis-pulmonar/>

En la etapa de exposición, es importante romper temporalmente el contacto entre el niño y el enfermo de TB, recomendando que ocupe una dependencia aislada en el domicilio al menos hasta comprobar que la fuente no es bacilífera y estimado habitualmente tras, al menos, dos semanas de tratamiento adecuado (110).

En recién nacidos de madres bacilíferas la lactancia materna no está contraindicada, salvo en mastitis tuberculosa (187). Se recomienda extraer la leche y administrarla en biberón en las siguientes situaciones:

- La madre ha recibido < 2 semanas de terapia.
- La madre sigue siendo bacilífera, a pesar del tratamiento.
- La cepa no es sensible a fármacos de primera línea.

En la etapa de infección, en niños sin contacto conocido pero que presenten una PT y/o un test IGRA positivo, se debe considerar como ITBL, sobre todo si son menores de < 5 años o inmunodeprimidos (15, 19, 188).

En cuanto a los niños con el antecedente de vacunación BCG con PT positiva e IGRA negativo, en ausencia de contacto y sin factores de riesgo, no se considera ITBL, sino un efecto de la vacuna (186).

2.4.2 Diagnóstico

El diagnóstico de certeza con confirmación microbiológica es difícil en niños, por ser en muchos casos formas paucibacilares, siendo con frecuencia de sospecha a partir de PT o IGRA positivo y radiología, epidemiología y/o clínica compatibles. La positividad de la PT/IGRA solo indica infección, siendo necesaria la realización de otras pruebas para descartar enfermedad (27, 28, 48,49).

Antecedentes

Se debe buscar el caso índice (fuente) en el entorno habitual del niño. También se debe documentar convivencia en situaciones o poblaciones de riesgo, además de la realización de posible viaje a áreas endémicas. Si existe, detallar el tiempo de exposición averiguando la situación del paciente bacilífero, el tratamiento que recibe, el cumplimiento y, sobre todo, conocer la sensibilidad de la cepa.

Además deben ser recogidos los datos de vacunación BCG (fecha, número de dosis, cicatriz postvacunal, antecedentes de PT/IGRA (fecha de realización y resultado), así como la existencia previa de cuadros febriles, adenopatías, síntomas constitucionales o respiratorios.

Pruebas inmunológicas: PT/IGRA

Los objetivos al realizar la PT en niños son: apoyar el diagnóstico de TB, detectar precozmente la ITBL y controlar a los niños expuestos (141, 142).

La PT puede presentar resultados falsos negativos especialmente en recién nacidos y lactantes, en niños con TB diseminada o inmunodeprimidos, VIH u otro tipo de inmunosupresión, así como falsos positivos por infecciones por MNT y tras vacunación con BCG., mientras que los IGRA son más específicos. Sin embargo, no sustituyen a la PT en la práctica diaria, como vimos en las recomendaciones para España de Santín M. y col. (figura 24) y también en las recomendaciones del Grupo de patología infecciosa de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria (AEPap) (122, 147).

En la tabla 6, Mengual Gil y col. presentan las recomendaciones para el uso de la PT y la determinación de IGRA en niños según las guías nacionales e internacionales (21, 27, 39, 101, 110, 112-114).

Figura 31. Recomendaciones para PT e IGRA en niños

	PT	IGRA	Ambos (PT e IGRA)
OMS	Todos los niños, independientemente de su estado VIH, en países de ingresos bajos y medios		
Reino Unido NICE	Todos los niños y adolescentes	Si no está disponible la PT o es impracticable. Cuando es necesario testar a un número elevado	Niños 2-17 años contactos con ITBL Primero PT y, si es negativa, ofrecer IGRA
USA AAP CDC	Niños de <5 años Antes de iniciar tratamiento inmunodepresor	Niños ≥ 5 años con BCG Niños ≥ 5 años con sospecha de que no van a volver a la lectura de la PT	IGRA inicial o repetido indeterminado La prueba inicial (PT o IGRA) es negativa y: - La sospecha clínica de enfermedad tuberculosa es de moderada a alta. - El riesgo de progresión es alto La primera PT es positiva y: - Niños con ≥ 5 años de edad vacunados con BCG. - Sospecha de enfermedad por MNT - Evidencia adicional que se necesita para aumentar el cumplimiento
Europa ECDC	Niños de <5 años Niños de ≥ 5 años que se encuentran: - No infectados por el VIH - No vacunados con BCG	Niños ≥ 5 años con BCG	Niños infectados por el VIH. Antes de iniciar terapia inmunodepresora (anti TNF).
España SEIP/ SENP SNS	Todos los niños		La primera PT es negativa y: - Niños inmunodeprimidos - Alto riesgo de infección, de progresión de la enfermedad o de un mal resultado La primera PT es positiva y: - Niños vacunados con BCG - Los factores de riesgo son negativos
Canadá CTS	Cada vez que se tiene previsto repetir la prueba después de evaluar el riesgo de una nueva infección (por ejemplo, las conversiones)	Vacunados con BCG Grupos históricamente con bajas tasas de retorno para la lectura de la PT	Alto riesgo de la infección, de progresión de la enfermedad o de un mal resultado IGRA inicial o repetido indeterminado

AAP: Asociación Americana de Pediatría; CDC: Centers for Disease Prevention and Control; CTS: Canadian Tuberculosis Standards; ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; SEIP: Sociedad Española de Infectología Pediátrica; SENP: Sociedad Española de Neumología Pediátrica; SNS: Sistema Nacional de Salud

Fuente: Mengual Gil, J. Cribado de la tuberculosis. Recomendaciones PrevInfad/PAPPS 2016. Disponible en: <http://www.aepap.org/previnfad/tbc.htm>

En el diagnóstico de la ITBL en niños inmigrantes, los IGRA mostraron un buen rendimiento, bien como prueba de entrada o como segunda prueba tras la tuberculina, mejoraron la especificidad y disminuyeron el número de falsos positivos posiblemente debidos a la vacunación con BCG, siendo coste-efectivos al disminuir el número de tratamientos y pruebas innecesarias. No obstante, son necesarios nuevos estudios que amplíen el seguimiento de los niños durante más tiempo para comprobar la sensibilidad de la prueba. (101, 122).

Clínica de la TB infantil

La presentación clínica de la TB en niños es muy variable, desde formas oligosintomáticas (presencia de síntomas constitucionales inespecíficos, síntomas respiratorios) hasta síntomas de afectación grave (19, 27, 28, 30).

La localización más frecuente es la intratorácica, con mayor predominio de formas ganglionares, siendo los síntomas respiratorios (tos persistente, dificultad respiratoria, dolor torácico) y constitucionales (fiebre, sudoración, pérdida de peso) los que se observan con mayor frecuencia, aunque, en ocasiones, puede debutar de manera similar a una neumonía bacteriana, presentando consolidación lobar y/o derrame pleural. Las adenopatías de gran tamaño pueden producir una obstrucción bronquial, con atelectasias o enfisema, o erosionar hacia el interior, produciéndose una TB endobronquial, presentándose dificultad respiratoria con estridor o sibilancias.

Sin embargo, la enfermedad puede afectar a cualquier órgano o sistema y presentarse con síntomas neurológicos, digestivos u osteoarticulares. En algunos casos, durante la infección primaria, se produce una diseminación miliar del bacilo, ocurriendo esta diseminación con mayor frecuencia en lactantes e inmunodeprimidos. El cuadro clínico se manifiesta con un comienzo insidioso con febrícula, malestar, anorexia y pérdida de peso, adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia y sintomatología respiratoria. En la Rx de tórax, se evidencian infiltrados diseminados, como en “granos de mijo” (26).

Otra forma grave es la meningitis, que tiene la máxima frecuencia entre los 6 meses y los 4 años. El debut es subagudo con cefalea, irritabilidad, vómitos y, más tarde, afectación de pares craneales, alteración de conciencia, signos meníngeos y convulsiones. La hidrocefalia es la complicación más frecuente. El líquido cefalorraquídeo presenta pleocitosis con linfocitosis, hipogluorraquia e

hiperproteínoorraquia. Más de la mitad de los casos de infección diseminada o meningitis pueden presentar PT negativa (26).

La TB ganglionar es la forma más frecuente de enfermedad extratorácica en niños mayores. Supone un reto diagnóstico, debiéndose hacer el diagnóstico diferencial con las adenitis por MNT, siendo el enfoque terapéutico radicalmente distinto.

Una mención especial requieren los lactantes con TB. En ellos, suele existir retraso en el diagnóstico por presentar clínica inespecífica y atípica, y frecuentes falsos negativos en la PT y los IGRA. Por ello, debemos considerar la TB en el diagnóstico diferencial con sepsis y/o neumonía con mala evolución clínica, en especial ante la presencia de factores de riesgo (15, 184).

Estudios radiológicos

No existe un patrón característico. Lo más frecuente es el engrosamiento mediastínico por adenopatías, aislado o asociado a lesión parenquimatosa pulmonar y/o atelectasia. Las lesiones cavitadas son formas post-primarias o del adulto, infrecuentes en la infancia.

La evolución radiológica es mucho más lenta que la clínica, observándose, en ocasiones, empeoramiento radiológico al iniciar el tratamiento y pudiendo quedar lesiones residuales después de completarlo correctamente. La TC torácica es más sensible que la Rx de tórax para detectar adenopatías, principalmente subcarinales. Sin embargo, estudios que realizan TC sistemática a niños asintomáticos con contacto bacilífero, PT positiva y Rx normal, evidencian adenopatías hiliares o mediastínicas en >50% de los casos, por lo que el aumento leve-moderado de ganglios torácicos puede formar parte natural de la primoinfección y no implica, necesariamente, enfermedad activa. Por ello, no está indicada la realización sistemática de TC. Sin embargo, en niños < 2 años de edad con síntomas inespecíficos, con contacto bacilífero y PT positiva con Rx normal, podría considerarse la realización de una TC torácica, para conocer si estos síntomas están en relación con la TB (27, 30, 49).

En las figuras 32 y 33 se visualizan los diferentes patrones radiológicos causados por la TB intratorácica en niños presentados por Royo-Pabón y Pérez-Vélez (48).

Figura 32. Patrones radiológicos de la TB intratorácica en niños (1)

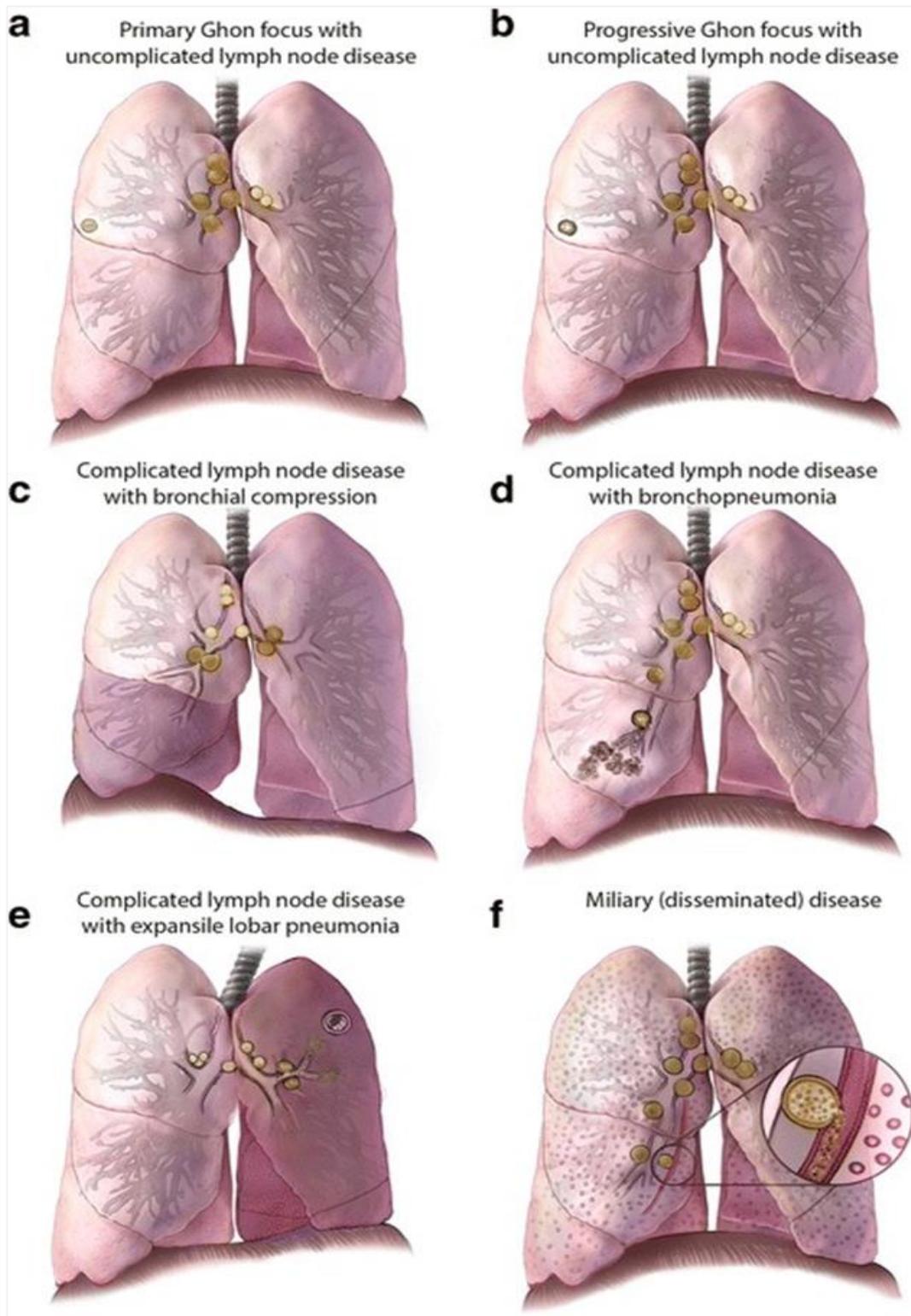
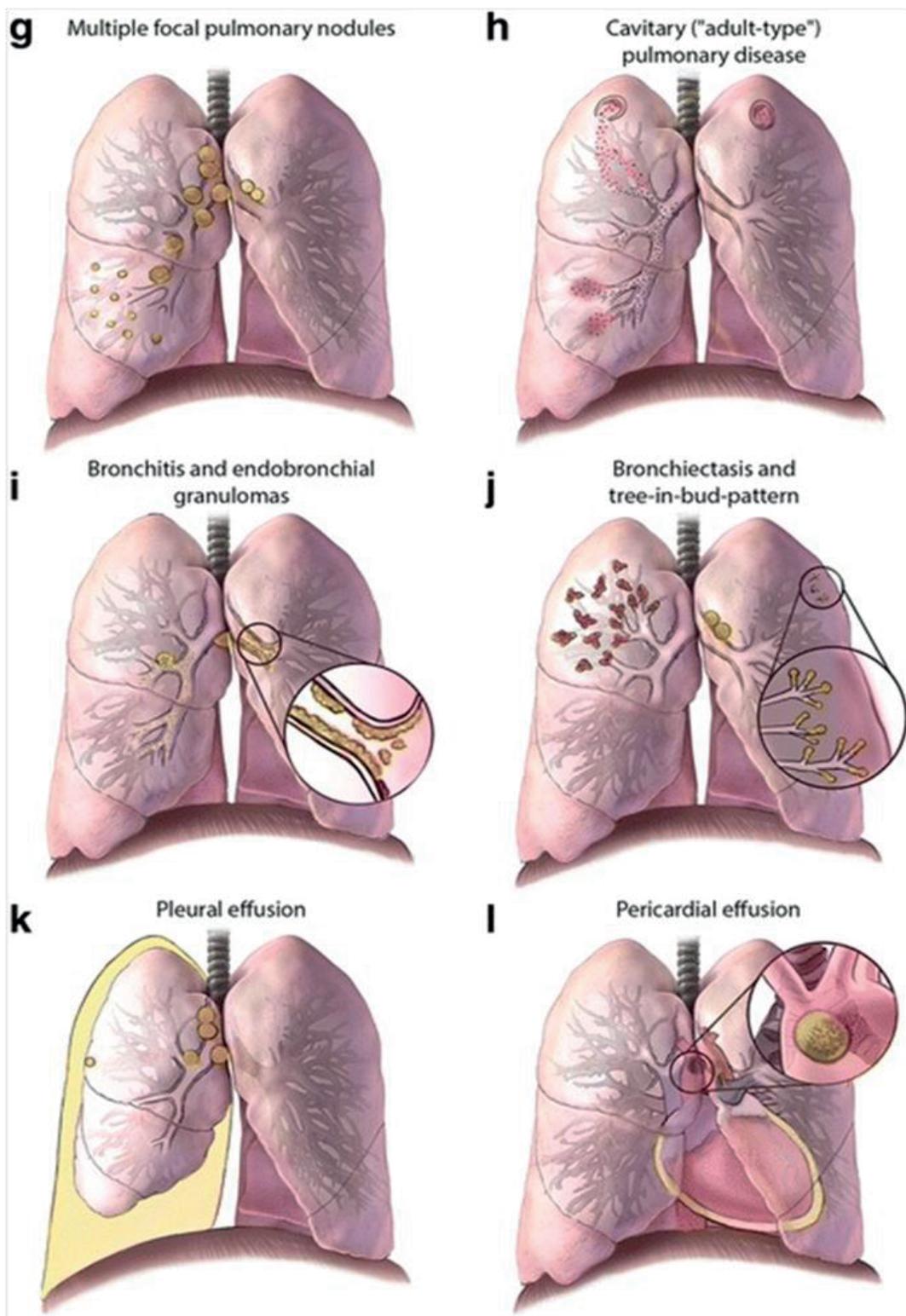


Figura 33. Patrones radiológicos de la TB intratorácica en niños (2)



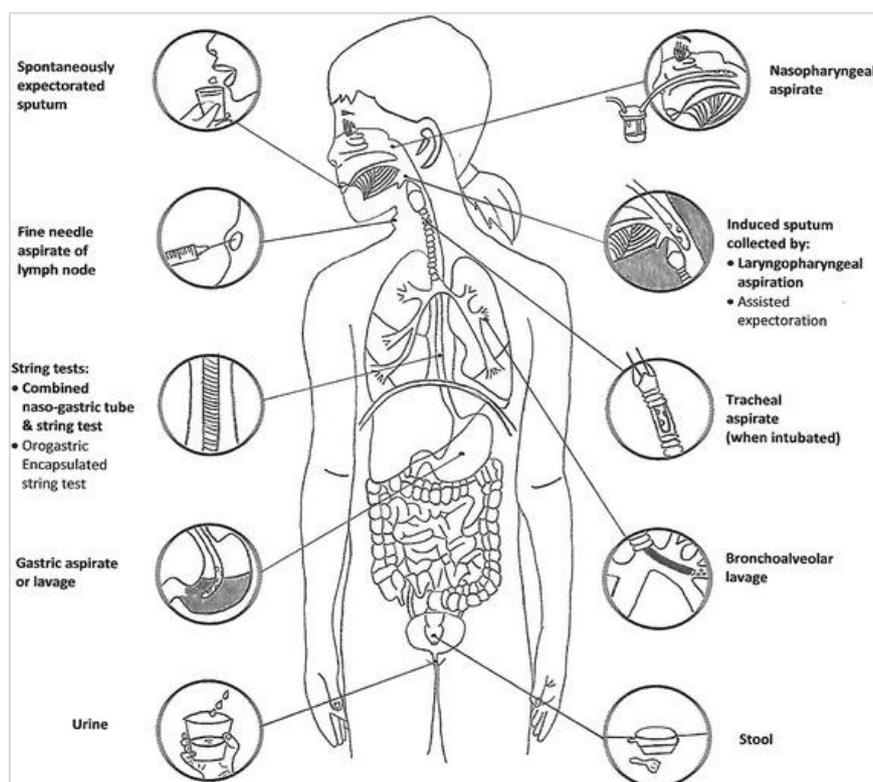
Fuente: Royá-Pabón CL, Pérez-Vélez CM. Tuberculosis exposure, infection and disease in children: a systematic diagnostic approach. *Pneumonia*. 2016; 8:23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28702302>

Muestras para estudio microbiológico, baciloscopia y cultivos

En el niño, dada la dificultad para expectorar, se realiza el estudio en el jugo gástrico, recogiendo muestras en ayunas mediante sonda nasogástrica en días consecutivos. Otra técnica posible es la obtención de esputo inducido, tras administrar salbutamol inhalado y, posteriormente, CINA hipertónico nebulizado. El suero salino por efecto osmótico atrae líquido intersticial a la luz de las vías respiratorias, aumentando las secreciones, y provoca expectoración espontánea. En niños que no hayan expectorado, se aspiran las secreciones de nasofaringe a través de un catéter estéril. Las ventajas frente al aspirado gástrico son que no requieren ingreso, menos invasivo y de más fácil realización, y es especialmente útil en pacientes que no expectoran (40, 48). La recogida de esputos inducidos junto con aspirados gástricos puede favorecer mayores tasas de aislamiento microbiológico.

También el uso de otros métodos poco o nada invasivos como el aspirado nasofaríngeo y muestra de heces para diagnóstico por PCR son técnicas prometedoras en niños tanto VIH negativos como positivos (5). Otras muestras posibles son el esputo espontáneo (adolescentes), líquido cefalorraquídeo, líquido sinovial y la biopsia.

Figura 34. Muestras para el diagnóstico microbiológico de las infecciones respiratorias



Fuente: Royá-Pabón CL, Pérez-Vélez CM. Tuberculosis exposure, infection and disease in children: a systematic diagnostic approach. *Pneumonia*. 2016; 8:23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28702302>

Tinción, cultivo y PCR

Ya referenciado en el capítulo 1.5.2

Las pruebas moleculares rápidas de PCR como el Xpert MTB/RIF, cuyo uso se ha extendido desde el año 2010, ha cambiado el panorama diagnóstico de la TB ya que esta técnica es mucho más sensible que la baciloscopia y más rápida que las técnicas convencionales de cultivo (45-47). De hecho, los métodos moleculares pueden contribuir a mejorar el diagnóstico en la TB infantil, con recientes estudios en los que se duplica el diagnóstico de la TB confirmada bacteriológicamente en comparación con la baciloscopia (4, 5, 8, 148, 185, 188).

La OMS recomienda su uso en niños con sospecha de meningitis tuberculosa y otras formas de TB extrapulmonar, como es la TB ganglionar, donde ha demostrado buena sensibilidad. También se recomienda en sospecha de TB resistente, en pacientes infectados por el VIH y en casos con alta sospecha y baciloscopia negativa (8, 15, 19).

Otros

Anatomía patológica y determinación de ADA., igualmente referenciados en el capítulo 1.5.2

2.4.3 Prevención y tratamiento

Se recogen en este apartado las recomendaciones recientemente actualizadas por la Asociación Española de Pediatría (AEP) (186).

Exposición a TB

El objetivo de este tratamiento es evitar la infección tras la exposición.

- a. Iniciar quimioprofilaxis (QP) con H:
 - Todos los niños < 5 años.
 - Niños de cualquier edad con tratamiento inmunosupresor (uso prolongado de corticoides, anti-TNF, fármacos inmunosupresores, etc.) o comorbilidades del sistema inmunitario (VIH, insuficiencia renal crónica, tumores sólidos o hematológicos, inmunodeficiencias primarias, etc.) (19, 110, 112, 186).

- b. Una vez transcurridas 8-12 semanas, tras el último contacto de riesgo se realizará nueva PT, independientemente de si se inició H o no. Se procederá según resultados:
 - Si la segunda PT es < 5 mm (test IGRA negativo, si se hubiese realizado) y en ausencia de clínica, se retira la profilaxis, si esta se hubiese iniciado. Excepciones: niños inmunodeprimidos o < 3 meses con contacto de alto riesgo (contacto íntimo no cumplidor, retratamiento, etc.) en los que se recomienda completar el TITL aún en ausencia de conversión del Mantoux (186).
 - Si la segunda PT es ≥ 5 mm (o test IGRA positivo, si se hubiese realizado): actuar según el apartado de ITBL.

Infección tuberculosa latente

El objetivo de este tratamiento es evitar que desarrollen la enfermedad, por lo que todos los niños y adolescentes diagnosticados de ITBL deben recibir tratamiento en cuanto se diagnostiquen y después de descartar enfermedad activa.

Pautas propuestas para TITL:

- a. *H durante 6-9 meses*: si hay mal cumplimiento, inmunosupresión o enfermedades crónicas, siempre se debe valorar el prolongarlo hasta 9 meses.
- b. *pautas cortas durante 3 meses*:
 - 3 HR (189)
 - H y rifapentina una dosis semanal durante 12 semanas con administración directamente observada y si son niños mayores de 12 años. Esta pauta es igualmente eficaz que la monoterapia con H, con excelente tolerancia y escasa toxicidad. Especialmente recomendada en adolescentes o en sospecha de mala adherencia. El inconveniente es su alto coste actual y que no está registrada en muchos países, limitando su disponibilidad (190-192).
- c. *R durante 4 meses (4 R)*: indicada en pacientes con toxicidad o contraindicación a H, o cepas de *M.tuberculosis* resistentes a H y sensibles a R (101).

En niños coinfectados con VIH, no se recomienda usar R ya que es un fármaco fundamental si desarrollara la enfermedad y podría quedar inutilizado. La R interacciona con antirretrovirales, especialmente inhibidores de proteasas, disminuyendo sus niveles y aumentando la toxicidad de R.

El bajo riesgo de hepatotoxicidad en niños desaconseja realizar un control rutinario de transaminasas durante el tratamiento de ITBL, salvo si aparece clínica de hepatotoxicidad, enfermedad hepática de base o medicación hepatotóxica concomitante (152). En inmigrantes procedentes de países endémicos de hepatitis virales o VIH, deben descartarse estas infecciones antes de iniciar tratamiento (101).

Tratamiento de la TB infantil

En países con tasas de resistencia primaria a H superiores al 4% como es España, se iniciará tratamiento con cuatro fármacos hasta conocer la sensibilidad de la cepa (19, 21, 94, 110, 112, 113, 149, 193). En aquellos casos que se conociese que la cepa del caso índice (fuente) fuera sensible, se podría iniciar la pauta con tres fármacos: HRZ al tener en cuenta que la mayoría de los niños son paucibacilares (39, 51).

El esquema es igual al adulto, pero ajustando las dosis al peso del niño. La pauta de elección de inicio sin conocer sensibilidad de cepa, seguirá las siguientes premisas:

- Fase de inicio (HRZE, 2 meses): el cuarto fármaco más empleado es el E por vía oral, vigilando aparición de neuritis óptica. Una alternativa, de uso excepcional, son los aminoglucósidos, como amikacina o S. Si se emplean aminoglucósidos, valorar retirar tras 4-6 semanas.
- Fase de mantenimiento (HR, 4 meses): en TB pulmonar por cepa sensible o desconocida y buena evolución.

Este tratamiento consigue una tasa de éxito > 95%, con escasos efectos secundarios en niños y deberá tomarse junto y en ayunas. En edad pediátrica la elaboración de fórmulas magistrales es fundamental, especialmente a edades más tempranas (194). En la figura 35 se especifican las dosis recomendadas de los fármacos antituberculosos de primera línea para la edad pediátrica.

Figura 35. Dosis recomendadas de los fármacos antituberculosos de primera línea más empleados en niños

Fármaco	Dosis en pautas diarias, mg/kg/d (rango de dosis)	Dosis máxima diaria (mg)
Isoniazida	10 (7-15) ^{a,b}	300
Rifampicina	15 (10-20) ^a	600
Pirazinamida	35 (30-40)	2.000
Etambutol	20 (15-25) ^c	2.500
Estreptomycin	15-20	1.000

^a La dosis más altas de H y R se utilizan en meningitis tuberculosa.

^b Asociar piridoxina 15-50 mg/día (máximo 50 mg/día) si lactancia materna exclusiva, vegetarianos, alteraciones nutrición, VIH y adolescentes gestantes.

^c Se recomienda que durante el periodo de inducción de la enfermedad se utilice E a dosis más bactericidas (20-25 mg/kg/día) y durante el periodo de mantenimiento disminuir a 15-20 mg/kg/día.

Excepcionalmente pueden considerarse pautas intermitentes de tres días semanales con incremento de dosis, siempre con TDO.

Fuente: Asociación Española de Pediatría. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. An Pediatr 2018; 88 (52):1-12. Disponible en: <http://www.analesdepediatria.org/es/actualizacion-del-tratamiento-tuberculosis-ninos/articulo/S1695403317302254/>

En caso de comorbilidades o toma de otros fármacos, habrá que remitir a una unidad especializada. En riesgo de incumplimiento, inmunosupresión o resistencia, el tratamiento será supervisado (112, 186).

La duración del tratamiento dependerá de la forma clínica y de la presencia de inmunosupresión. En pacientes inmunodeprimidos y en infectados por el VIH se debe realizar tratamientos prolongados, nunca inferiores a 9 meses. Los casos de TB extrapulmonar o TB resistente, son los más complejos en su tratamiento (49, 186, 193).

En la figura 36, se recogen las principales recomendaciones para el tratamiento farmacológico y quirúrgico de las diversas formas de TB pediátrica. Los corticoides pueden ser beneficiosos y están indicados en algunas formas de TB, generalmente durante las fases iniciales (primeras 4-6 semanas).

Figura 36. Esquemas de tratamiento en la TB infantil

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

*Añadir E (etambutol) si se desconoce la sensibilidad de la cepa del caso índice (fuente) a todos los fármacos de 1ª línea. VDVP: válvula de derivación ventrículo-peritoneal.

Fuente: Méndez Echevarría y col. Tuberculosis pulmonar. *Pediatría Integral* 2016; vol. XX, nº 2. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2016-03/tuberculosis-pulmonar/>

2.5 TB infantil resistente a fármacos

En casos de TB-R y TB-MR el tratamiento es complejo y precisa una monitorización cuidadosa de los efectos secundarios farmacológicos y también del cumplimiento terapéutico, por lo que debe ser siempre derivado a una unidad de referencia (186). A diferencia de los adultos, los resultados del tratamiento de la TB resistente en niños es muy buena y con buena tolerancia a la mayoría de los fármacos de segunda línea, pero son pocos los que acceden a un diagnóstico y atención adecuados (3, 4, 8, 195-198).

En los últimos años han aumentado los aislamientos de *M.tuberculosis* multirresistente en algunas zonas del mundo (39). En España, el aumento de la inmigración procedente de países que no cuentan con PNT o estos son deficientes ha favorecido la aparición de cepas multirresistentes. Los niños inmigrantes y los adoptados procedentes de países con altas tasas de resistencia representan un grupo especialmente vulnerable. Sin embargo disponemos de pocos datos sobre la situación en España de niños con TB-MDR, encontrando tan sólo descripciones de casos aislados en la literatura especializada (49, 199-201).

La resistencia primaria es la más frecuente en niños, ya que son pacientes infectados inicialmente por una cepa resistente y al igual que pasa con la TB sensible la dificultad en el diagnóstico microbiológico es uno de los principales problemas. Por ello es necesario realizar una búsqueda exhaustiva del foco primario de infección para identificar la cepa responsable e instaurar un tratamiento basado en el estudio de sensibilidades. También es fundamental sospechar la presencia de resistencias en pacientes con determinados factores de riesgo, e instaurar un tratamiento adecuado lo más precozmente posible. Ante una tuberculosis en un niño inmigrante o adoptado procedente de áreas con alta tasa de resistencias debemos considerar la posibilidad de resistencias primarias, aunque no identifiquemos el contacto.

El tratamiento de la TB-MDR en pediatría se ve dificultado por la ausencia de ensayos clínicos que determinen la eficacia y toxicidad de fármacos de segunda línea, los regímenes terapéuticos, la duración adecuada de los mismos y la ausencia de formulaciones pediátricas (8). La duración del tratamiento representa otra cuestión controvertida, mientras en adultos se recomienda completar el tratamiento hasta 21 meses tras la negativización de cultivos, en niños no existe una duración establecida, aunque la mayor parte de los autores recomiendan mantener el tratamiento al menos 12 meses a partir de la negativización del cultivo utilizando pautas prolongadas (18-24 meses) (150, 156). Sin embargo, se describe en la literatura médica series de niños con TBP multirresistente no cavitada tratados con pautas de 9 meses y evolución satisfactoria (156).

Para asegurar el cumplimiento del tratamiento se recomienda realizar TDO. De esta manera, mejoraremos el pronóstico y evitaremos la aparición de nuevas resistencias. Igualmente, la existencia de personal especializado y con experiencia responsable del seguimiento de estos pacientes, favorecerá la vigilancia de aparición de efectos secundarios.

En las figuras 37 y 38, se recogen las posibles opciones terapéuticas de la TB resistente infantil para niños expuestos, infectados y enfermos y publicadas por la AEP en base a los cambios de la guía OMS para el tratamiento de la TB resistente, además de otras sociedades científicas como el Proyecto Sentinel para la TB resistente infantil y opiniones de grupos de expertos (150, 156, 110, 112, 202-206).

Tuberculosis monorresistente a fármacos de primera línea

Figura 37. Prevención y tratamiento a TB morresistente a fármacos de primera línea en niños

QP
<p>Igual que pasa con los contactos de TB sensible, se instaurará profilaxis en < 5 años y en inmunodeprimidos.</p> <p>En los niños expuestos a cepas H-resistentes y sensibles a R, se administrará R, y en niños expuestos a TB-RR, administrar H.</p>
TITL
<p>Los niños con ITBL por cepa H-resistente deberán recibir 4 meses de R.</p> <p>Si la ITBL es debida a una cepa sensible a H y resistente a otros fármacos, recibirán una pauta habitual de H de 6/9 meses.</p>
Tratamiento de enfermedad resistente a isoniazida
<p>Se administrará RZE o RZE+FQ durante 6-9 meses o RZ+FQ durante 9-12 meses, manteniendo los mismos fármacos en fase de inducción y de mantenimiento o bien 2 RZE+7-10 RE.</p>
Tratamiento de enfermedad resistente a rifampicina
<p>Recibirán el mismo tratamiento de TB-MDR, independientemente de si hay o no resistencia a H, hasta que esta pueda confirmarse; si esto no es posible, considerarla MDR.</p>

Fuente: adaptación de la Asociación Española de Pediatría. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. An Pediatr 2018; 88 (52):1-12. Disponible en:<http://www.analesdepediatria.org/es/actualizacion-del-tratamiento-tuberculosis-ninos/articulo/S1695403317302254/>

Tuberculosis multirresistente

Figura 38. Prevención y tratamiento a TB-MDR en niños

QP por exposición a TB-MDR
Las evidencias son escasas y se basan en opiniones de expertos.
Se presentan dos alternativas válidas: a) La observación clínica sin iniciar profilaxis (112, 156) b) administrar uno o dos fármacos con sensibilidad conocida (110, 205); En otras guías europeas presentan como válidas ambas opciones individualizando según el riesgo de progresión, el perfil de resistencias, y el riesgo de reacciones adversas. Recomiendan tratar siempre a < 5 años e inmunodeprimidos (202).
<ul style="list-style-type: none">▪ Las FQ (Lfx o Mfx) es el régimen recomendado en niños por la evidencia sobre su perfil bactericida y seguridad. Puede optarse por combinar FQ y E o Eth, para evitar monoterapia con FQ que podría crear resistencias e incluso algunos autores recomiendan añadir H a altas dosis, hasta confirmar la negatividad del segundo PT y/o IGRA a las 10-12 semanas.▪ Igualmente válido es mantener observación sin profilaxis, especialmente en niños sin factores de riesgo y ≥ 5 años.▪ En niños expuestos a TB-XDR o TB-pre-XDR (resistente a FQ), se recomienda observación estrecha sin tratamiento; no existe ninguna opción terapéutica adecuada. <p>El seguimiento en los casos sin QP debe prolongarse al menos 2 años, inicialmente cada 2-3 meses, y posteriormente cada 6 meses.</p>
TITL por exposición a TB-MDR
<ul style="list-style-type: none">▪ El régimen más aceptado es FQ 6/9 meses (Mfx solo en > 12 años), en combinación con otro fármaco (E o Eth), valorando asociar H a altas dosis (207).▪ En ITBL por cepa XDR o pre-XDR (resistente a FQ), no existe opción terapéutica adecuada, por lo que se recomienda observación estrecha sin tratamiento.▪ En < 5 años o inmunodeprimidos, pueden plantearse dos fármacos de sensibilidad conocida durante 9/12 meses.

Tratamiento de la enfermedad TB-MDR

- El tratamiento convencional de TB-MDR debe ser dirigido por un especialista en infectología pediátrica. Su duración será 18-24 meses. La fase inicial de 6-8 meses, puede valorarse acortarla a 4-6 meses en adenopatías mediastínicas exclusivamente, incluyendo al menos 5 fármacos con sensibilidad conocida y en la fase de mantenimiento, administrar al menos 3 fármacos útiles (figura 39) (156,198).
- El régimen corto de la OMS recomendado para adultos y niños, es de 9-12 meses de duración y está basado en el ensayo 32 STREAM, que concluirá en 2018. Estudios observacionales muestran mayor eficacia y seguridad de esta pauta comparada con pautas largas. Actualmente aún no está indicado en niños, solo casos muy seleccionados (156).

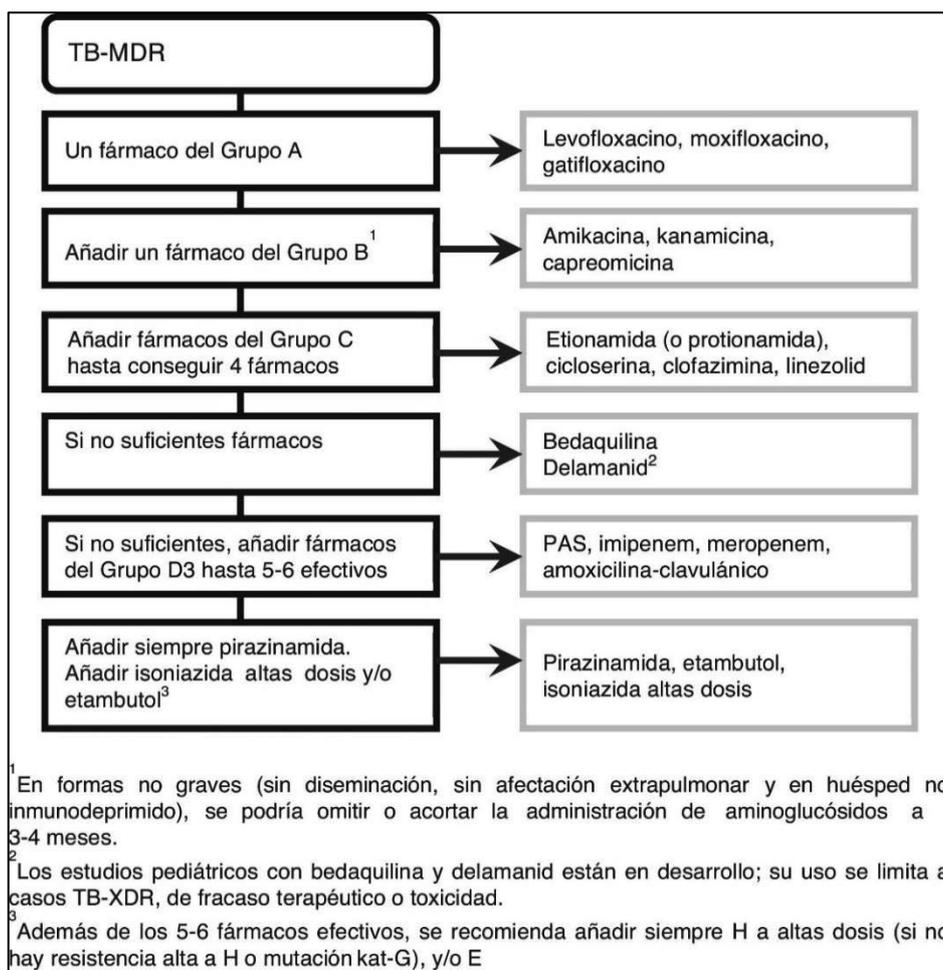
Fuente: adaptación de la Asociación Española de Pediatría. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. An Pediatr 2018; 88 (52):1-12. Disponible en:<http://www.analesdepediatria.org/es/actualizacion-del-tratamiento-tuberculosis-ninos/articulo/S1695403317302254/>

El diseño del régimen convencional, siguiendo la clasificación de fármacos de la OMS, se realiza con el siguiente orden (Figura 39):

1. Un fármaco del grupo A (FQ).
2. Un fármaco del grupo B (aminoglucósido inyectable de 2ª línea).
3. Al menos 2 fármacos del grupo C.
4. Z: poca concordancia test *in vitro* y comportamiento *in vivo*. Añadir de rutina.

Si esta combinación no consigue reunir 5 fármacos, añadir un fármaco del grupo D2, y los necesarios del grupo D3. El empleo pediátrico de bedaquilina y delamanid (D2) está en desarrollo y se limita a cepas confirmadas de TB-XDR, fracaso terapéutico o toxicidad (206). Además de los 5 fármacos efectivos, se recomienda añadir siempre H-altas dosis (siempre que no asocie alta resistencia a H, es decir, mutación *kat-G*) y/o E.

Figura 39. Recomendaciones para el diseño del régimen del tratamiento de la TB-MDR/XDR



Fuente: Asociación Española de Pediatría. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. An Pediatr 2018; 88 (52):1-12. Disponible en: <http://www.analesdepediatria.org/es/actualizacion-del-tratamiento-tuberculosis-ninos/articulo/S1695403317302254/>

En las formas no graves de TB (no diseminadas, sin afectación extrapulmonar, huésped no inmunodeprimido), puede omitirse o acortarse la administración de aminoglucósidos a 3-4 meses, por riesgo de ototoxicidad y dificultad de administración parenteral. Estudios observacionales demuestran buena evolución clínica en estos pacientes.

En cuanto a los pacientes con TB primaria (identificados en estudios de contactos de TB-MDR), asintomáticos y presumible baja carga bacilar, es posible omitir aminoglucósidos inyectables si disponemos de dos fármacos bactericidas eficaces (FQ+ Linezolid) y dos fármacos más útiles asociados (Cicloserina, Eth/Pth, Cfz), añadiendo además Z + H-altas dosis + E. Este perfil de enfermo es común en pediatría, siendo importante retirar pronto o incluso evitar inyectables.

2.6 Estudios de contactos

La localización de los contactos es un componente clave de la prevención de la TB, especialmente en los niños, por eso los esfuerzos de la OMS para implementarlo a través de la estrategia *Fin a la TB* (19, 79).

El objetivo de los EC es la detección y tratamiento temprano de la infección y/o enfermedad tuberculosa e, incluso, la protección de los individuos en riesgo de exposición que aún no han sido infectados, además de reconstruir la cadena de transmisión para identificar, siempre que sea posible, el caso índice (fuente).

La identificación de los contactos se debe hacer de forma convencional a través de los EC. En los últimos años, además, ha habido un gran desarrollo en la identificación genética de las cepas.

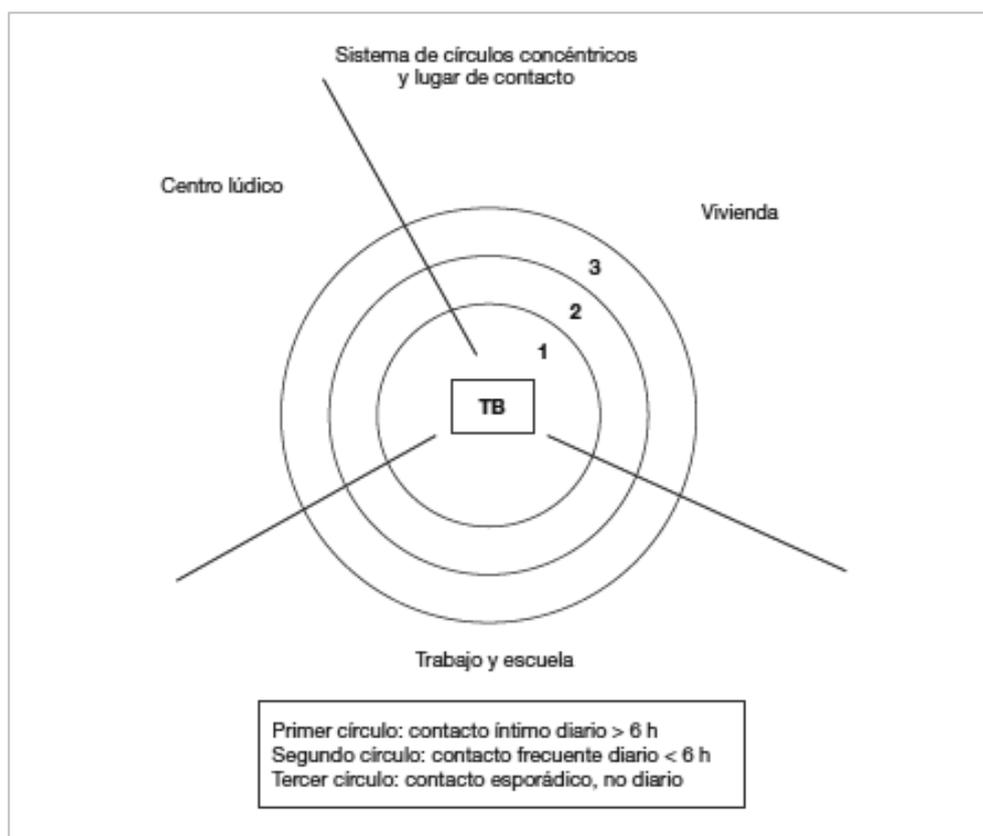
Estudio convencional de contactos

Se inicia su estudio a partir de un adolescente o adulto con TBP y priorizando aquellos casos que son bacilíferos, o bien cuando se detecta un niño enfermo (evento centinela) tratando de investigar el caso fuente origen de la transmisión. El caso índice sería el primer caso detectado y el caso fuente el caso responsable de la transmisión (la mayoría de las veces el caso índice y el caso fuente es el mismo) (20, 21, 51).

Debe seguirse el esquema de los círculos concéntricos y a partir de un caso índice/fuente investigar a sus contactos estableciendo un orden de prioridades según la probabilidad de infección tuberculosa y de los resultados potenciales de esta infección. Debe iniciarse por el círculo que presenta mayor exposición, e ir ampliándolo hasta detectar prevalencias bajas, asimilables a las de la población general (Figura 40).

Es muy importante que desde los Programas se lleve a cabo una búsqueda activa de casos que facilite que ningún caso quede sin detectar y además, realizar EC a todos los casos transmisibles por vía respiratoria, y con especial empeño en localizar contactos infantiles.

Figura 40. Esquema de círculos concéntricos en los estudios de contactos



Fuente: Documento de Consenso sobre el estudio de contactos en los pacientes tuberculosos. Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. Med Clínica. 1999; 112: 151-156. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-pdf-S0025775300716800-S300>

Tienen alta prioridad para ser investigados los contactos de enfermos bacilíferos con relación estrecha o prolongada, los niños < 5 años y las personas con alteraciones del sistema inmunitario. Contactos de prioridad mediana son aquellos en los que el contacto es diario, pero menor de 6 horas al día y, son contactos de baja prioridad cuando el contacto es esporádico (no diario). Además existen una serie de factores que aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad tuberculosa y que ya presentamos en la figura 22.

En el EC no es preciso investigar el efecto “refuerzo” (*booster*), ni el antecedente vacunal.

El seguimiento adecuado de la exposición tuberculosa y el tratamiento de la infección o enfermedad en los niños, facilita el control epidemiológico de la enfermedad en la comunidad. Es importante identificar a los niños que viven en un ambiente de riesgo para contraer TB, como son los convivientes con adultos enfermos de TBP, con sospecha o confirmación de resistencias, los inmigrantes, o los niños adoptados de países endémicos.

Los niños deben encuadrarse en el grupo de riesgo al que pertenecen sus familiares o adultos de su entorno con los que conviven íntimamente, teniendo en cuenta que los que sufren una ITBL, representan un riesgo futuro de TB (100, 101, 118, 208, 209).

Diagnóstico molecular

La genotipificación del *M. tuberculosis* se ha utilizado para estudiar la dinámica de transmisión del organismo desde principios de la década de 1990 (210-212).

El apoyo a la epidemiología molecular en el control de la TB está cambiando la epidemiología clásica de la enfermedad, convirtiéndose en una herramienta esencial especialmente en:

- Detección temprana y control rápido de brotes (estudio de epidemias)
- Establecer casos de transmisión en comunidades restringidas
- Establecer el origen geográfico de las cepas
- Contaminación cruzada en los laboratorios de micobacterias
- Detección de genotipos asociados con la resistencia a los fármacos
- Diferenciación de casos de recaída y reinfección

Su aportación en la TB proporciona una información novedosa y muchas veces desconocida sobre la transmisión de la enfermedad, determinando colectivos o grupos de edad, sobre los que reorientar los programas de prevención, como cuando se tratar de identificar grupos con mayor riesgo de contraer infección y progresión rápida a TB activa, como es el hallazgo de que en VIH la infección por *M. tuberculosis* puede progresar bastante rápido a TB activa con poca o ninguna latencia (210, 211).

Un ejemplo muy importante en la mejora el conocimiento de las rutas de transmisión es que la transmisión de *M. tuberculosis* puede ocurrir fuera de los hogares, como en entornos sociales lúdicos como bares y en viviendas multirresidentes, como hoteles y refugios para personas sin hogar, por lo que las investigaciones de contactos no deben centrarse exclusivamente al ámbito más estrecho de convivencia. Así mismo, resulta también relevante la confirmación de que un 12-17% de los casos nuevos fueron el resultado de la transmisión de casos con frotis negativo y C (+), evidenciando que también pueden transmitir la enfermedad (21).

La epidemiología molecular, si se utiliza de forma poblacional durante varios años, puede ser muy sensible para evaluar la efectividad de los programas de control en general y de la investigación de contacto en particular. Cualquier caso en un grupo (con un genotipo idéntico) que probablemente sea secundario a un caso índice identificado representa un fallo del programa.

Técnicas de genotipado

Las técnicas de genotipado permiten obtener un “DNI genético”, que en el contexto de una TB recurrente permite diferenciar reactivación de reinfección, conocer la composición clonal de la infección por *M. tuberculosis* e identificar de forma precisa las cadenas de transmisión de *M. tuberculosis*. Las más evaluadas y utilizadas son el polimorfismo del tamaño de los fragmentos de restricción (RFLP) y el spoligotipado, pero en los últimos años han aparecido técnicas de genotipado basadas en PCR (VNTR-MIRU, ETR, VNTR), que aceleran la obtención de resultados (212).

- a. *Metodología IS6110-RFLP*: La identificación de IS6110 fue un gran avance para la epidemiología de la TB. IS6110 es una secuencia de inserción compuesta por 1361 pb, capaz de hacer copias de sí mismos y luego insertar las copias en un locus del genoma en un proceso conocido como transposición.

El análisis de polimorfismo de la longitud del fragmento de restricción basado en IS6110 se ha considerado el método estándar de oro para el genotipado de *M. tuberculosis*. Las cepas de *M. tuberculosis* difieren en el número de copias de IS6110 y su distribución es muy variable en el genoma. Las principales desventajas de esta metodología es la complejidad del procedimiento, que tiene una duración de aproximadamente cinco días, y la cantidad de ADN necesaria para la digestión con enzimas de restricción; esto requiere obtener cultivos con crecimiento suficiente para realizar la extracción de ADN a diferencia de los métodos basados en PCR como MIRU y spoligotyping.

- b. *Spoligotyping*: es un método basado en PCR para la detección y tipado del complejo *M. tuberculosis* utilizando un solo locus cromosómico con alto polimorfismo, la región DR repetida directa. Mediante su uso, las especies y subespecies que componen el complejo *M. tuberculosis* se pueden clasificar en función de los patrones obtenidos en la hibridación, y al mismo tiempo los diversos linajes de la especie *M. tuberculosis*.

- c. *Metodología MIRU-VNTR*: Las unidades repetitivas intercaladas con micobacterias son loci en el genoma de *M. tuberculosis* que contiene varias repeticiones en tándem variables. La longitud de MIRU está en el rango de 50-100 pb y pertenece a la categoría de "mini satélites" VNTR. Cuarenta y un loci de este tipo han sido identificados en *M. tuberculosis*, entre ellos, 12 loci han demostrado que varían en el número de repeticiones en tándem y la mayoría de ellos entre las unidades repetitivas. Es un método basado en PCR que utiliza estas 12 diferentes unidades intercaladas para el genotipado. Recientemente, se propuso un sistema que incluye la tipificación de 24 loci MIRU-VNTR que combinan el análisis de PCR múltiple o un analizador de ADN basado en la fluorescencia con la automatización computarizada del genotipado.

2.7 Brotes de TB en niños

La definición de brote seguido por el Centro Nacional de Epidemiología (CNE), y aplicado también en el PGPCTB, es, a efectos de intervención, la aparición de uno o más casos de TB, a partir de un mismo caso índice en un período de un año desde que se diagnosticó el caso primario. Cuando las agrupaciones de casos se han establecido por técnicas moleculares, se define como agrupamiento a dos o más casos de TB con idéntico patrón por RFLP-IS6110, o, en cepas con menos de seis bandas del patrón RFLP-IS6110, aquellas que compartan el mismo patrón de Spoligotipo, PGRS-RFLP o MIRU-VNTR (92, 94).

Los brotes epidémicos son una situación de especial riesgo para la salud pública. Se producen cuando en la proximidad de un caso contagioso existen individuos susceptibles a la infección, por lo que el control debe iniciarse mediante la identificación de las personas con exposición reciente y empezando por los contactos convivientes o similares de tipo laboral, escolar, sanitario y extendiendo la investigación en círculos concéntricos. Además, todo caso en un niño puede ser indicativo de la existencia de un brote, por lo que se deberá realizar la investigación en su entorno (21, 51, 52).

Están directamente relacionados con la disminución de la incidencia de la TB en la comunidad y con el retraso diagnóstico. Un caso particular es la escuela donde se dan circunstancias especiales de convivencia y agrupación que facilitan la aparición de brotes epidémicos de TB (56, 213-217).

El EC basado en círculos de riesgo predice con mucha exactitud el riesgo de infección. Las cepas de los enfermos, además, deberían estudiarse mediante técnicas genéticas, que aportan datos muy valiosos desde el punto de vista epidemiológico para la caracterización de dichas microepidemias y resultan una herramienta de especial utilidad para aclarar vías de transmisión compleja y no detectables mediante un EC convencional (56, 208).

3. Estrategias para el control de la TB

La TB persiste como problema de salud pública a pesar de los esfuerzos globales realizados para su control, por lo que la OMS ha venido impulsando planes de acción y programas para la prevención y control de esta enfermedad. Desde el Plan global *Alto a la TB 2006-2015* enmarcado en los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM), se ha dado paso en el marco de la nueva Agenda 2030 para el desarrollo sostenible, a una nueva y ambiciosa estrategia *Fin a la TB* posterior al 2015, aprobada durante la 67ª Asamblea Mundial de la Salud en 2014, la cual persigue como fin último acabar con la epidemia de TB, en consonancia con la meta incluida en el Objetivo de Desarrollo Sostenible (ODS) número tres, dirigida a la salud y el bienestar y que requiere aplicar una combinación de intervenciones biomédicas, socioeconómicas y de salud pública, junto con medidas de investigación e innovación (1).

Sólo será posible poner fin a la epidemia mundial de TB si durante los próximos 20 años todos los países que apoyaron la estrategia *Fin a la TB* y sus ambiciosas metas desarrollan una actuación intensiva. Eso requiere un cambio de paradigmas desde acciones específicas que reducen gradualmente la incidencia de la TB hacia acciones multisectoriales intensificadas que demostraron disminuir la epidemia a un ritmo rápido.

3.1 Estándares internacionales

La OMS y metas mundiales para la prevención de la TB y su atención y control después de 2015

La estrategia *Fin a la TB* abarca un conjunto de intervenciones que pueden adoptarse a nivel nacional con la aportación financiera necesaria y un compromiso de alto nivel de los gobiernos. Se pone especial atención en el servicio a las poblaciones más vulnerables a la infección y con mal acceso a la atención sanitaria, como los migrantes. La estrategia y la resolución destacan la necesidad de implicar a diferentes sectores, además del sector

de la salud, tales como los de la protección social, el trabajo, la inmigración y la justicia. La OMS, además, debe ayudar a los Estados Miembros a adaptar y poner en práctica la estrategia, haciendo hincapié en la importancia de que se haga frente al problema de la TB-MDR y al fomento de la colaboración internacional, al tiempo que dirija y evalúe los progresos realizados hacia la consecución de los hitos establecidos y las metas fijadas para 2035.

La estrategia se presenta con tres indicadores de alto nivel y pone como metas reducir las muertes por TB en un 95% y reducir los nuevos casos en un 90% entre 2015 y 2035, y garantizar que ninguna familia tenga que hacer frente a gastos catastróficos debidos a la misma. Se fijan hitos provisionales para 2020, 2025 y 2030 (figura 41) (79).

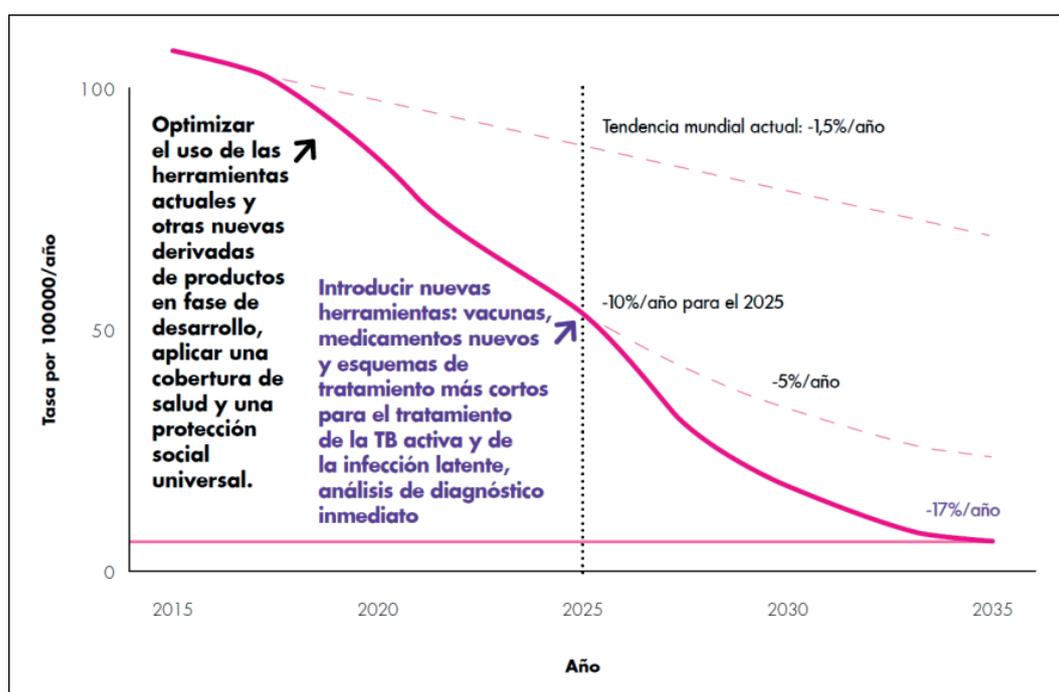
Figura 41. Los tres indicadores mundiales de alto nivel y las metas e hitos correspondientes

OBJETIVO: ACABAR CON LA EPIDEMIA MUNDIAL DE TB				
INDICADORES	HITO		METAS	
	2020	2025	2030*	2035
Reducción de la mortalidad por TB en comparación con 2015	35%	75%	90%	95%
Reducción de la tasa de incidencia de la TB en comparación con 2015	20% (<85/100 000)	50% (<55/100 000)	80% (<20/100 000)	90% (<10/100 000)
Familias que tengan que hacer frente a gastos catastróficos debidos a la TB (%)	0	0	0	0

Fuente: World Health Organization. Implementing the end TB strategy: the essentials. Geneva: WHO; 2015. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/2015/The_Essentials_to_End_TB/en/

Las metas y los hitos se definieron a partir de la proyección de lo que podría lograrse en dos fases: 2016-2025 y 2026-2035 (figura 42). Los aspectos clave de la primera fase incluyen el uso óptimo de las intervenciones existentes, el logro de la cobertura universal en salud para las intervenciones esenciales de prevención, tratamiento y atención, así como las iniciativas para afrontar los determinantes sociales y las consecuencias de la TB. La segunda fase requiere, además, la disponibilidad y el uso extendido de nuevas herramientas, en particular vacunas preexposición y postexposición, pruebas diagnósticas en el lugar de la atención para la enfermedad e infección tuberculosa y esquemas de tratamiento acortado para ambos casos (79).

Figura 42. Descenso deseado de las tasas de incidencia mundial de TB para alcanzar los objetivos de 2035



Fuente: World Health Organization. Implementing the end TB strategy: the essentials. Geneva: WHO; 2015. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/2015/The_Essentials_to_End_TB/en/

Región Europea de la OMS

El Plan de Acción para la Región Europea de la OMS 2016-2020 se ha puesto en marcha para contribuir a la estrategia *Fin a la TB*, manteniendo las mismas metas y los objetivos intermedios para los años 2020, 2025 y 2030. En él se reflejan las directrices y las actividades a desarrollar por los distintos actores implicados e incluye también un marco de monitorización, un análisis de los puntos fuertes y débiles, oportunidades y riesgos y un análisis de impacto y de recursos (218).

El esquema del Plan de acción 2016-2020 presenta como meta el poner fin a la propagación de la TB sensible y la TB resistente mediante el logro del acceso universal a la prevención, el diagnóstico y el tratamiento en todos los Estados miembros y, los siguientes objetivos a alcanzar en el año 2020:

- 35% de reducción en muertes por TB
- 25% de reducción en la tasa de incidencia de TB
- 75% de éxito en el tratamiento de la cohorte de casos TB-MDR

Las estrategias y áreas de intervención se detallan a continuación.

Actividades estratégicas:

1. Trabajar hacia la eliminación de la TB mediante el fortalecimiento de la respuesta de los sistemas de salud y de la prevención, control y cuidado de la TB resistente a fármacos.
2. Facilitar la colaboración intersectorial para abordar los determinantes sociales y los factores de riesgo subyacentes de TB.
3. Trabajar conjuntamente con sociedades o comunidades interesadas tanto nacionales, como regionales e internacionales.
4. Fomentar la colaboración para el desarrollo y uso de nuevas herramientas de diagnóstico, medicamentos, vacunas y otros tratamientos y enfoques preventivos.
5. Promover el uso racional de los recursos existentes, identificar problemas y movilizar recursos adicionales para asegurar la sostenibilidad.

6. Asegurar que la ética, los derechos humanos y la equidad esté incorporada en todas áreas de las intervenciones estratégicas mencionadas anteriormente.

Áreas de intervención:

1. Atención y prevención integradas y centradas en el paciente

- a. Selección sistemática de contactos y grupos de alto riesgo.
- b. El diagnóstico precoz de todas las formas de TB y el acceso universal a las pruebas de sensibilidad a los medicamentos, incluyendo el uso de pruebas rápidas.
- c. Acceso equitativo a un tratamiento de calidad y atención continua para todas las personas con TB, incluida la TB resistente a fármacos y el apoyo del paciente para facilitar la adherencia al tratamiento.
- d. Actividades colaborativas de TB/VIH, y manejo de comorbilidades.
- e. Manejo de la ITBL y tratamiento preventivo de personas en alto riesgo, y vacunación contra la TB.

2. Políticas y sistemas de apoyo

- a. Compromiso político con recursos adecuados, incluido la política universal de cobertura de salud.
- b. Fortalecimiento de los sistemas de salud en todas las funciones, incluidos mecanismos de financiación para TB y recursos humanos.
- c. Marcos reglamentario para la vigilancia basada en casos, fortalecimiento del registro vital, calidad y uso racional de medicamentos y farmacovigilancia.
- d. Control de infecciones transmisibles por vía aérea, incluida la estructural y de protección individual y protocolizar medidas en los centros sanitarios y entornos de congregación pertinentes.
- e. Sistemas comunitarios y participación de la sociedad civil.
- f. Protección social, lucha contra la pobreza y medidas sobre otros factores determinantes de la TB, como migración y prisiones.

3. Intensificación de la investigación e innovación

- a. Descubrimiento, desarrollo y rápida adopción de nuevas herramientas, intervenciones y estrategias.
- b. Investigar para optimizar la implementación y el impacto, y promover innovaciones.

UE/AEE

Aunque la situación epidemiológica en la UE/AEE es generalmente favorable, no hay lugar para bajar la guardia. Una situación epidemiológica favorable similar se describió en varios países hace décadas, lo que se tradujo en una disminución de la conciencia y la reducción de los recursos y servicios para la prevención y el control de la TB. En consecuencia, hubo una reaparición de la enfermedad promovida por la epidemia del VIH, el desarrollo de la TB MDR/XDR y la agregación de la carga entre las poblaciones vulnerables.

Por esto y dentro del marco del Plan de Acción Marco de Lucha contra la TB en la Unión Europea resulta clave la vigilancia epidemiológica a través del Informe anual de vigilancia de TB elaborado por el ECDC, del seguimiento de los resultados del tratamiento, el tipaje molecular de cepas de TB-MDR/XDR a nivel de la UE y la vigilancia de la coinfección de TB/VIH.

En cuanto a las actividades para la prevención y control de la TB en la EU se basan en:

1. Visitas a los países miembros
2. Actividades del Día Mundial de la TB
3. Orientación en el manejo de contactos con casos de TB-MDR/XDR
4. Desarrollo de normas para la gestión de casos de tuberculosis en la UE
5. Uso racional de los medicamentos contra la TB

Además, se desarrollan actividades específicas para TB en poblaciones vulnerables a nivel de:

1. Control y atención de la TB infantil
2. Buenas prácticas para el control urbano de la TB
3. Desigualdades sociales y de riqueza para la TB en la UE
4. Orientación sobre el control de las enfermedades infecciosas (incluida la TB y el VIH) entre los usuarios de drogas inyectables
5. Apoyo científico para el control y la atención transfronteriza de la TB
6. Control de la TB entre los migrantes y los nacidos en el extranjero
7. TB en poblaciones que abusan de alcohol

La circunstancia de que varios Estados miembros de la UE se acercan o han llegado a la fase de eliminación con tasas de incidencia inferiores a 10 casos por 100.000 habitantes, proporciona la oportunidad de compartir experiencias y buenas prácticas para apoyar la eliminación mundial de la enfermedad, por lo que la EU/AEE participa en las diferentes iniciativas mundiales contra la TB, entre las cuales está el Subgrupo de TB Infantil de la Alianza Alto a la TB (12, 218).

3.2 Plan para la prevención y control de la TB en España

El *Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España*, aprobado por la Comisión de Salud Pública del CISNS, el 15 de noviembre de 2007 y por el CISNS, el 18 de junio de 2008, tiene como objetivo fortalecer la prevención y control de la TB en España y potenciar el desarrollo de planes autonómicos. Para ello, la Comisión de Salud Pública acordó constituir un Grupo de trabajo integrado por técnicos de las CCAA, para elaborar un Plan de Acción que unificara las estrategias fundamentales para el control de la enfermedad. Su implementación, el desarrollo y el seguimiento es una de las prioridades en Salud Pública para conseguir el control de la enfermedad a nivel nacional. La meta última del Plan es controlar, y en último término, eliminar la TB, mediante el desarrollo de acciones según las prioridades identificadas en las CCAA y a nivel estatal. Además, se estableció un objetivo para cada indicador definido teniendo en cuenta los datos de la vigilancia epidemiológica de la TB en España y los objetivos marcados por la OMS y ECDC (94).

En el *Informe de Evaluación de Indicadores de Seguimiento 2011-2014*, publicado en marzo de 2017, se presentan los cuatro aspectos fundamentales del Plan sobre los que trabajar (53),

1. Detección precoz y diagnóstico

- Aumentar la sensibilización de los profesionales de Atención Primaria y de la población general.
- Aumentar la sospecha de infección en grupos de población de riesgo (VIH, inmigrantes, alcoholismo...).
- Realizar evaluación diagnóstica de TB a todas las personas que acuden a consulta espontáneamente por presentar tos y/o expectoración durante dos o más semanas de duración.
- Realizar búsqueda activa de casos entre los contactos de enfermos tuberculosos.
- Facilitar el acceso a las pruebas diagnósticas de TB (Rx de tórax, baciloscopia y PT) en un tiempo adecuado.
- Realizar Rx de tórax y examen microbiológico en menos de 48h.
- Realizar cultivo microbiológico a toda sospecha de TB.

- Realizar identificación de especie en todo C (+).
- Realizar prueba de sensibilidad a los fármacos de primera línea a todo C (+).
- Elaborar un protocolo de medidas de aislamiento adecuadas para cada caso de TB.

2. Tratamiento de la enfermedad tuberculosa

- Ofrecer tratamiento a todos los enfermos de TB en todo el territorio del Estado.
- Incluir un subprograma de TDO para aquellos pacientes en los que se sospeche dificultades en la adherencia al tratamiento y a aquellos con TB-MDR y/o XDR.
- Realizar controles y tratamiento por profesionales expertos de referencia en TB a todos los casos que hayan sido previamente tratados.
- Registrar el tratamiento administrado, el resultado de los controles realizados y el resultado final del tratamiento.
- Elaborar un protocolo de puesta en marcha de medidas especiales en materia de salud pública, para aquellos casos en los que no se acepte realizar tratamiento antituberculoso.

3. Vigilancia de la enfermedad tuberculosa

- Fortalecer el sistema de vigilancia actual de forma que integre información microbiológica y de resistencias antimicrobianas, entre otros.
- Notificar de forma obligatoria todos aquellos casos de TB que cumplan criterios de caso sospechoso, caso probable o caso confirmado.
- Recoger las siguientes variables específicas: clasificación de caso, fecha de inicio de tratamiento, fecha de inicio de síntomas, país de origen del caso, fecha de llegada a España, tipo de caso, localización fundamental de la enfermedad, localización adicional de la enfermedad, resultados de baciloscopia, resultados de cultivo, identificación del microorganismo, otras pruebas realizadas, antibiograma, resistencia a alguno de los cinco fármacos de primera línea, presencia de anticuerpos VIH, EC realizado, resultados de tratamiento, además de las variables comunes a todas las enfermedades de declaración obligatoria (EDO) incluidas en el protocolo de vigilancia de TB.

- Establecer criterios para la definición y notificación de los casos importados en consonancia con los definidos en la Red Europea.
- Realizar el seguimiento de los resultados a los 12 meses del inicio del tratamiento.
- Declarar todo brote a las autoridades sanitarias locales, y en un período de 3 meses desde su finalización, se remitirá un informe de brote al nivel nacional.
- Realizar la investigación oportuna de todo caso de TB en un niño para detectar su fuente de infección.
- Recoger de forma sistemática los resultados de las pruebas de sensibilidad a los fármacos antituberculosos para todas las cepas aisladas.
- Realizar búsqueda activa de casos a través de otras fuentes complementarias. Esta información se deberá cruzar a nivel local.
- Integrar en el registro de casos de TB la información de los resultados de sensibilidad antibiótica y, si es posible, del patrón genético de las cepas aisladas junto con las características clínico-epidemiológicas de los casos.
- Fomentar la existencia de una red de laboratorios a nivel nacional.
- Definir un panel de indicadores para la adecuada evaluación de los programas de control de TB.

4. Estudio de contactos

- Realizar EC en cada caso diagnosticado de TB, siendo prioritarios los casos de TB pulmonar con baciloscopia o cultivo de esputo positivo, y los menores de 15 años con PT positiva y los conversores recientes de la PT.
- Realizar estudio y seguimiento de los contactos de cada caso de TB buscando contagios y caso índice.
- Realizar la supervisión de los tratamientos indicados (QP, TITL, o de la enfermedad tuberculosa).
- Coordinar los centros implicados en el EC, los equipos sanitarios que realizan el diagnóstico y los laboratorios de microbiología.
- Unificar en un único formulario la recogida de información sobre los contactos, y se integrará en una base de datos.
- Realizar una evaluación anual del sistema de información sobre contactos.

- Facilitar la derivación de los casos y los contactos a los servicios de asistencia social y/o jurídica tras el conocimiento sobre el entorno doméstico, social y laboral, para poder mejorar sus condiciones de vida.

Actualmente se está trabajando en la actualización del *Plan* siguiendo las directrices marcadas desde la Región Europea de la OMS 2016-2020 y en el marco de la Estrategia Global lanzada por OMS y la Agenda para el Desarrollo Sostenible 2030.

3.3 Programa de prevención y control de la TB en Galicia

La Dirección General de Salud Pública de la Consellería de Sanidad de Galicia publicó recientemente una actualización del PGPCTB y que abarca el período 2017-2020, con la que se pretende conseguir una reducción de la incidencia de esta enfermedad del 25% respecto a la del año 2015, y en el marco de la estrategia *Fin a la TB* de la OMS (219).

En la *Actualización del PGPCTB: 2017-2020* se mantiene la lucha contra la TB como línea clave de Salud Pública, con cinco líneas estratégicas de intervención:

- Disminuir el retraso diagnóstico
- Evaluación social de todos los pacientes
- Mejorar el diagnóstico microbiológico
- Potenciar los estudios de contactos y de infección tuberculosa
- Continuar la vigilancia

Las medidas disponibles para el control de la TB (figura 43) y el marco estratégico a medio y largo plazo del Programa (figura 44), se describen a continuación:

Figura 43. Mecanismo de acción y medidas disponibles para el control de la TB

Mecanismo de acción	Medidas
Reducir el número y la capacidad de contagio de las fuentes	Diagnóstico precoz Aislamiento del paciente bacilífero Tratamiento correcto hasta la curación
Dificultar la transmisión del bacilo	*Mejora de las condiciones de vida
Evitar la aparición de infectados y de enfermos	Control de los contactos Tratamiento de los infectados
Incrementar la resistencia del huésped frente a la enfermedad	*Mejora del estado de salud, la nutrición, acceso al sistema sanitario, modificar conductas de riesgo, etc.

* Medidas que no dependen exclusivamente del sistema sanitario

Figura 44. Marco estratégico a medio y largo plazo del PGPCTB

Impacto	Un mundo libre de TB				
Resultados a largo plazo	Reducir la incidencia de la TB y conseguir su eliminación				
Resultados a medio plazo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reducir la incidencia de TB, TB respiratoria, TB respiratoria bacilífera y TB en < 5 años, en un 25 % para el 2020 en comparación con los niveles de 2015 ▪ Mantener las tasas de éxito de los tratamientos de los casos nuevos de TB respiratoria confirmada (excluyendo las TB-MDR) en un 85 % ▪ Conseguir unas tasas de éxito del tratamiento de los casos nuevos de TB-MDR de un 75 % 				
Objetivos	Disminuir el retraso diagnóstico	Mejorar el diagnóstico microbiológico	Evaluar socialmente a todos los pacientes/ supervisión de los tratamientos	Potenciar los estudios de contactos/infección tuberculosa en grupos vulnerables	Continuar con la vigilancia (SITUB)

Fuente: Dirección Xeral de Saúde Pública. *Actualización del PGPCTB: 2017-2020*. Santiago de Compostela, 2016. Disponible en https://www.sergas.es/Saude-publica/Documents/4452/programa_TB_2017-2020.pdf

II. OBJETIVOS

OBJETIVOS

Objetivo general:

Describir la evolución de la TB pediátrica en Galicia desde la implantación del Programa Gallego de Prevención y Control de la TB en 1996 hasta el 2011 y sus características epidemiológicas.

Objetivos específicos:

1. Determinar las características epidemiológicas de la TB infantil en Galicia entre los años 1996 y 2011. Analizar diferencias según edad, sexo y origen de nacimiento.
2. Presentar la incidencia de la TB pediátrica en Galicia según grupo de edad, sexo y año. Identificar qué áreas sanitarias gallegas registran una mayor tasa de incidencia.
3. Describir los factores de riesgo asociados a la enfermedad tuberculosa infantil. Impacto de la inmigración y de la infección por VIH en la TB pediátrica de Galicia.
4. De infección a enfermedad: bases diagnósticas. Antibiogramas.
5. Tratamiento de la infección tuberculosa pediátrica: pautas cortas vs pauta estándar. Análisis de la adherencia y tolerancia de ambas pautas.
6. Tratamiento de la enfermedad tuberculosa pediátrica. Adherencia y tolerancia.
7. Determinar el número de brotes de TB infantil en Galicia. Cuantificar los casos índices identificados y determinar el tipo de convivencia. Mediana en días del retraso diagnóstico. Estudio de contactos vs epidemiología molecular.
8. TB pediátrica en Galicia: análisis de la situación en relación a los países de nuestro entorno. Impacto del Programa gallego de TB en la evolución de la misma.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño, población y ámbito del estudio

Estudio observacional descriptivo retrospectivo basado en datos del Sistema de Información de TB de Galicia (SITUB). Período: 1996-2011. Población a estudio: casos y contactos de TB registrados en edad pediátrica (0-14 años). Ámbito: Galicia. Criterio de exclusión: casos y contactos donde la variable “edad” no consta.

VARIABLES ANALIZADAS:

- Sociodemográficas: unidades de tuberculosis (área sanitaria), edad (pediátrica), sexo, país de origen.
- Variables relacionadas con la infección/enfermedad: tipo TB, localización TB, origen de la información, factores de riesgo, infección VIH, prueba de tuberculina, patrones radiológicos, microbiología (baciloscopia, cultivo y pruebas de sensibilidad a fármacos), resistencias, tratamientos supervisados, pautas de tratamiento de infección tuberculosa, resultado final de los tratamientos instaurados (enfermedad o preventivos).
- Variables relacionadas con los estudios de contactos: contactos en edad pediátrica, caso índice, diagnóstico de los contactos, tipo de convivencia, brotes de TB, retraso diagnóstico, RFLP.

Las poblaciones de referencia se obtuvieron del Instituto Gallego de Estadística (IGE) a 1 de enero de cada año entre 1996 y 2011.

Análisis estadístico: métodos descriptivos, ji cuadrado, odds ratio (OR) e intervalo de confianza (IC) correspondiente del 95% y, se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$. Epidat versión 3.1. (Programa libre desarrollado por el Servicio de Epidemiología de la Dirección Xeral de Saúde Pública de la Consellería de Sanidade (Xunta de Galicia) con el apoyo de la Organización Panamericana de la Salud y la Universidad CES de Colombia)

Metodología

Galicia, es una CA del noroeste de España, que tiene una extensión territorial de 29.574,4 Km², una población de 2.762.198 habitantes y una densidad de 94,5 habitantes por Km².

que está dividida en siete grandes áreas hospitalarias, cada una de las cuales cuenta con una UTB de referencia, formada por personal médico, de enfermería y de trabajo social. En este ámbito se realizó un estudio de cohorte observacional descriptivo y retrospectivo basado en datos epidemiológicos de tuberculosis infantil obtenidos del SITUB y registrados por medio de dos sistemas: 1) declaración de casos pasivos, utilizando el formulario de declaración oficial para informar al sistema específico de vigilancia de TB en Galicia (declaración obligatoria), y 2) mediante una búsqueda activa de los posibles casos no declarados en los Servicios de Microbiología, Histopatología y Farmacia, Registros de Altas Hospitalarias, Sida, Instituciones Penitenciarias y Mortalidad. El período de estudio fue desde el 1 de enero de 1996 al 31 de diciembre de 2011.

Las definiciones de caso y su clasificación, y de tratamiento supervisado se recogen en las páginas 60-63 del texto, y la de brote en la página 126. El retraso diagnóstico se define como la diferencia de días entre la fecha de comienzo de síntomas y la fecha de comienzo del tratamiento. En cuanto a la población inmigrante, el PGPCTB hace referencia a aquellas personas nacidas fuera de España y provenientes de un país de alta endemia tuberculosa. Los contactos se definen como toda persona (familiar, compañeros de trabajo, escuela, amigos, etc.) en riesgo de contagio por estar expuestos a una fuente de infección tuberculosa. Además, las definiciones de adherencia y tolerancia se corresponden con la finalización correcta del tratamiento y con la toxicidad hepática respectivamente.

Las pruebas de sensibilidad a fármacos se realizaron en el Laboratorio de Referencia de Micobacterias de Galicia (creado en 1998) y en el que, desde el 2004, se estudian todas las cepas de *M.tuberculosis* aisladas en Galicia (anteriormente sólo a los grupos de riesgo, entre ellos los niños < 5 años).

Los casos de TB multirresistente son revisados periódicamente por la “Comisión Gallega para la Evaluación del Manejo de la Tuberculosis Resistente a Fármacos” (Orden del 25 de enero de 2001. Diario Oficial de Galicia, número 22, de 31 de enero de 2001).

La supervisión del tratamiento se lleva a cabo a través de los trabajadores sociales integrados en el equipo de las UTB.

IV.RESULTADOS

1. Estudio descriptivo general del período 1996-2011

La incidencia de TB infantil en Galicia ha triplicado la media europea hasta el último año revisado del ECDC con datos de 2015, reflejando así la situación epidemiológica de esta enfermedad en nuestra CA. Desde la puesta en marcha del PGPCTB, los datos epidemiológicos de los niños infectados o enfermos y los estudiados a través de la investigación de contactos han sido registrados en el SITUB.

No existe hasta la fecha ninguna publicación donde los datos de los niños expuestos a la TB en Galicia se expongan de manera pormenorizada, plasmando las peculiaridades de nuestra TB infantil en relación a la de los adultos y donde se visualice la eficacia de las medidas de prevención y control realizadas.

Análisis descriptivo general

Presentamos un estudio descriptivo retrospectivo en el que se analizan 16 años de PGPCTB, desde su puesta en marcha en 1996 hasta el 2011. Son en total 19.276 casos nuevos de TB, de los que 1.256 (6,5%) fueron menores de 15 años, y 640 < 5 años. A su vez, los contactos supusieron un total de 123.882, de los que 21.262 (17,2%) fueron en menores de 15 años y 5.355 de ellos < 5 años. Del número total de casos y de contactos se excluyeron aquellos donde la variable “edad” no fue registrada.

En las tablas 1, 2 y 3 exponemos de forma global las variables analizadas para casos y para contactos con el objeto de darle una visión general y desagregando los datos entre niños (< 15 años) y adultos (\geq 15 años), y por grupos de edad pediátrica entre los <5 y los de 5-14 años, así como la significación estadística entre niños y adultos y definida para nuestro estudio como valor $p < 0,05$.

Casos

Entre 1996-2011 la TB infantil supuso el 6,5% del total de TB en nuestra CA, presentándose la misma proporción entre niños < 5 años (3,3%) y de 5-14 años (3,2). En adultos, la proporción en hombres (61,2%) es mayor que en mujeres, situación diferente en la edad pediátrica donde es similar entre ambos sexos (varones 51,2%).

Tanto en niños como en adultos los casos autóctonos son la mayoría, 97,1% y 98,7% respectivamente. Es reseñable el impacto de las adopciones internacionales sobre la TB infantil durante el período de estudio, representando el 37,8% de los casos en niños, y de los cuales dos fueron casos importados multirresistentes. En lo que respecta a la coinfección con VIH resultó ser baja, 0,3% en niños y 5,9 en adultos.

A pesar de ser una enfermedad de declaración obligatoria, se detectaron a través de las UTB por búsqueda activa de casos el 34,2% en niños, cuyas fuentes de información fueron un 17,2% por contacto con enfermo, 3,2% servicio de Microbiología, 2,7% registro de altas hospitalarias, 0,4% por Farmacia, 0,4% por Anatomía patológica, 10,2% otros servicios y 0,2% donde no consta la fuente.

En niños, los casos iniciales (nunca tratados anteriormente) fueron el 99% y, de los previamente tratados un 0,8% fueron recidivas y un 0,2% pérdida/abandono, mientras los iniciales en adultos fueron un 91,8%.

Las localizaciones más frecuentes en la TB infantil son la pulmonar (55,1%), TB primaria (31,0%), nódulos linfáticos extratorácicos (7,2%) y pleural (7,0%). En los 16 años de Programa se diagnosticaron 18 (2,8%) casos de TB meníngea en niños <5 años, tres de los cuales fueron menores de 1 año de edad. El hallazgo de Rx tórax cavitada se presentó en el 6,1% (2,0% en < 5 años y 9,4% en niños de 5-14 años), muy diferente al 36,5% de los adultos.

En cuanto a la confirmación bacteriológica por C (+) en muestras respiratorias resultó ser del 31,6% en los casos de TB infantil y con B (+) en el 6,5%. Las diferencias con los adultos son muy sustanciales suponiendo un 81,4% y 56,7% respectivamente.

Se realizó antibiograma al 25,9% de los niños con C (+), detectándose resistencias en el 6,8%, de las que el 1% eran multirresistentes. Las resistencias en < 5 años ascendieron al 8,2%, mientras fueron del 10,8% en adultos. Todos los casos de TB infantil resistente fueron formas primarias.

El éxito del tratamiento, definido como curación bacteriológica más tratamiento completado, fue del 98,1% (el 87,2% en adultos). A 120 (11,8%) niños se les supervisó el tratamiento, y un 13,7% a los adultos.

Contactos

Mediante la investigación de los contactos se detectan nuevos infectados y enfermos, a la vez que se corta la cadena de transmisión. Se inicia su estudio a partir de un adolescente o adulto con TBP y priorizando aquellos casos que son bacilíferos, o bien cuando se detecta un niño enfermo (evento centinela) tratando de investigar el caso fuente origen de la transmisión. El caso índice sería el primer caso detectado y el caso fuente el caso responsable de la transmisión (la mayoría de las veces el caso índice y el caso fuente es el mismo).

Estudio de contactos

De un total de 5.305 casos diagnosticados de TBP B (+) se le realizó EC al 75,6% de ellos, mientras a los 2.938 casos diagnosticados de TBP con baciloscopia negativa / no consta (B (-/nc)) únicamente al 49,4% de los mismos.

En cuanto a los EC realizados, completaron el estudio casi la mayoría de los niños con un 93,6%, frente al 86,4% de adultos. A través de los EC, se detectaron el 43,1% de los casos TB infantil, en cambio fue un 9,3 de los casos en adultos. El porcentaje es superior si se trata de niños < 5 años (46,9%).

Características de los contactos

De los contactos estudiados, resultaron infectados el 10,4% en edad pediátrica y un 35,4% de adultos.

El grado de infección, tanto en niños como en adultos, fue más elevado cuando se trató de un caso índice bacilífero, con el 13,5% y el 36,7% respectivamente. Así mismo, un 3,3% de los contactos infantiles enfermaron frente 0,9 de los adultos. El porcentaje de enfermedad ascendió al 7,9% en los contactos < 5 años.

Se indicó TITL al 71,1%, de los contactos infantiles infectados (41,2% en adultos), la finalización correcta del tratamiento fue del 70,0% frente al 59,6% en adultos. La cumplimentación de los niños < 5 años descendió al 58,2%. En cuanto a la QP, se indicó únicamente al 17,1% de los contactos no infectados < 5 años de caso índice bacilífero.

La mayoría de las variables comparadas para < 15 años/ \geq 15 años fueron estadísticamente significativas, salvo para las localizaciones de TB miliar ($p=0,1263$) y TB meníngea ($p=0,4658$) y, en los resultados de la TB resistente ($p=0,1983$) y sensible ($p= 0,0636$).

1.1 Tablas resumen

Tabla 1. Características de los casos de TB en niños/adultos en Galicia. 1996-2011

Período 1996-2011	0-4 años		5-14 años		<15 años		≥15 años		P* <15/≥15
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Nº de casos totales	642	-	617	-	1.259	-	18.222	-	
Nº de casos nuevos (incidentes) ^a	640	3,3	616	3,2	1.256	6,5	18.020	93,5	
Inicial	636	99,4	610	99,0	1.246	99,2	16.538	91,8	<0,0001
Recidiva	4	0,6	6	1,0	10	0,8	1.482	8,2	-
Hombre	323	50,5	320	51,9	643	51,2	11.027	61,2	<0,0001
Nacidos fuera de España	14	2,2	23	3,7	37	2,9	234	1,3	<0,0001
Búsqueda activa de los casos	233	36,6	197	32,0	430	34,2	6.699	37,2	<0,0001
Coinfección TB/VIH	2	0,3	2	0,3	4	0,3	1.062	5,9	<0,0001
Antecedente de contacto TB	300	46,9	241	39,1	541	43,1	1.671	9,3	<0,0001
Localización									
TB primaria	220	34,4	171	27,6	389	31,0	100	0,6	<0,0001
Pulmonar	343	53,6	349	56,7	692	55,1	12.017	66,7	<0,0001
cavitada	7	2,0	34	9,4	42	6,1	4.390	36,5	<0,0001
Pleural	18	2,8	70	11,4	88	7,0	3.013	16,7	<0,0001
Miliar	15	2,3	5	0,8	20	1,6	405	2,2	0,1263
Nódulos linfáticos intratorácicos	11	1,7	4	0,6	15	1,2	60	0,3	<0,0001
Nódulos linfáticos extratorácicos	63	9,8	27	4,4	90	7,2	1.747	9,7	0,0032
TB meníngea	18	2,8	11	1,8	29	2,3	362	2,0	0,4658
TB en otros órganos	18	2,8	29	4,7	47	3,7	2.207	12,2	<0,0001
Cultivo positivo (muestras respiratorias)	192	34,1	149	28,8	341	31,6	9.802	81,4	<0,0001
Bacilífero	27	4,8	42	8,1	70	6,5	6.813	56,7	<0,0001
Antibiograma	59	26,5	44	25,3	103	25,9	3.997	32,2	
Sensibles	53	89,8	41	93,2	94	91,3	3.382	84,6	0,0636
TB- R	5	8,5	2	4,5	7	6,8	430	10,8	0,1983
TB- MDR ^b	0	0,0	1	2,3	1	1,0	72	1,8	0,8011
Situación final del tratamiento									
Tratamiento completado	624	97,5	580	94,2	1.204	95,8	12.866	71,4	<0,0001
Curación bacteriológica	5	0,8	23	3,7	28	2,2	2.847	15,8	<0,0001
Muerte por TB	0	0	0	0	0	0	251	1,4	-
Muerte por otras causas	1	0,2	2	0,3	3	0,2	1.205	6,7	<0,0001
Abandono/pérdida	9	1,4	8	1,2	17	1,3	411	2,3	0,0310
Traslado	1	0,2	3	0,5	4	0,3	207	1,1	0,0063
No consta	0	0	0	0	0	0	216	1,2	-
Supervisión (1998-2011)	-	-	-	-	120	11,8	2.467	13,7	<0,0001

*p<0.05 estadísticamente significativo

^a El cálculo del porcentaje se hace sobre el total de casos nuevos, excepto cultivo y baciloscopia sobre muestras respiratorias y antibiograma sobre el total de cultivos positivos

^b Se excluyen dos casos de TB-MR importadas procedentes de adopciones internacionales

Tabla 2. N° y porcentaje de estudios de contacto realizados según bacteriología del caso índice y, su finalización para niños/adultos. Galicia 1996-2011

Estudio de contactos	N°	%	Total
% EC en TBP	8.243	63,6	12.964
% EC en TBP B (+)	5.305	75,6	7.016
% EC en TBP B (-/nc)	2.938	49,4	5.948
Finalización del estudio de contactos *			
<15 años	19.895	93,6	21.262
≥15 años	85.870	86,4	99.441

* <15 años / ≥15 años: $p = < 0,0001$ ($p < 0,05$ estadísticamente significativo)

Tabla 3. Características de los contactos de TB en niños/adultos en Galicia. 1996-2011

Período 1996-2011	0-4 años		5-14 años		<15 años		≥15 años		P* <15/≥15
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	
N° de contactos (TBP)	5.355	25,2	15.907	74,8	21262	17,2	102.620	82,8	-
Contactos infectados (TBP)	359	6,7	1.847	11,6	2.206	10,4	36.341	35,4	<0,0001
% TITL indicados	261	72,7	1.308	70,8	1.569	71,1	14.988	41,2	<0,0001
% TITL finalizados correctamente	152	58,2	946	72,3	1.098	70,0	8.926	59,6	<0,0001
Contactos enfermos (TBP B+)	242	7,6	188	1,9	430	3,3	754	0,9	<0,0001
Contactos infectados (TBP B+)	296	9,3	1.444	14,9	1.740	13,5	29.833	36,7	-
Contactos no infectados (TBP B+)	2.439	17,1	-	-	-	-	-	-	-

* $p < 0,05$ estadísticamente significativo

Fuente tablas 1-3: Elaboración propia con los datos aportados por el PGPCTB.

2. Incidencia de la TB pediátrica en Galicia

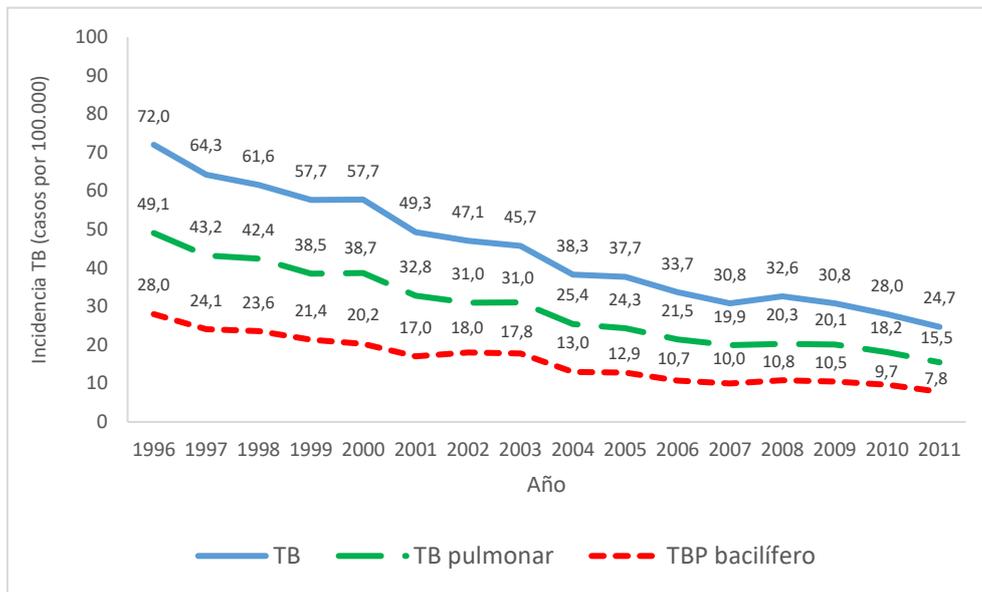
La incidencia se calcula anualmente a partir de los casos nuevos de TB (iniciales y recidivas) por 100.000 habitantes. Es el indicador para ver la evolución del número de casos en una comunidad en un período de tiempo. A su vez, la razón de tasas de incidencia (ratio) entre niños/adultos sirve de indicador para medir de forma indirecta el nivel de transmisión en la comunidad. Una menor transmisión se traduce en una disminución de este indicador. Estos valores se usan como indicadores de incidencia recomendados por el ECDC para ver la evolución de la TB.

2.1 Incidencia de la TB

El descenso de las fuentes de infección es el pilar fundamental para el control de la TB en la comunidad, viéndose reflejada en una menor transmisión en los niños, principalmente los < 5 años considerados como los marcadores de la misma en la comunidad.

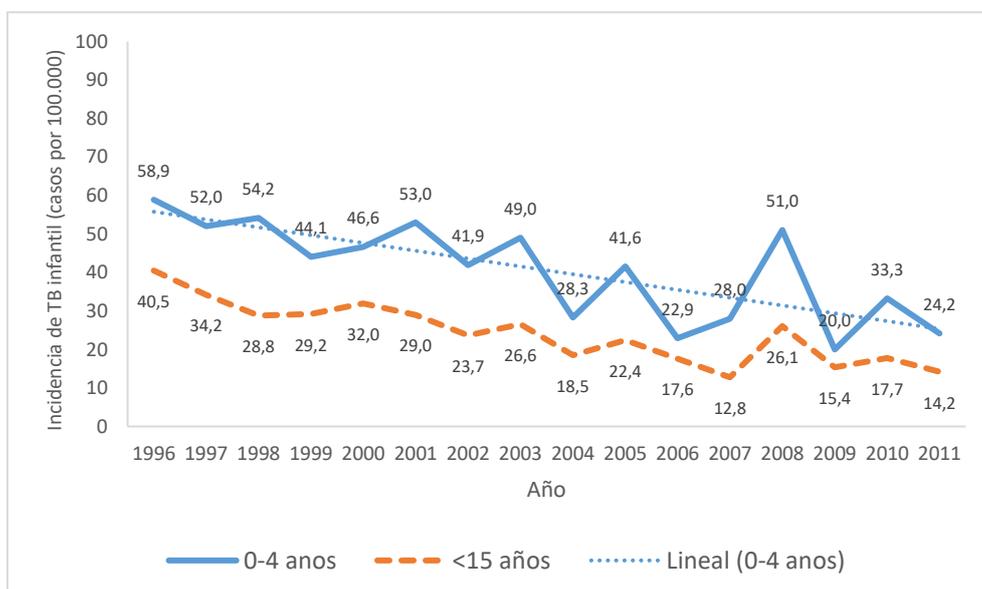
Entre 1996-2011, la tasa de incidencia de la TB en Galicia pasó de 72 a 24,7 casos por 100.000 habitantes, con un ritmo de descenso relativo anual del 6,9 %. El número total de casos disminuyó un 65,0% en los 16 años estudiados. A su vez, la TB transmisible por vía respiratoria representada por la TBP y la TBP bacilífera (la más contagiosa), presentaron una incidencia para TBP de 49,1 a 15,5 y para TBP bacilífera de 28 a 7,8 casos por 100.000, con un ritmo de descenso relativo anual de 7,4% y 8,2% respectivamente (figura 45).

Figura 45. Evolución de la incidencia de la TB, TBP y TBP bacilífera por año. Galicia 1996-2011



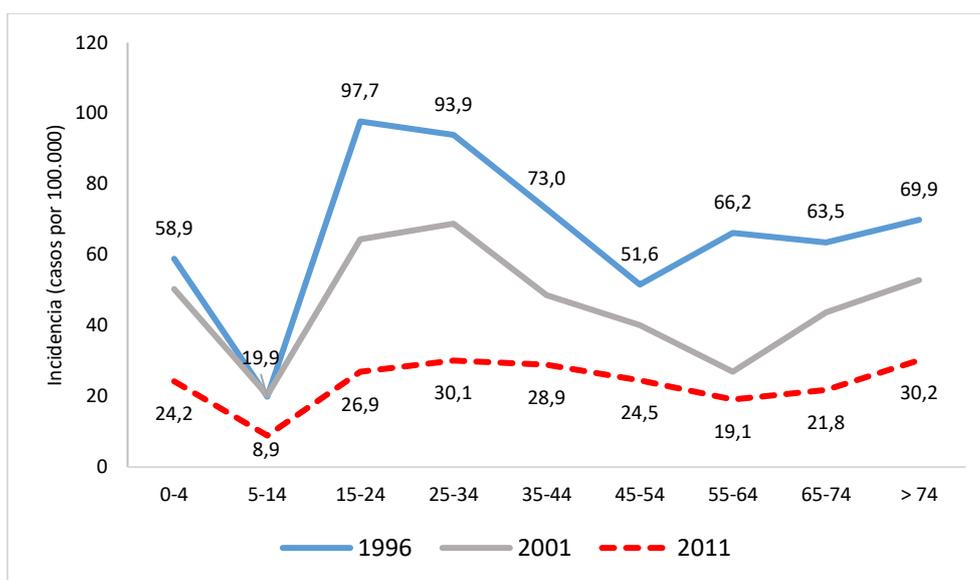
De forma comparativa presentamos en la figura 46 la evolución de la incidencia en la edad pediátrica y, en particular en los niños < 5 años por su importancia epidemiológica. En este grupo de edad grupo el número de casos entre 1996-2011 disminuyó un 55,7% y su tasa de incidencia pasó de 58,9 a 24,2 casos por 100.000, correspondiendo a un ritmo de descenso anual del 6,6%, (tabla 6) inferior al de la TB transmisible.

Figura 46. Evolución de la incidencia de la TB infantil y de la TB en 0-4 años por año. Galicia 1996-2011



En la figura 47 se presenta la evolución de la incidencia por grupos de edad comparando los años 1996, 2001 y 2011 para una visualización más gráfica de la misma. Se ve como en el año 2011 se alcanza una distribución de los casos por edades más uniforme y con una tendencia a aumentar hacia edades más avanzadas.

Figura 47. Evolución de la incidencia de TB en Galicia por grupo de edad en los años 1996, 2001 y 2011



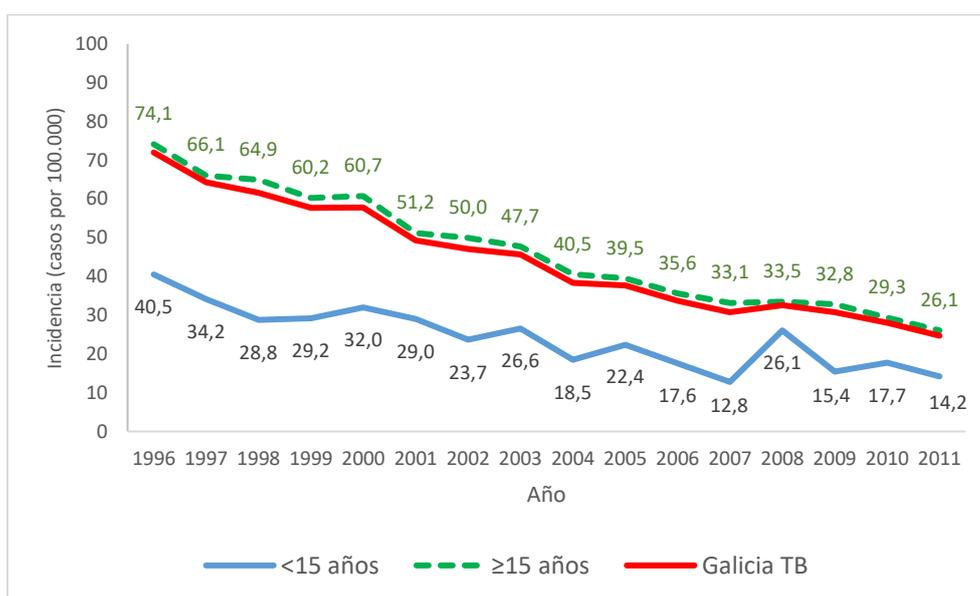
2.2 Incidencia por edad

Niños/adultos

De forma desglosada para niños y adultos (figura 48, tabla 4) vemos como en los menores de 15 años descendieron de 118 casos en 1996 a 46 en 2011 (61%), correspondiendo a una incidencia de 40,5 y 14,2 por 100.000 (OR 2,7; IC 95% 1,9-3,8; p= 0,0000) y un descenso relativo anual del 6,8%. En adultos, los casos descendieron de 1.757 a 644, (63,3%) que corresponden a 74,1 y 26,1 respectivamente (OR 2,9; IC 95% 2,7-3,2; p= 0,0000).

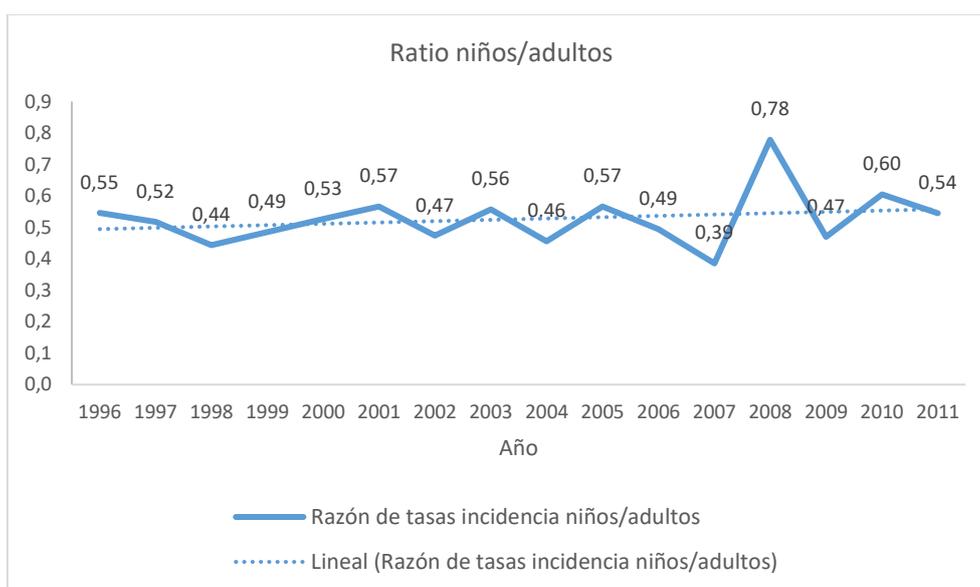
En los 16 años de Programa, la disminución del número de casos en niños frente al de los adultos (61% vs 63,3%), no fue estadísticamente significativo (p= 0,5265).

Figura 48. Evolución de la incidencia de niños/adultos. Galicia 1996-2011



En Galicia el ratio niños/adultos presenta un promedio de 0,53 para el período 1996-2011, situándose en 0,39 en el año 2007 y en 0,78 en el 2008 (figura 49), mientras que el cambio relativo anual del ratio tras los 16 años de Programa no presentó variación (-0,02), aunque sí veremos como se presenta al analizarlo por áreas sanitarias (figura 55).

Figura 49. Evolución del ratio niños/adultos y línea de tendencia. Galicia 1996-2011



Niños por grupo de edad

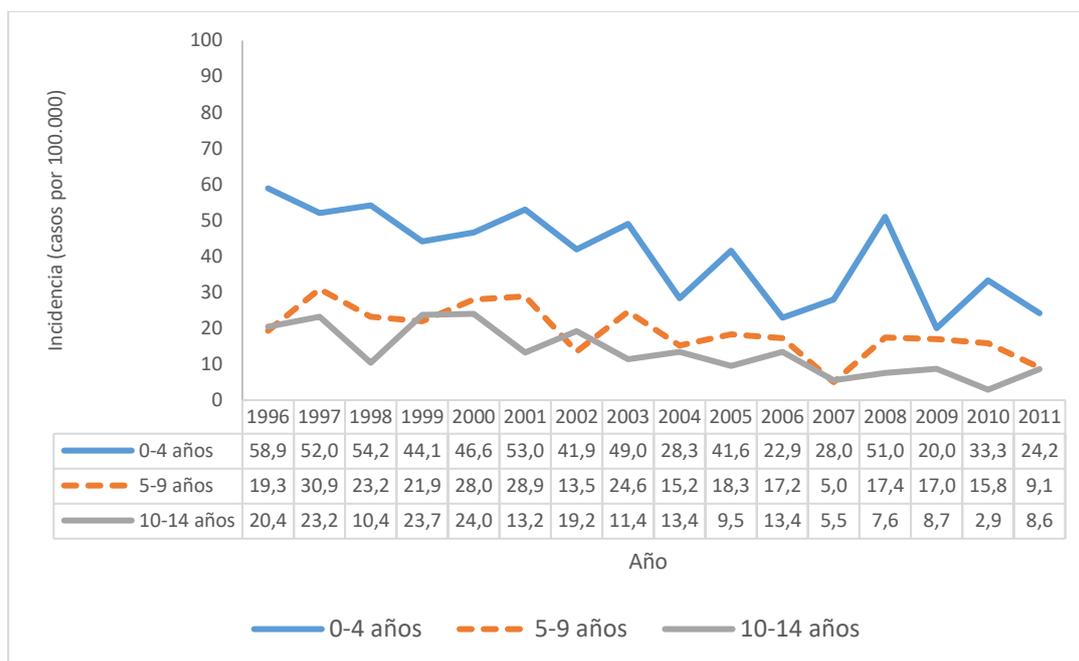
La distribución del número de casos, porcentaje e incidencia de la TB pediátrica desglosada entre los grupo de edad de 0-4 años, de 5-9 años y de 10-14 años, por año entre 1996-2011, se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. N° de casos, porcentaje e incidencia de la TB infantil por grupo de edad y año. Galicia 1996-2011

Grupo edad	0-4 años			5-9 años			10-14 años			<15 años			Total
	Nº	%	Incid.	Nº	%	Incid.	Nº	%	Incid.	Nº	%	Incid.	
1996	61	3,3	58,9	24	1,3	19,3	33	1,8	20,4	118	6,3	40,5	1.875
1997	49	2,9	52,0	37	2,2	30,9	35	2,1	23,2	121	7,2	34,2	1.687
1998	56	3,4	54,2	29	1,8	23,2	17	1,0	10,4	102	6,2	28,8	1.641
1999	42	2,7	45,2	25	1,6	21,9	33	2,1	23,7	100	6,5	29,2	1.538
2000	43	2,7	46,6	31	2,0	28,0	32	2,0	24,0	106	6,8	32,0	1.564
2001	45	3,4	53,0	31	2,3	28,9	17	1,3	13,2	93	7,0	29,0	1.328
2002	37	2,9	41,9	14	1,1	13,5	24	1,9	19,2	75	5,8	23,7	1.284
2003	45	3,6	49,0	25	2,0	24,6	14	1,1	11,4	84	6,7	26,6	1.246
2004	27	2,6	28,3	15	1,4	15,2	16	1,5	13,4	58	5,9	18,5	1.046
2005	41	3,9	41,6	18	1,7	18,3	11	1,1	9,5	70	6,7	22,4	1.038
2006	23	2,5	22,9	17	1,8	17,2	15	1,6	13,4	55	5,9	17,6	930
2007	29	3,4	28,0	5	0,6	5,0	6	0,7	5,5	40	4,7	12,8	855
2008	56	6,2	51,9	18	2,0	17,4	8	0,9	7,6	82	9,0	26,1	909
2009	22	2,6	20,0	18	2,1	17,0	9	1,0	8,7	49	5,7	15,4	862
2010	37	4,7	33,3	17	2,2	15,8	3	0,4	2,9	57	7,3	17,7	783
2011	27	3,9	24,2	10	1,4	9,1	9	1,3	8,6	46	6,7	14,2	690
Total	640	3,3		334	1,7		282	1,5		1256	6,5		19.276

El promedio de casos infantiles con respecto del total de Galicia fue del 6,5%, oscilando entre el 4,7% en 2007 y el 9,0% en 2008. Si lo analizamos por grupo de edad los porcentajes fueron del 3,3%, 1,7% y 1,5% en niños <5 años, de 5-9 años y de 10-14 años respectivamente. Comparativamente, el grupo de 10-14 años presentan el menor porcentaje y la incidencia más baja (figura 50)

Figura 50. Evolución de la incidencia de TB infantil por grupo de edad y año. Galicia 1996-2011



2.3. Incidencia por sexo

Mientras en la TB del adulto predomina el sexo masculino (61,2%), en edad pediátrica no existe esa diferencia, con un 51,2% de casos en varones. De igual manera sucede en niños por grupo de edad, con un 50,5% de los casos en < 5 años y el 51,9 % en los de 5-14 años) (tabla 1). En las figuras 51 y 52 se presentan la evolución de la incidencia por sexo entre niños y adultos.

Figura 51. Evolución de la incidencia de TB infantil por sexo y año. Galicia 1996-2011

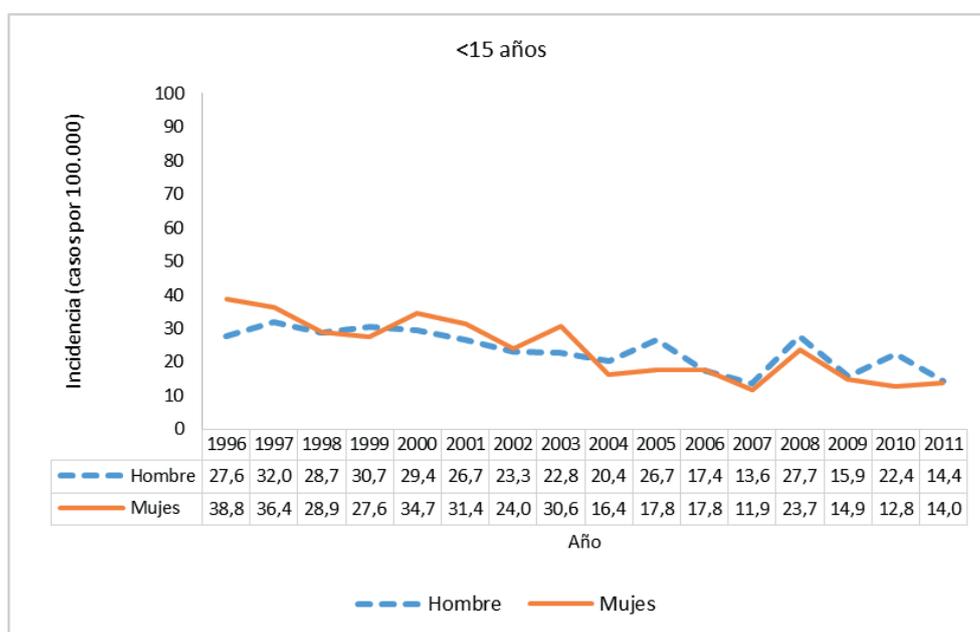
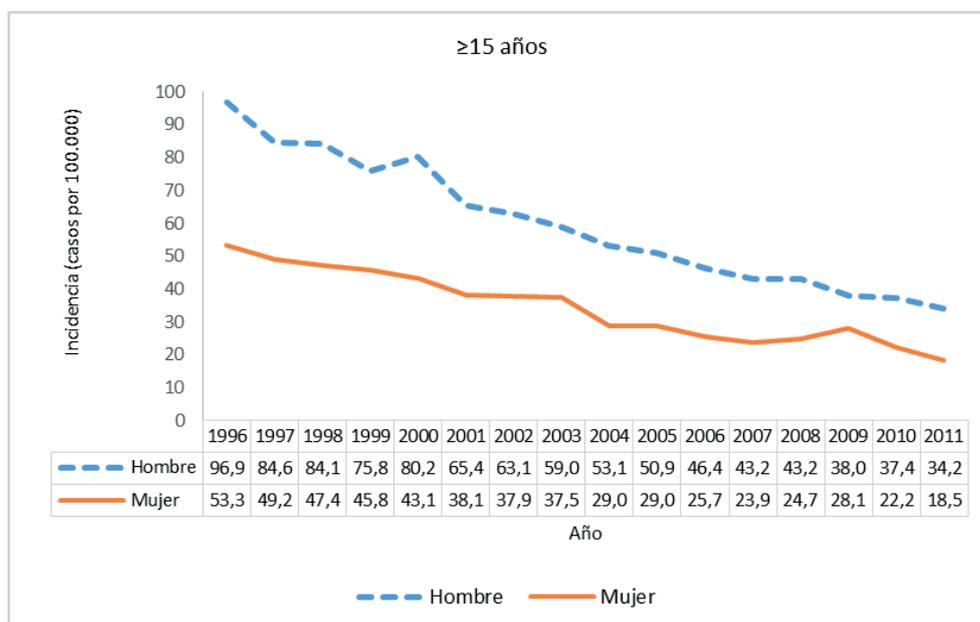
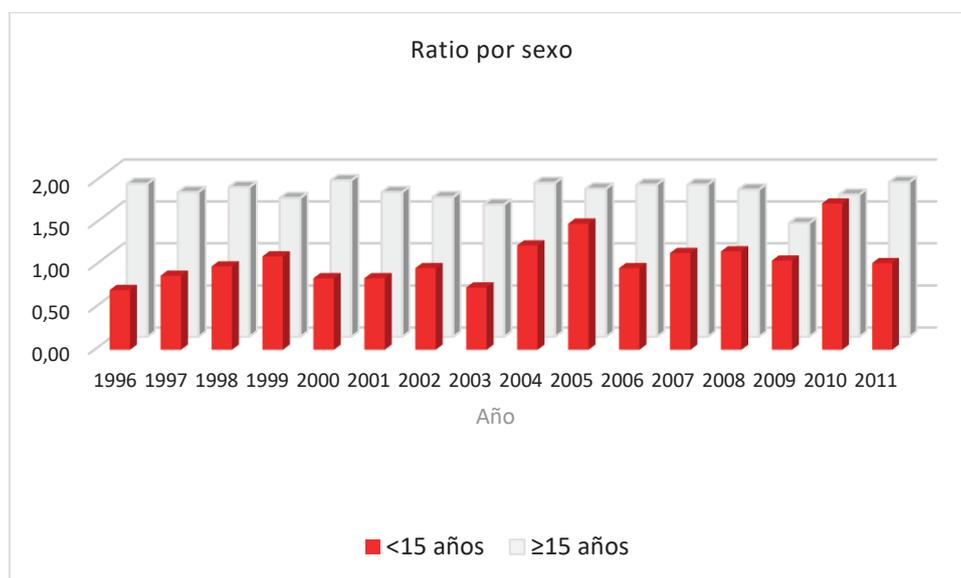


Figura 52. Evolución de la incidencia en ≥ 15 años por sexo y año. Galicia 1996-2011



El ratio por sexo para el período 1996-2011 presentó un promedio de 1,06 en < 15 años frente al 1,73 en los ≥ 15 años. Su evolución anual se presenta en la figura 53.

Figura 53. Ratio por sexo en niños/adultos y año. Galicia 1996-2011



2.4. Incidencia por áreas sanitarias correspondientes a las UTB

Datos comparativos por UTB

Antes de iniciar el análisis pormenorizado por UTB, presentamos los datos entre UTB para el período 1996-2011, según el número y porcentaje de TB infantil por grupos de edad (tabla 5), el cambio relativo anual de la incidencia de la TB infantil y TB de adultos (tabla 6) y el ratio de niños/adultos (figura 54).

Número y porcentaje de la TB infantil por grupo de edad y UTB

Globalmente las áreas de Santiago, Pontevedra y Vigo son las que presentan el porcentaje de TB infantil superior (8,1% vs 7,9% vs 7,3%) y Lugo y Ourense el menor (3,9% vs 4,3%) (Tabla 5).

Tabla 5. N° y porcentaje de casos de TB infantil por grupo de edad y UTB. Galicia 1996-2011

1996-2011	0-4 años		5-14 años		<15 años	
	Nª	%	Nª	%	Nª	%
A Coruña	159	3,5	122	2,7	281	6,2
Ferrol	33	2,3	55	3,8	88	6,1
Lugo	41	1,9	51	2,4	92	4,3
Ourense	42	1,9	45	2,0	87	3,9
Pontevedra	86	3,9	88	4,0	174	7,9
Santiago	112	3,8	124	4,2	236	8,1
Vigo	167	4,1	131	3,2	298	7,3
Total	640	3,3	616	3,2	1.256	6,5

Por grupos de edad y área, Vigo y A Coruña son los que presentan mayor proporción de casos en los < 5 años con respecto al del grupo de 5-14 años.

Cambio relativo anual de la incidencia de la TB infantil y de la TB en adultos

Además de presentar el ritmo de descenso anual de la incidencia de TB tanto infantil como de adultos por UTB, incluimos también a los < 5 años por su importancia epidemiológica (tabla 6).

Tabla 6. Porcentaje del cambio relativo anual de TB en niños de 0-4 años y de TB en niños y adultos por UTB. Galicia 1996-2011

1996-2011	% Cambio relativo anual de la incidencia TB en niños y en adultos		
	0-4 años	<15 años	≥15 años
UTB			
A Coruña	-2,4	-2,6	-6,3
Ferrol	-9,5	-12,1	-6,3
Lugo	-18,6	-8,6	-5,9
Ourense	-3,1	-8,9	-4,0
Pontevedra	-5,1	-7,3	-6,5
Santiago	-2,9	-0,8	-8,4
Vigo	-12,9	-11,2	-6,4
Total	-6,6	-6,8	-6,9

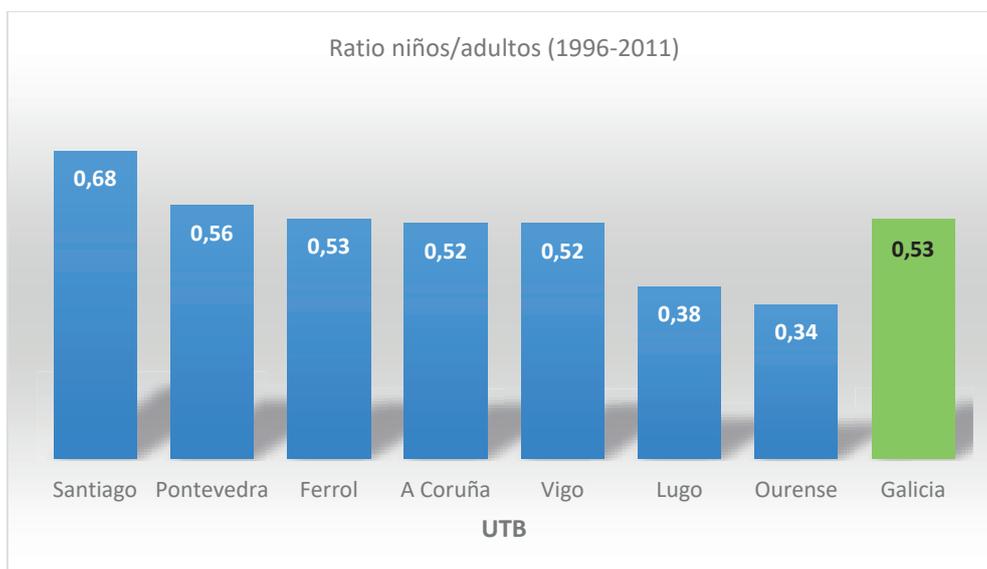
En conjunto, si analizamos el descenso de los < 15 años frente a los adultos, vemos que únicamente son las áreas de Santiago (0,8% vs 8,4%) y de A Coruña (2,6 vs 6,3%) las que presentan una disminución de TB infantil inferior con respecto a la de los adultos. En el resto de las áreas la tendencia se invierte.

En los <5 años, el ritmo de descenso anual más importante fue en Lugo (18,6%), seguido de Vigo (12,9%) y Ferrol (9,5%).

Ratio de niños/adultos por UTB

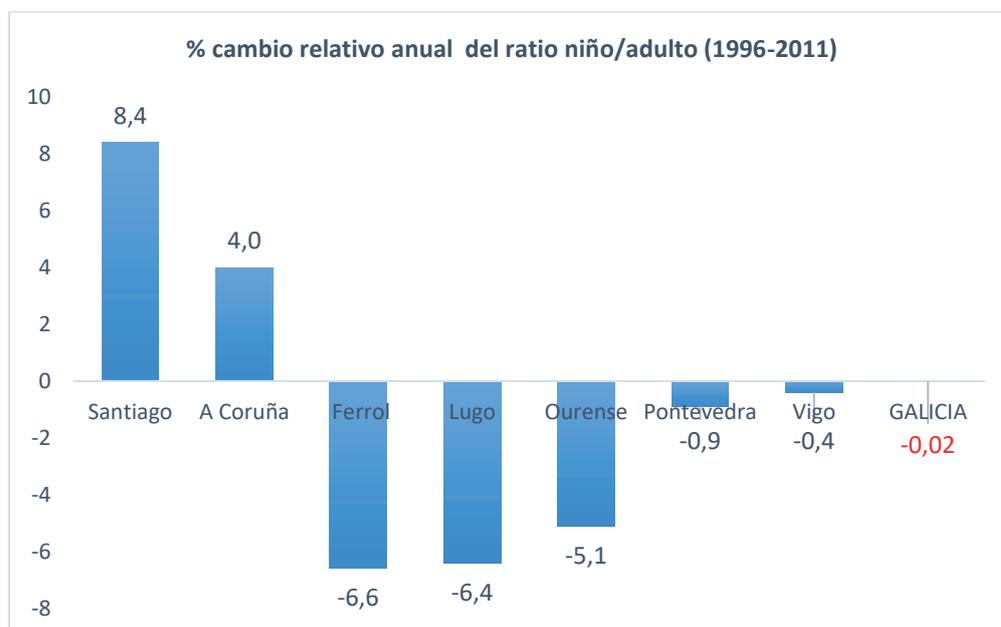
El promedio en Galicia de los 16 años de estudio se situó en 0,53, mientras que el área de Santiago es el que presenta el promedio más elevado con respecto de la media gallega con 0,68 y, Lugo y Ourense los más bajos con 0,38 y 0,34 respectivamente (figura 54).

Figura 54. Promedio por UTB del ratio niños/adultos. Período 1996-2011



En cuanto al cambio relativo anual del ratio niños/adultos para el período 1996-2011, refleja como la transmisión adulto-niño aumentó en el área de Santiago (8,4%) y de A Coruña (4,0%), frente al resto de las áreas donde, en mayor o menor grado, disminuyeron (figura 55). Esta situación se correlaciona con la presentada en la tabla anterior, donde en estas mismas áreas vemos como la TB infantil disminuye en menor grado que la TB en adultos.

Figura 55. Porcentaje del cambio relativo anual del ratio niños/adultos por UTB. Período 1996-2011



Datos por UTB

Seguidamente se exponen de forma detallada por UTB, la tasa de incidencia de niños entre 0-4 años, y la de los < 15 años / ≥ 15 años con el ratio correspondiente para los años 1996, 2001 y 2011, además del cambio relativo anual de la incidencia y del ratio para los períodos 1996-2001, 2002-2011 y 1996-2011 (tablas 7-13).

Así mismo, se exponen en las figuras 56-69, la evolución de la incidencia de TB para niños y adultos comparada con la media gallega y, la evolución de la incidencia de TB infantil desglosada de 0-4 años y de 5-14 años comparada, a su vez, con la media pediátrica gallega.

Incidencia UTB de A Coruña

Tabla 7. Incidencia por grupo de edad, ratio y cambio relativo anual. UTB de A Coruña 1996-2001-2011

UTB A Coruña	Incidencia			% Cambio relativo anual		
	1996	2001	2011	1996-2001	2002-2011	1996-2011
0-4 años	49,1	46,0	34,2	-1,3	-2,9	-2,4
<15 años	31,5	29,2	21,3	-1,5	-3,1	-2,6
≥15 años	90,0	54,1	33,9	-9,7	-5,0	-6,3
Ratio incidencias				% Cambio relativo anual		
<15 años / ≥15 años	0,35	0,54	0,63	9,1	1,5	4,0

Figura 56. Evolución de la incidencia TB en niños y adultos por año. UTB de A Coruña 1996-2011

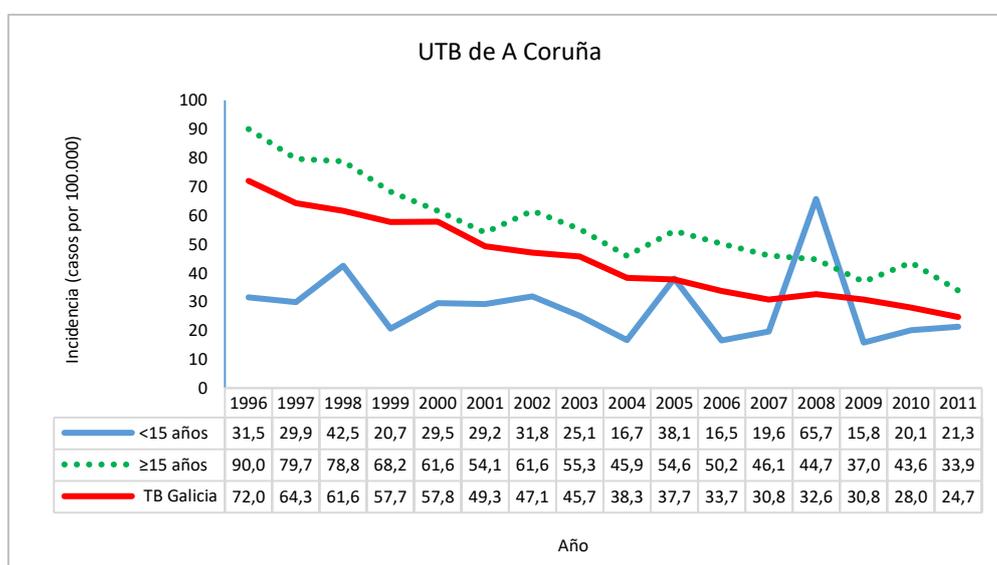
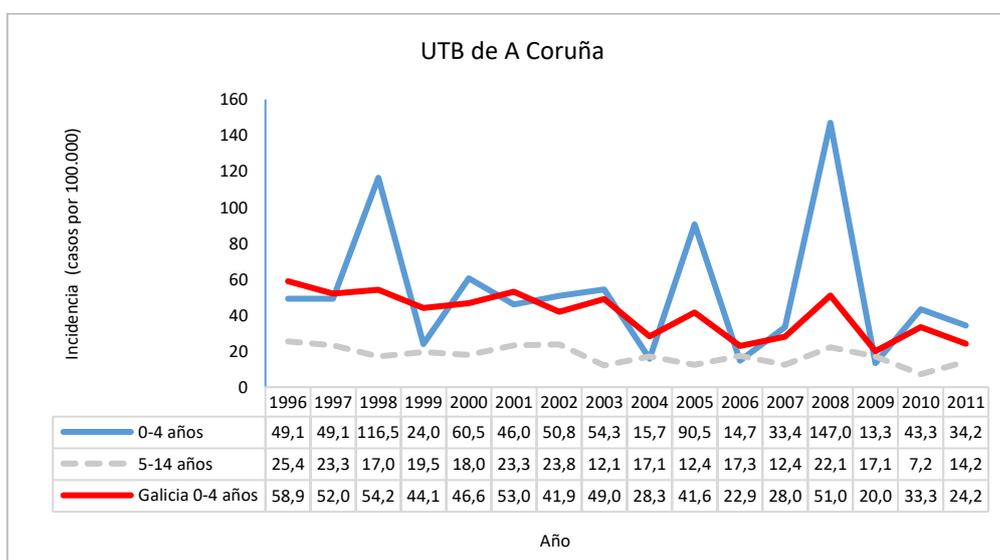


Figura 57. Evolución de la incidencia TB infantil por grupo de edad y año. UTB de A Coruña 1996-2011



Incidencia UTB de Ferrol

Tabla 8. Incidencia por grupo de edad, ratio y cambio relativo anual. UTB de Ferrol 1996-2001-2011

UTB Ferrol	Incidencia			% Cambio relativo anual		
	1996	2001	2011	1996-2001	2002-2011	1996-2011
0-4 años	16,1	18,2	0	2,5	-20,0	-9,5
<15 años	25	34,2	0	6,5	-23,3	-12,1
≥15 años	68,4	52,5	22,7	-5,2	-6,9	-6,3
	Ratio incidencias			% Cambio relativo anual		
<15 años / ≥15 años	0,37	0,65	0	12,3	-16,8	-6,6

Figura 58. Evolución de la incidencia TB en niños y adultos por año. UTB de Ferrol 1996-2011

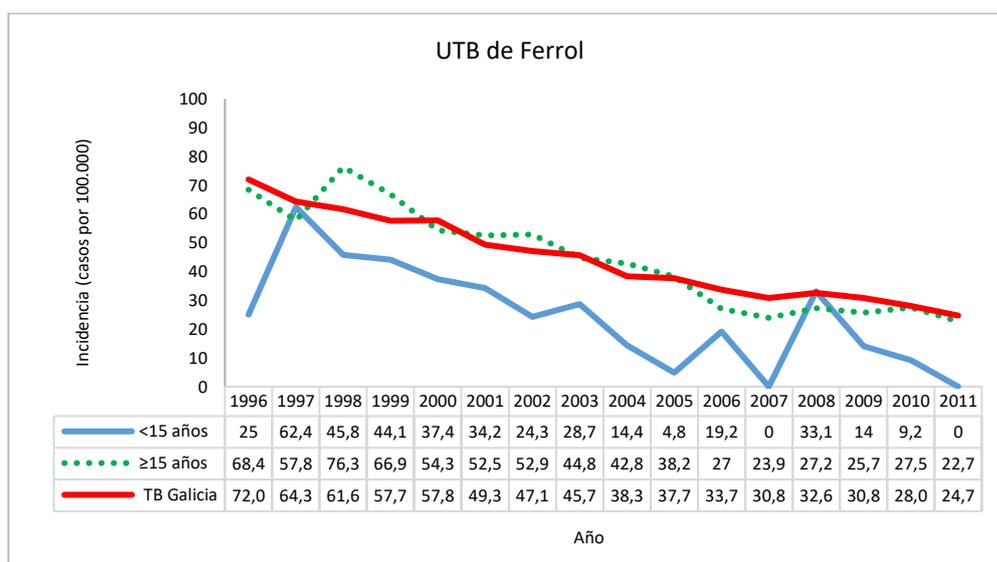
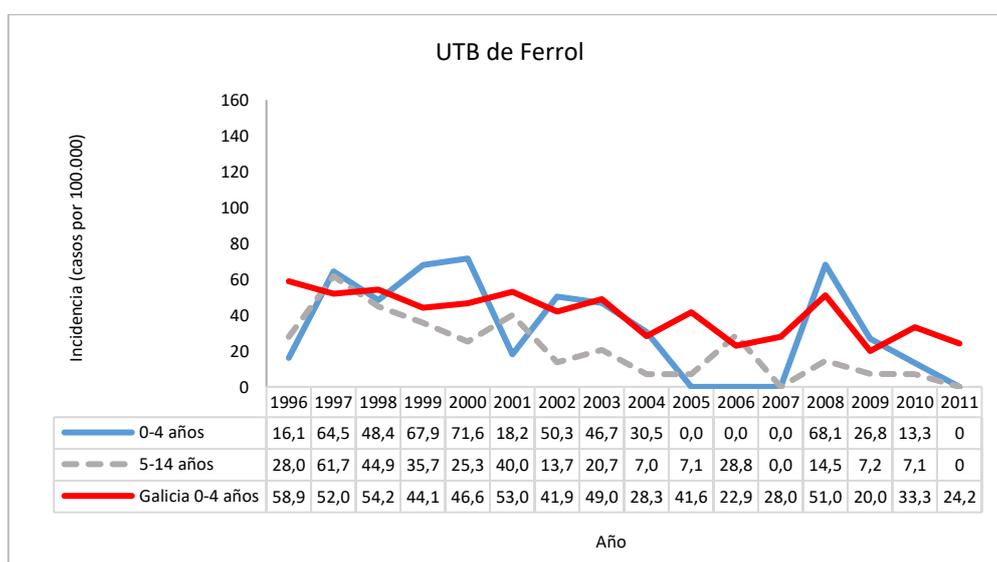


Figura 59. Evolución de la incidencia TB infantil por grupo de edad y año. UTB de Ferrol 1996-2011



Incidencia UTB de Santiago

Tabla 9. Incidencia por grupo de edad, ratio y cambio relativo anual. UTB de Santiago 1996-2001-2011

UTB Santiago	Incidencia			% Cambio relativo anual		
	1996	2001	2011	1996-2001	2002-2011	1996-2011
0-4 años	66,2	89,3	42,4	6,2	-7,2	-2,9
<15 años	26,5	42,9	23,6	10,1	-5,8	-0,8
≥15 años	69,3	54	18,5	-4,9	-10,2	-8,4
	Ratio incidencias			% Cambio relativo anual		
<15 años / ≥15 años	0,38	0,79	1,28	15,7	4,8	8,4

Figura 60. Evolución de la incidencia TB en niños y adultos por año. UTB de Santiago 1996-2011

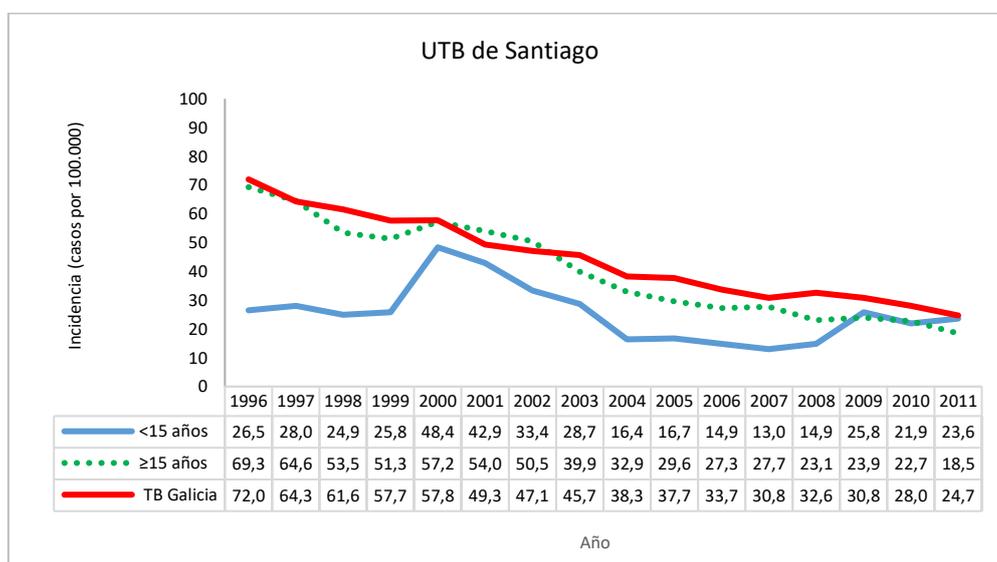
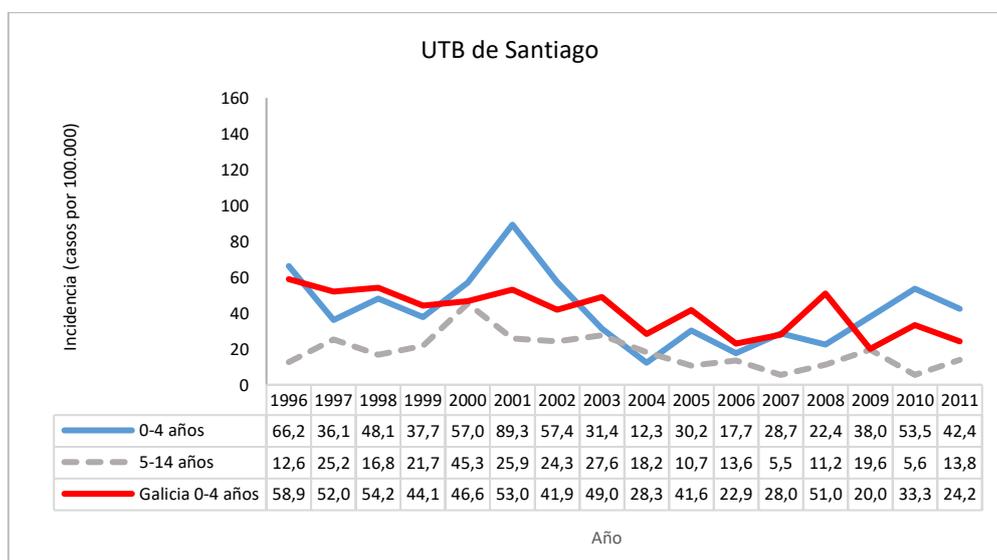


Figura 61. Evolución de la incidencia TB infantil por grupo de edad y año. UTB de Santiago 1996-2011



Incidencia UTB de Lugo

Tabla 10. Incidencia por grupo de edad, ratio y cambio relativo anual. UTB de Lugo 1996-2001-2011

UTB Lugo	Incidencia			% Cambio relativo anual		
	1996	2001	2011	1996-2001	2002-2011	1996-2011
0-4 años	38,4	42,7	9,0	2,1	-30,8	-18,6
<15 años	18,9	16,1	3,0	-3,2	-11,8	-8,6
≥15 años	53,8	45,0	21,7	-3,5	-7,0	-5,9
	Ratio incidencias			% Cambio relativo anual		
<15 años / ≥15 años	0,35	0,36	0,14	0,4	-10,0	-6,4

Figura 62. Evolución de la incidencia TB en niños y adultos por año. UTB de Lugo 1996-2011

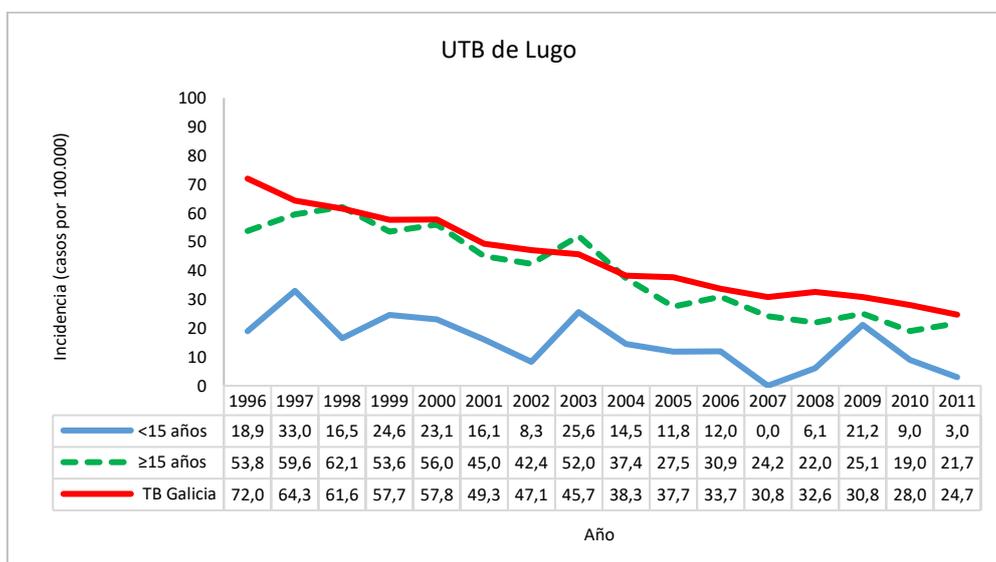
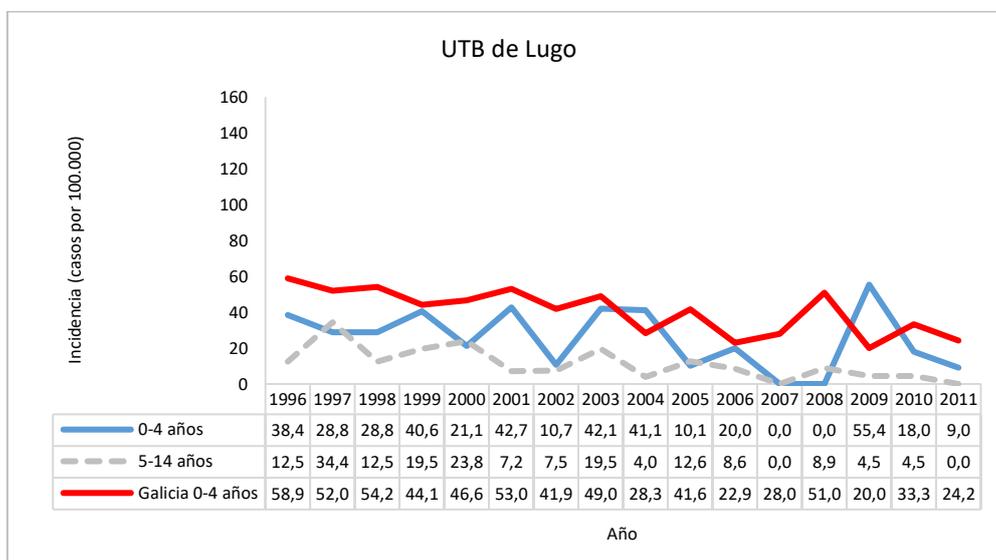


Figura 63. Evolución de la incidencia TB infantil por grupo de edad y año. UTB de Lugo 1996-2011



Incidencia UTB de Ourense

Tabla 11. Incidencia por grupo de edad, ratio y cambio relativo anual. UTB de Ourense 1996-2001-2011

UTB Ourense	Incidencia			% Cambio relativo anual		
	1996	2001	2011	1996-2001	2002-2011	1996-2011
0-4 años	30,0	10,8	18,8	-18,5	5,7	-3,1
<15 años	25,6	11,3	6,3	-15,1	-5,7	-8,9
≥15 años	51,1	52,7	27,5	0,6	-6,3	-4,0
Ratio incidencias				% Cambio relativo anual		
<15 años / ≥15 años	0,50	0,21	0,23	-15,6	0,7	-5,1

Figura 64. Evolución de la incidencia TB en niños y adultos por año. UTB de Ourense 1996-2011

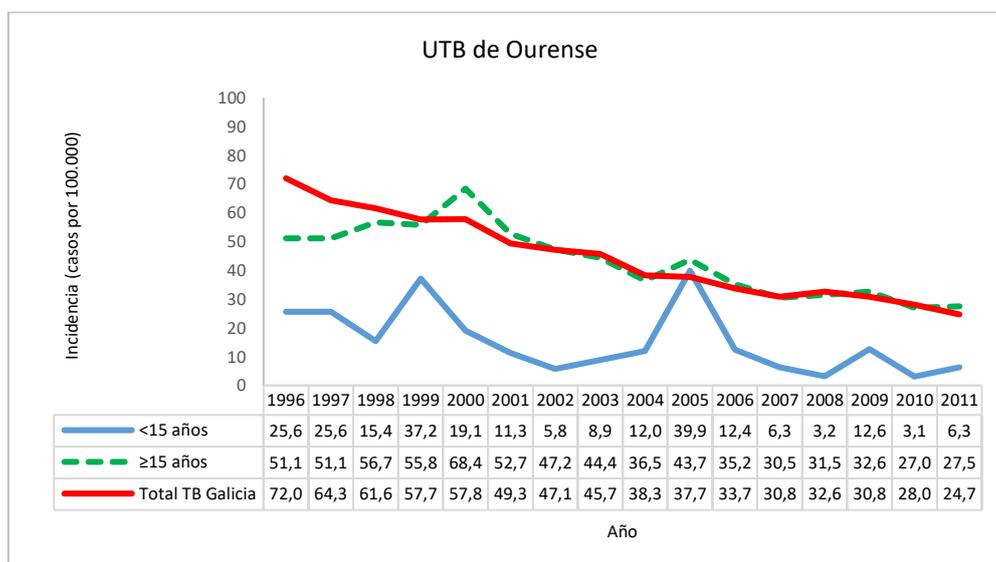
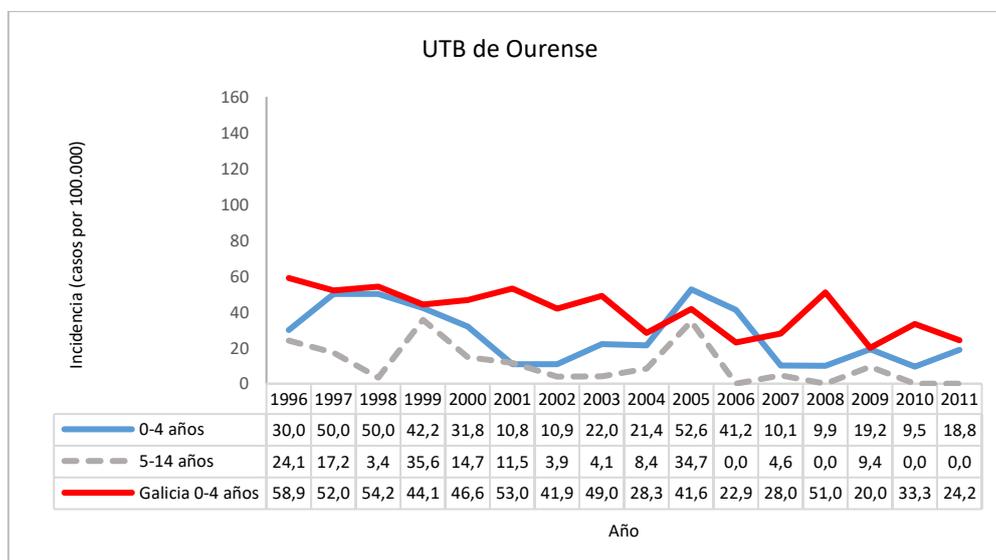


Figura 65. Evolución de la incidencia TB infantil por grupo de edad y año. UTB de Ourense 1996-2011



Incidenia UTB de Pontevedra

Tabla 12. Incidenia por grupo de edad, ratio y cambio relativo anual. UTB Pontevedra 1996-2001-2011

UTB Pontevedra	Incidenia			% Cambio relativo anual		
	1996	2001	2011	1996-2001	2002-2011	1996-2011
0-4 años	76,2	83,7	34,8	1,9	-8,4	-5,1
<15 años	52,6	35,4	16,8	-7,6	-7,2	-7,3
≥15 años	78,0	56,5	28,4	-6,2	-6,6	-6,5
	Ratio incidenias			% Cambio relativo anual		
<15 años / ≥15 años	0,67	0,63	0,59	-1,5	-0,6	-0,9

Figura 66. Evolucion de la incidenia TB en niños y adultos por año. UTB Pontevedra 1996-2011

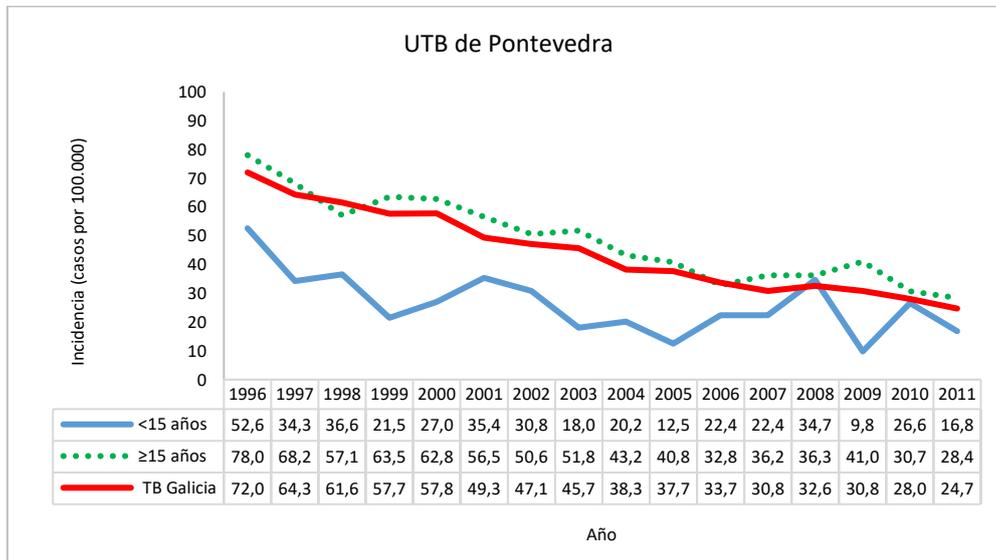
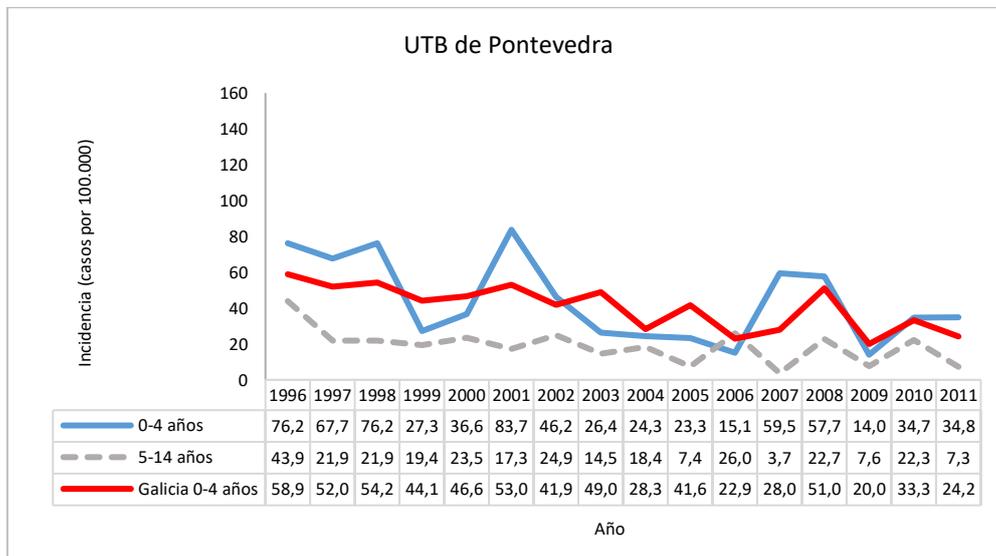


Figura 67. Evolucion de la incidenia TB infantil por grupo de edad y año. UTB Pontevedra 1996-2011



Incidenia UTB de Vigo

Tabla 13. Incidenia por grupo de edad, ratio y cambio relativo anual. UTB de Vigo 1996-2001-2011

UTB Vigo	Incidenia			% Cambio relativo anual		
	1996	2001	2011	1996-2001	2002-2011	1996-2011
0-4 años	127,2	47,0	11,7	-18,1	-18,6	-12,9
<15 años	44,4	28,1	12,0	-8,7	-8,2	-11,2
≥15 años	93,1	46,0	26,6	-19,9	-11,2	-6,4
Ratio incidenias				% Cambio relativo anual		
<15 años / ≥15 años	0,48	0,61	0,45	5,1	-3,0	-0,4

Figura 68. Evolucion de la incidenia TB en niños/adultos por año. UTB de Vigo 1996-2011

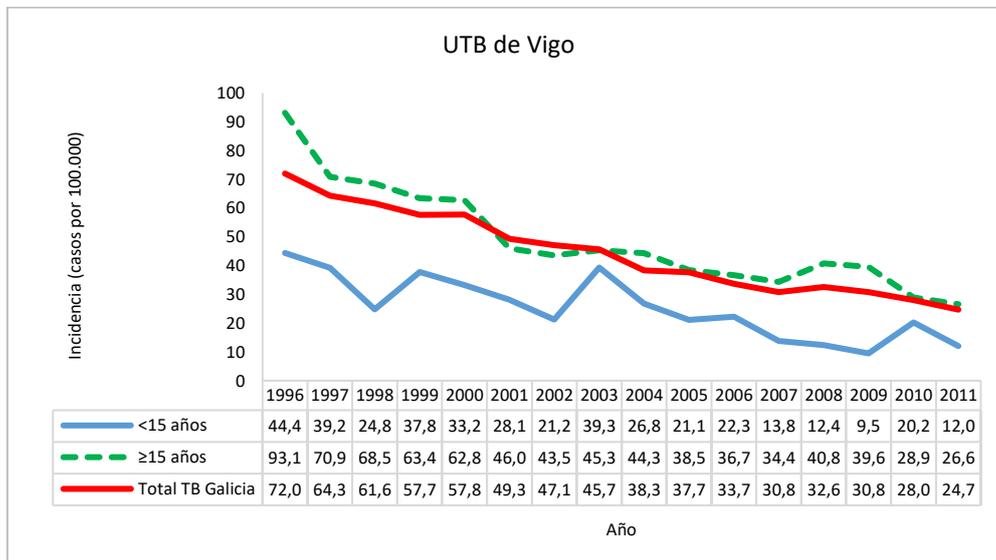
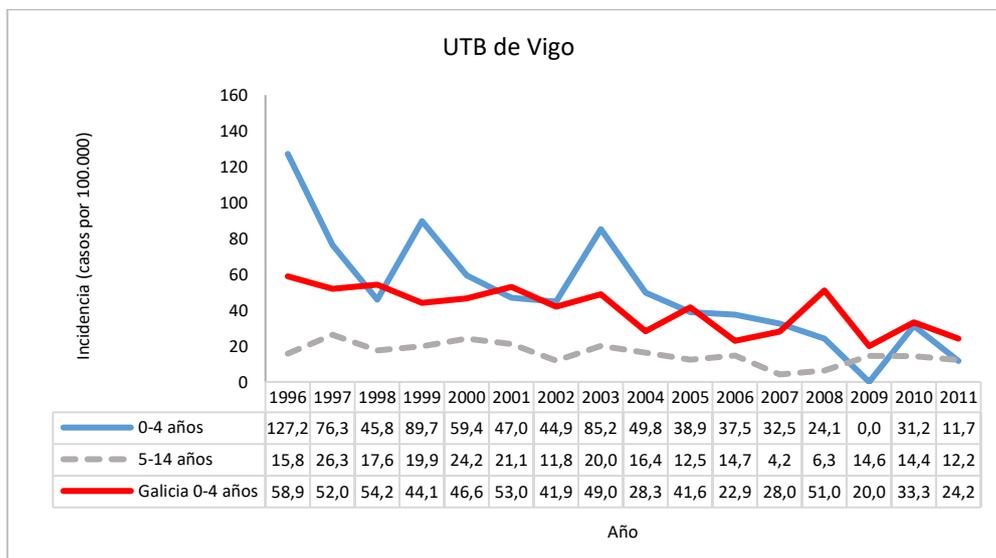


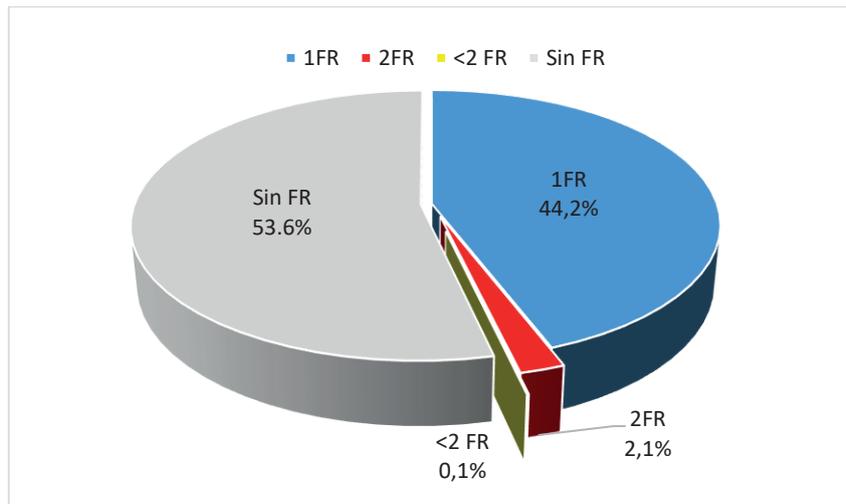
Figura 69. Evolucion de la incidenia TB infantil por grupo de edad y año. UTB de Vigo 1996-2011



3. Factores de riesgo asociados a la enfermedad tuberculosa infantil

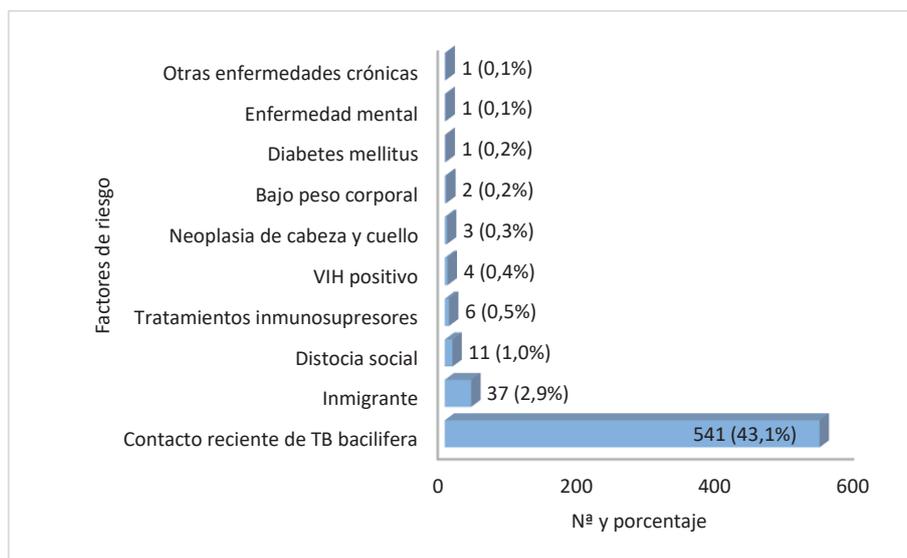
En el período estudiado, el 46,4% (583) de los casos de TB pediátrica presentó algún factor de riesgo (FR), de ellos el 44,2% presentaron un único FR, el 2,1% dos FR y el 0,1% tres FR asociados (figura 70).

Figura 70. Porcentaje de casos de TB pediátrica según el nº de factores de riesgo por caso. 1996-2011



Se han identificado un total de 10 factores de riesgo asociados a la TB pediátrica (figura 71), de ellos el contacto reciente con TB bacilífera representa casi la mitad. Le siguen la condición de inmigrante (2,9%) y la distocia social (1%).

Figura 71. Nº y porcentaje de factores de riesgo asociados a TB pediátrica. Galicia 1996-2011



En la tabla 14 se detallan los FR asociados a edad pediátrica, comparando la presencia de los mismos en los adultos.

Tabla 14. N° y porcentaje de factores de riesgo asociados a TB infantil por grupo de edad y TB en adultos. Galicia 1996-2011

Factores de riesgo ^{a,b}	0-4 años		5-14 años		<15 años		≥15 años ^c	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Contacto reciente de TB bacilífera	300	46,9	241	39,1	541	43,1	1.671	9,3
Inmigrante	14	2,2	23	3,9	37	2,9	303	1,7
Distocia social	7	1,1	4	0,6	11	0,9	199	1,1
Tratamientos inmunosupresores	3	0,5	3	0,5	6	0,5	428	2,4
VIH positivo	2	0,3	2	0,3	4	0,3	1.062	5,9
Neoplasia de cabeza y cuello	1	0,2	2	0,3	3	0,2	576	3,2
Bajo peso corporal	1	0,2	1	0,2	2	0,2	239	1,3
Diabetes mellitus	0	0	1	0,2	1	0,1	544	3,0
Enfermedad mental	0	0	1	0,2	1	0,1	195	1,1
Otras enfermedades crónicas	0	0	1	0,2	1	0,1	375	2,1

^a Un caso puede tener más de un factor de riesgo asociado.

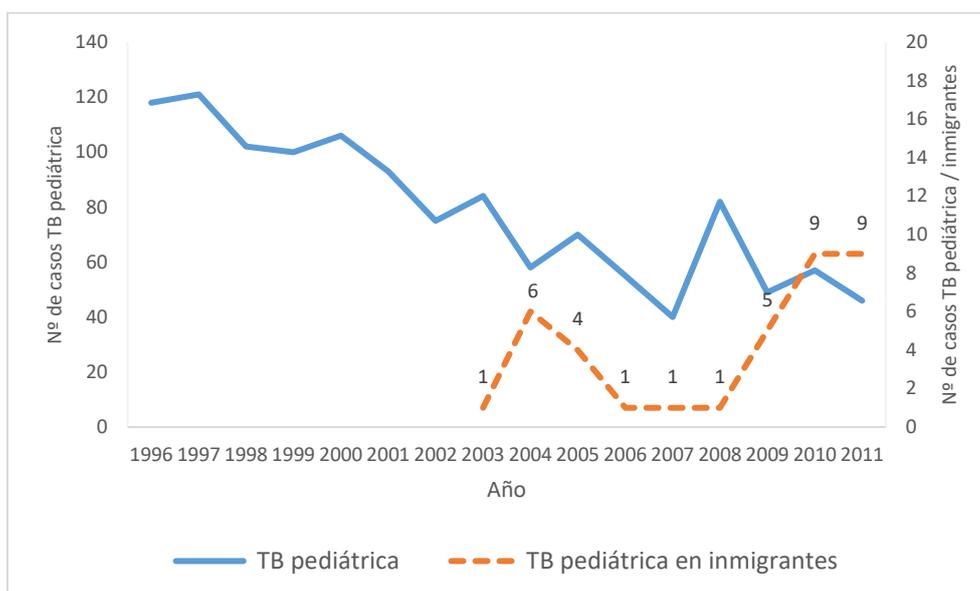
^b El porcentaje fue calculado sobre los casos nuevos de TB en niños y adultos.

^c Existen otros factores de riesgo asociados exclusivamente a los adultos.

3.1 TB pediátrica en población inmigrante

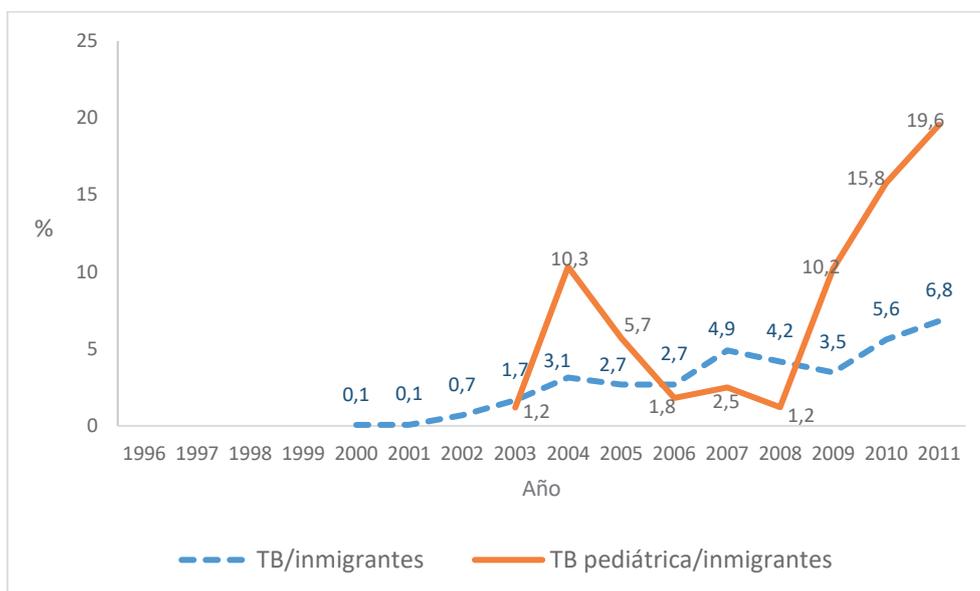
El 2,9% de la TB pediátrica se presentó en niños nacidos fuera de España, siendo un importante porcentaje (37,8%) niños procedentes de adopciones internacionales. Hasta el año 2003 no se presentó ningún caso de TB en niños inmigrantes. Entre el 2003 y 2011 se registraron 37 niños, de los cuales 14 (37,8%) tenían <5 años (figura 72).

Figura 72. Evolución del número de niños inmigrantes enfermos de TB por año. Galicia 1996-2011



Según los datos del Instituto Gallego de Estadística (IGE), la población extranjera en Galicia pasó del 0,9% del año 2000 al 4,0% en el año 2011. Paralelamente el porcentaje del TB en población inmigrante sobre la TB en Galicia pasó del 0,1% en el año 2000 al 6,8% en el 2011 (figura 73).

Figura 73. Evolución del porcentaje de TB/inmigrantes y de TB pediátrica/inmigrantes por año. Galicia 1996-2011

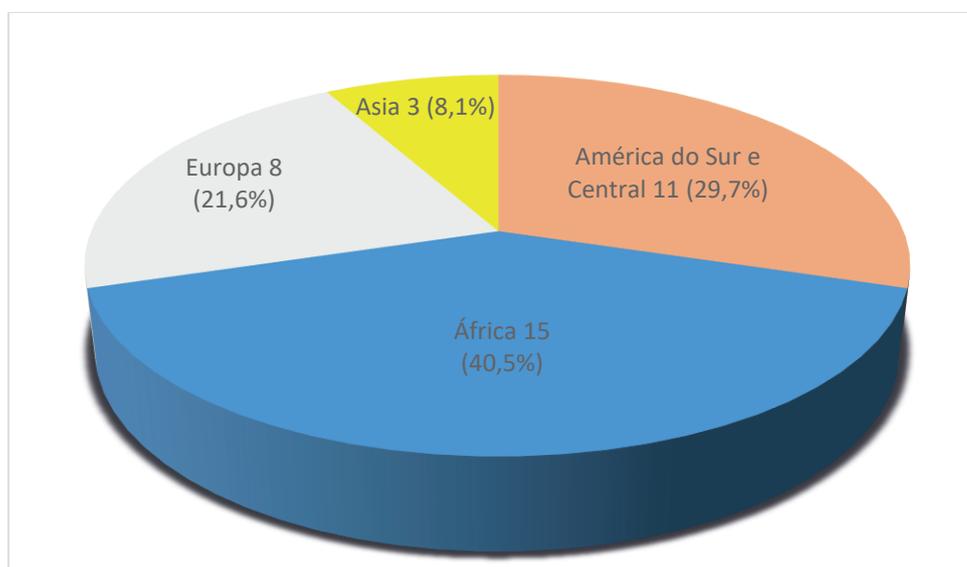


Aunque el porcentaje en niños presenta mayor variabilidad dado el pequeño número de casos, se objetiva un aumento paulatino y sostenido entre del 2008 al 2011.

País de origen

La distribución de la TB infantil en la población inmigrante según número de casos y porcentaje por área geográfica, se presenta en la figura 74

Figura 74. N° y porcentaje de casos de TB pediátrica según área de procedencia. Galicia 1996-2011



África y América del Sur y Central son las regiones de donde proceden 26 de los 37 niños inmigrantes enfermos de TB. Por países, Etiopía representa el país originario de 29,7% de los afectados, le sigue Rumanía con 21,6% y Colombia con 13,5%. Todos los casos procedentes de Etiopía fueron niños adoptados (tabla 15).

Tabla 15. Distribución por país de origen de la TB infantil en niños inmigrantes y grupo de edad. Galicia 1996-2011

País de origen	0-4 años	5-14 años	<15 años
	Nº	Nº	Nº
América del Sur y Central			
Bolivia		1	1
Brasil		1	1
Colombia	1	4	5
Ecuador		1	1
Perú		2	2
Uruguay		1	1
Europa			
Rumanía	4	4	8
África			
Etiopía*	6	5	11
Marruecos		2	2
Senegal		2	2
Asia			
Filipinas*	1		1
Kazajstán*	1		1
Vietnam*	1		1
Total	14	23	37

*Adopciones internacionales

Características de la TB infantil en niños inmigrantes

El 93,3% eran casos iniciales. Por sexo prácticamente sin diferencias (hombres 51,3%), aunque sí por grupo de edad, suponiendo los <5 años el 37,8%. Ninguno estaba coinfectado con VIH.

Se obtuvo C (+) en el 29,7% de los casos y, de los cuales al 72,7% se les realizó antibiograma, resultando sensibles el 54,5%. Dos niños, procedentes de adopciones internacionales (Etiopía y Vietnam) presentaron a la llegada a Galicia una TB multirresistente. Ambos casos finalizaron el tratamiento satisfactoriamente (curación bacteriológica y tratamiento completado respectivamente). De los tres casos donde la situación final fue de abandono del tratamiento, se constató que dos eran hermanos y pertenecientes a una familia desestructurada.

Características por grupo de edad

Entre los 5-14 años estaban enfermos 23 niños. Por localización presentaron formas pulmonares 17 (73,9%), pleurales 3 (13%) y TB primaria, nódulos linfáticos intratorácicos y nódulos linfáticos periféricos conformaron otro 13%. El cultivo fue positivo en 7 casos (30,4%) y en 2 (8,7%) la baciloscopia fue positiva. Finalizaron correctamente el tratamiento el 86,5% y, presentaron antecedentes de contacto el 26,1%.

En el caso de los niños <5 años se detectaron 14 casos, de los que presentaron TB primaria un 43% y TB pulmonar el 35,7%. La TB miliar se presentó en un caso y no hubo ninguna meníngea. El cultivo fue positivo en el 28,6% y en uno (7,1%) la baciloscopia fue positiva. Finalizaron correctamente el tratamiento el 93% y, presentaron antecedentes de contacto el 42,9% de ellos.

3.2 TB pediátrica en infectados por VIH

En Galicia, la coinfección TB/VIH nunca supuso más del 10% de los casos de TB. Desde 1996 ha disminuido pasando del 9,1% en 1996 al 4,6% en 2011. La introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) cambió la perspectiva de la infección por VIH, incluida la transmisión materno-fetal. En el período 1996-1999 se registraron 4 niños enfermos de TB y coinfectados por el VIH, lo que supuso el 0,3% de la TB pediátrica en el período de estudio. Todos los casos fueron autóctonos (tabla 16).

La evolución anual del número de casos de TB/VIH en niños y adultos se presenta en la figura 75.

Figura 75. Nº de casos TB/VIH y TB infantil/VIH por año. Galicia 1996-2011

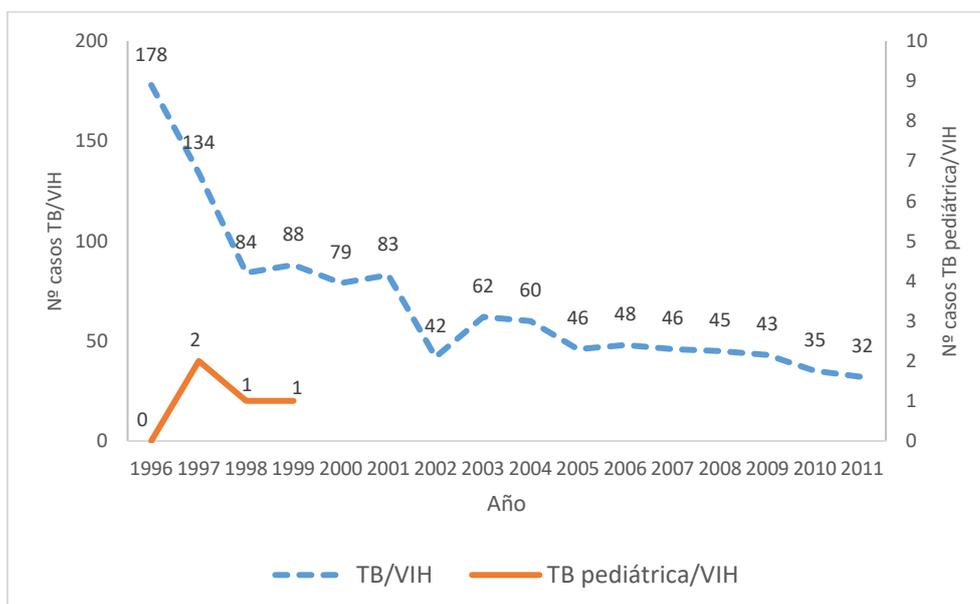


Tabla 16. Características de los casos de TB pediátrica coinfectados con VIH. Galicia 1996-2011

Año	Sexo	Edad (años)	Localización	Rx tórax	C	B	ATB	Situación final tratamiento	Otro factor de riesgo
1997	H	3	TB primaria	Patol. sin caverna	nc	nc	-	Tratamiento completado	-
1997	M	1	Pulmonar	Patol. sin caverna	(+)	(-)	No	Muerte por otras causas	Enfermedad crónica debilitante
1998	M	6	Pulmonar	Patol. sin caverna	(+)	(-)	No	Tratamiento completado	Contacto
1999	H	9	Nódulos linfáticos periféricos	Normal	(-)	nc	-	Tratamiento completado	Contacto

H= hombre; M= mujer; C= cultivo; B= baciloscopia; ATB= antibiograma; nc= no consta

4. Estudio de las bases diagnósticas de la TB pediátrica

En países de baja endemia de TB la mayor dificultad deriva en pensar que un niño tenga TB ya que la escasa incidencia lleva aparejada una baja sospecha por el clínico.

4.1 Localización anatómica

La distribución del tipo de localización en niños y adultos se presenta en la tabla 17.

Tabla 17. N° y porcentaje de la localización anatómica de la TB infantil por grupo edad y TB adultos. Galicia 1996-2011

Localización ^{a, b, c}	0-4		5-14 años		<15 años		≥ 15 años	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Pulmonar	343	53,6	349	56,7	692	55,1	12.017	66,7
TB primaria	220	34,4	169	27,4	389	31,0	100	0,6
Nódulos linfáticos periféricos	63	9,8	27	4,4	90	7,2	1.747	9,7
Pleural	18	2,8	70	11,4	88	7,0	3.013	16,7
Meningitis TB	18	2,8	11	1,8	29	2,3	362	2,0
Miliar	15	2,3	5	0,8	20	1,6	405	2,2
Nódulos linfáticos intratorácicos	11	1,7	4	0,6	15	1,2	60	0,3
Otras localizaciones	18	2,8	29	4,7	47	3,7	2.207	12,2

^a Un caso puede tener más de una localización

^b El porcentaje fue calculado sobre los casos nuevos de TB en niños y adultos

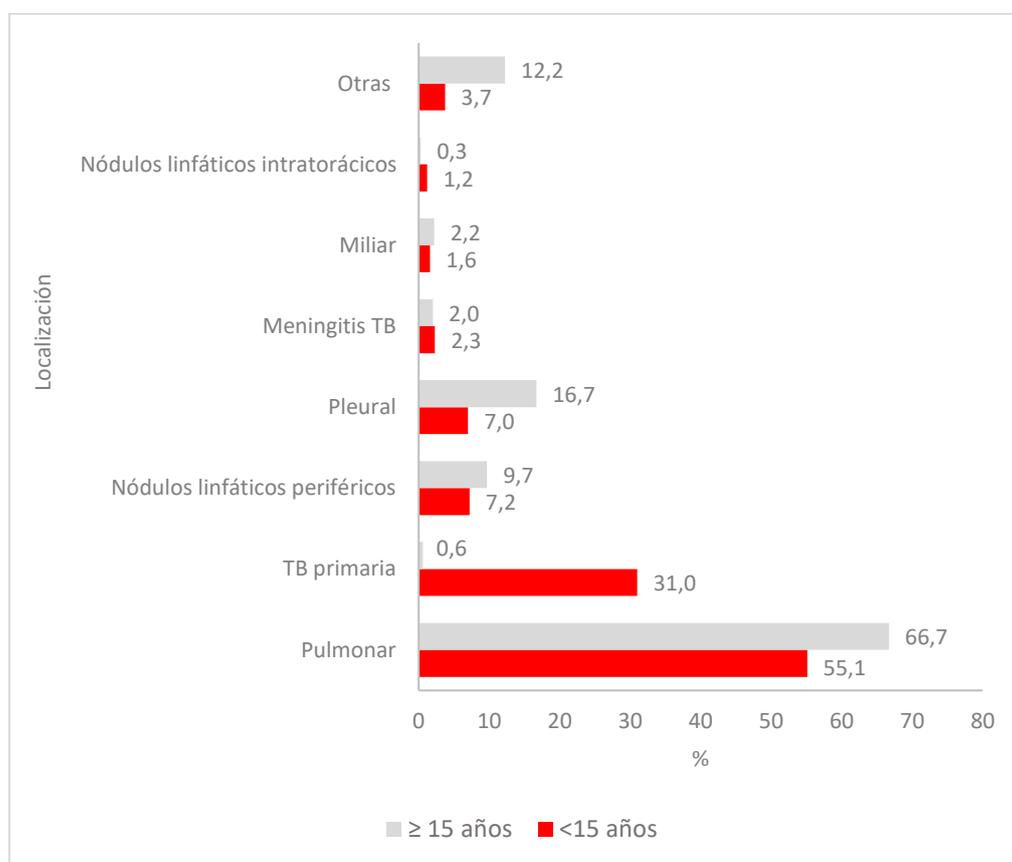
^c Clasificación según los códigos CIE 9^a/CIE 10^a

Globalmente en los menores de 15 años la localización más frecuente es la pulmonar (55,1%), seguida de la TB primaria (31%). En los adultos la forma pulmonar representa el 66,7% (OR 1,6; IC 95% 1,4-1,8; p= 0,0000) y la TB primaria sólo se presenta en el 0,6%.

Los niños < 5 años presentan mayor porcentaje de TB primarias (34,4%), nódulos linfáticos periféricos (9,8%), nódulos linfáticos intratorácicos (1,7%), así como la meningitis TB (2,8%) y casos miliares (2,3%), mientras que en los niños de 5-14 años predominan las formas pulmonares (56,8%), pleurales (11,4%) y otras formas extrapulmonares (4,7%).

En la figura 76 se presenta la distribución de las localizaciones anatómicas en niños y adultos.

Figura 76. Porcentaje de las localizaciones anatómicas de TB en niños/adultos. Galicia 1996-2011



4.2 Radiología

El patrón radiológico incluye las formas cavitadas, no cavitadas y las normales/con patología no sugestiva de TB, siendo las formas cavitadas las más evolucionadas de enfermedad (tabla 18 y 19).

Tabla 18. N° y porcentaje de los patrones radiológicos de TB pulmonar en niños por grupo edad y adultos. Galicia 1996-2011

TB pulmonar	0-4 años		5-14 años		<15 años		>15 años	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
No consta	1	0,3	2	0,6	3	0,4	185	1,5
Normal / patológica no sugestiva de TB	19	5,5	24	6,9	43	6,2	309	2,6
Patológica con caverna	7	2,0	34	9,7	42	6,1	4.390	36,5
Patológica sin caverna	316	92,2	289	82,8	604	87,3	7.133	59,4
Total	343	100	349	100	692	100	12.017	100

El patrón radiológico en la TB pediátrica más frecuente es la Rx de tórax patológica sin caverna (87,3%), y superior cuando son niños < 5 años (92,2%).

Las formas cavitadas en los niños fueron el 6,1% (2,0 en < 5 años y 9,7% entre los 5-14 años) frente a los adultos con un 36,5% (OR 8,9; IC 95% 6,5-12,2; p= 0,0000).

En el 6,2% de los niños y un 2,6% de los adultos la Rx de tórax fue normal, por lo que el diagnóstico tuvo que ser bacteriológico.

Tabla 19. N° y porcentaje de los patrones radiológicos de TB primaria en niños por grupo de edad. Galicia 1996-2011

TB primaria	0-4 años		5-14 años		<15 años	
	N°	%	N°	%	N°	%
No consta	4	1,8	3	1,7	7	1,8
Normal / patológica no sugestiva de TB	21	9,5	15	8,8	36	9,3
Patológica sin caverna	195	88,6	153	89,5	345	88,7
Total	220	100	171	100	389	100

No se objetivan diferencias porcentuales del patrón radiológico para las TB primarias por grupo de edad entre niños. Además, en un 1,8% de los niños no consta que se haya realizado una Rx de tórax, a pesar de que, con independencia de la localización de la TB, siempre se debe hacer para descartar afectación pulmonar.

Las dos Rx de tórax siguientes fueron cedidas por la Unidad de tuberculosis del C.H.U. de A Coruña. Corresponden al brote de TB escolar ocurrido en A Coruña en el año 2008, una con infección, pero sin enfermedad activa y otra con enfermedad activa.

Figura 77. Enfermedad activa

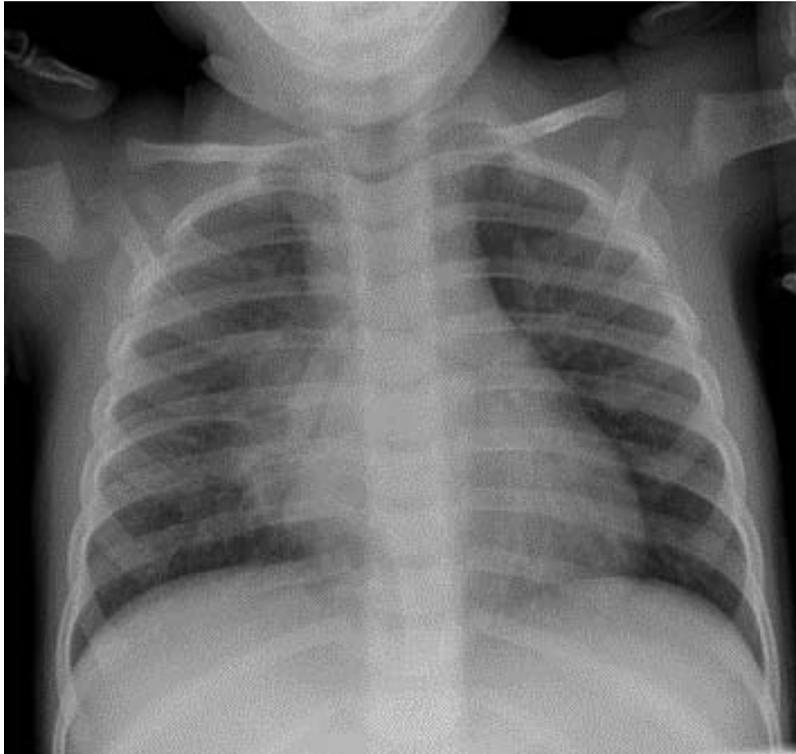
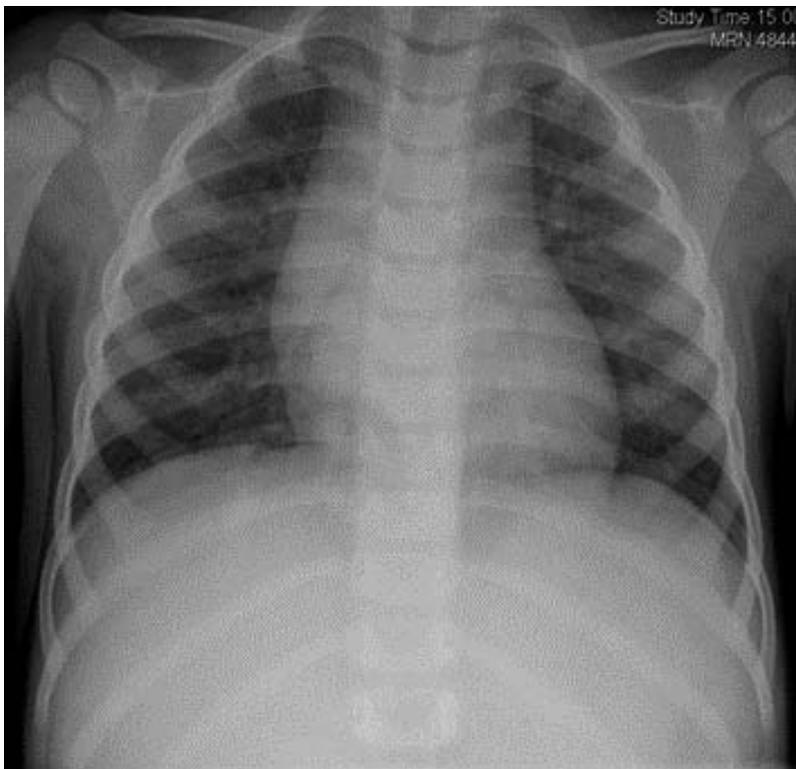


Figura 78. Infección sin enfermedad activa



Fuente: Imágenes cedidas por la Unidad de tuberculosis del C.H.U. de A Coruña

4.3 Microbiología

De un total de 397 cultivos positivos para *M. tuberculosis* en edad pediátrica, 341 (85,9%) se aislaron a partir de muestras respiratorias, donde se incluyen el esputo espontáneo, esputo inducido, aspirado gástrico y muestras traqueobronquiales (BAS/BAL/biopsia pulmonar).

En la tabla 20 se presentan los resultados bacteriológicos registrados de forma pormenorizada obtenidos a partir de muestras respiratorias en edad pediátrica y en adultos, 1.081 y 12.037 respectivamente (el dato se corresponde a una por caso).

Tabla 20. N° y porcentaje de los resultados bacteriológicos de muestras respiratorias en niños por grupo de edad y adultos. Galicia 1996-2011

Bacteriología	0-4 años		5-14 años		<15 años		>15 años	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
B (+)*	7	1,2	4	0,8	11	1,0	649	5,4
C (+)	171	30,4	110	21,4	282	26,1	3.638	30,2
C (+) y B(+)	20	3,5	39	7,5	59	5,5	6.164	51,2
C (-) y B (-) o nc	365	64,9	365	70,3	729	67,4	1.584	13,2
Total	563	100	518	100	1.081	100	12.037	100

*cultivo no realizado

Los cultivos positivos en niños representaron el 31,6% y el 81,4% en adultos (OR 9,5; IC 95% 8,3-10,9; p= 0,0000). Se obtuvo un porcentaje mayor en los < 5 años (34,1%) que en el grupo de 5-14 años (28,8%).

El 6,5% de los niños fueron bacilíferos (4,8% en 0-4 años y 8,1% en 5-14 años), mientras que los adultos alcanzaron el 56,7% (OR 18,8; IC 95% 14,7-24,1; p= 0,0000).

5. Antibiograma y patrón de resistencias

Desde el año 2004 se realiza el antibiograma a todas las cepas de *M. tuberculosis* aisladas en Galicia y centralizadas en el Laboratorio de Referencia de Micobacterias de Galicia (CHU de Santiago de Compostela). En los años anteriores el antibiograma estaba indicado únicamente en grupos de riesgo, entre ellos el colectivo de niños < 5 años.

El resultado de antibiograma se analiza diferenciando entre los casos nunca tratados (casos iniciales) y entre aquellos que fueron tratados previamente (recidiva, abandono, pérdida) (tabla 21). En niños se presentan únicamente casos nunca tratados, ya que de los ocho casos previamente tratados registrados con C (+) no tienen antibiograma documentado.

Las resistencias aparecen como monorresistencias (TB-monoR) cuando un solo fármaco antituberculoso de primera línea es resistente; TB-MDR cuando al menos son resistentes a la H+R y, polirresistente (TB-poliR) cualquier otra resistencia que no sea a H+R.

Tabla 21. Resultado de los antibiogramas realizados en la TB infantil por grupo edad y adultos, según tipo de TB. Galicia 1996-2011

Tipo TB	0-4 años		5-14 años		<15 años		≥15 años					
	Nunca tratado						Nunca tratado		Previamente tratado		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Cultivo (+)	223	34,8	174	28,2	397	31,6	11.190	61,4	1.221	6,7	12.411	68,1
Antibiograma realizado	59	26,5	44	25,3	103	25,9	3.670	32,8	327	26,8	3.997	32,2
Sensibles	53	89,8	41	93,2	94	91,3	3.110	84,7	272	83,2	3.382	84,6
Resistencias	5	8,5	2	4,5	7	6,8	375	10,2	55	16,8	430	10,8
TB-monoR*												
H	-		-		-		89	2,4	10	3,1	99	2,5
R	-		-		-		13	0,4	2	0,6	15	0,4
E	-		-		-		4	0,1	1	0,3	5	0,1
S	4	6,8	1	2,3	5	4,9	119	3,2	10	3,1	129	3,2
Z	1	1,7	-		1	1,0	54	1,5	3	0,9	57	1,4
TB-poliR	-	0,0	0		0	0,0	49	1,3	4	1,2	53	1,3
TB-MDR**	-	0,0	1	2,3	1	1,0	47	1,3	25	7,6	72	1,8

*Fármacos antituberculosos de 1ª línea: Isoniazida (H), Rifampicina (R), Etambutol (E), Estreptomycin (S), Pirazinamida (Z)

**se excluyen dos casos importados (adopciones internacionales)

Se realizó antibiograma al 25,9% de las cepas de TB pediátrica, y al 32,2% de los adultos.

La tasa de resistencia en niños fue del 6,8% frente al 10,8% de los adultos ($p=0,0660$).

Las monorresistencias en niños fueron el 5,9% (4,9% a la S y el 1% a Z) y TB-MDR el 1%. No se dio ningún caso de polirresistencia.

Para los < 5 años la tasa de resistencia ascendió al 8,5% y todos casos monorresistentes.

A mayores de un niño con TB-MDR autóctono (clúster cuya transmisión se ubicó en el área sur de Galicia), otras dos cepas TB-MDR fueron diagnosticadas y tratadas en Galicia en niños adoptados procedentes de Etiopía y Vietnam. Se consideraron casos importados al llegar ya enfermos, por lo que no contabilizaron epidemiológicamente como de nuestra área.

En la tabla 22 se describen con detalle las características de los casos de TB infantil resistente, incluyendo los dos casos importados.

Tabla 22. Características de los casos de TB pediátrica resistente. Galicia 1996-2011

Ano	Edad	Sexo	País de origen	Tipo de TB	Localización	Factores asociados	Rx tórax	B	ATB	Situación final
2001	8	M	España	Inicial	Pulmonar	Contacto	Patol. sin caverna	B (-)	H + R + Z + E + S + Eth*	Tratamiento completado
2004	12	M	Etiopía	Inicial	Pulmonar	Inmigrante + Contacto	Patol. con caverna	B (-)	H + R + E	Tratamiento completado
2005	2	H	España	Inicial	Pulmonar	Contacto	Patol. sin caverna	B (-)	S	Tratamiento completado
2005	1	H	España	Inicial	Pulmonar	Contacto	Patol. sin caverna	B (-)	S	Tratamiento completado
2009	4	M	España	Inicial	Meningitis TB	Contacto	Normal	-	Z	Tratamiento completado
2009	5	M	España	Inicial	Pulmonar	Contacto	Patol. sin caverna	B (-)	S	Tratamiento completado
2010	4	M	España	Inicial	Pulmonar	Contacto	Normal	B (-)	S	Tratamiento completado
2010	1	M	Vietnam	Inicial	Pulmonar, Nódulos linfáticos periféricos	Inmigrante	Patol. con caverna	B (+)	H + R + Z + E + S	Curación bacteriológica
2011	2	M	España	Inicial	Pulmonar	No	Normal	B (-)	S	Tratamiento completado

H= hombre; M= mujer; B= baciloscopia; ATB= antibiograma

*Fármaco antituberculoso de 2ª línea: Etionamida = Eth

En seis de los siete casos autóctonos se constató antecedente de contacto reciente. La relevancia del contexto epidemiológico se hace patente para el diagnóstico del niño y fundamental cuando tratamos con casos de TB resistente.

En el 100% de los casos la situación final fue satisfactoria.

6. Tratamiento de la enfermedad tuberculosa pediátrica

6.1 Situaciones finales

Las situaciones finales de los casos de TB en niños y adultos figuran en la tabla 23.

Tabla 23. N° y porcentaje de la situación final de los casos de TB en niños por grupo edad y adultos. Galicia 1996-2011

Situación final del caso	0-4 años		5-14 años		<15 años		≥15 años	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Resultado satisfactorio	629	98,3	603	97,9	1.232	98,1	15.713	87,2
Curación bacteriológica	5	0,8	23	3,7	28	2,2	2.847	15,8
Tratamiento completado	624	97,5	580	94,2	1.204	95,8	12.866	71,4
Mortalidad	1	0,2	2	0,3	3	0,2	1.456	8,1
Muerte por otras causas	1	0,2	2	0,3	3	0,2	1.205	6,7
Muerte por TB	0	0	0	0	0	0	251	1,4
Resultado potencialmente insatisfactorio	10	1,6	11	1,8	21	1,7	851	4,7
Pérdida del enfermo	5	0,8	4	0,6	9	0,7	209	1,2
Abandono no recuperado	4	0,6	4	0,6	8	0,6	202	1,1
Traslado fuera de la CA	1	0,2	3	0,5	4	0,3	207	1,1
Sin tratamiento/se retira por indicación médica	0	0	0	0	0	0	17	0,1
No consta	0	0	0	0	0	0	216	1,2
Totales	640	100	616	100	1.256	100	18.020	100

El resultado satisfactorio viene definido por la suma de la curación bacteriológica más el tratamiento completado. En niños supuso un 98,1% frente al 87,2% de los adultos (OR 7,2: IC 95% 4,8-10-8; p= 0,0000).

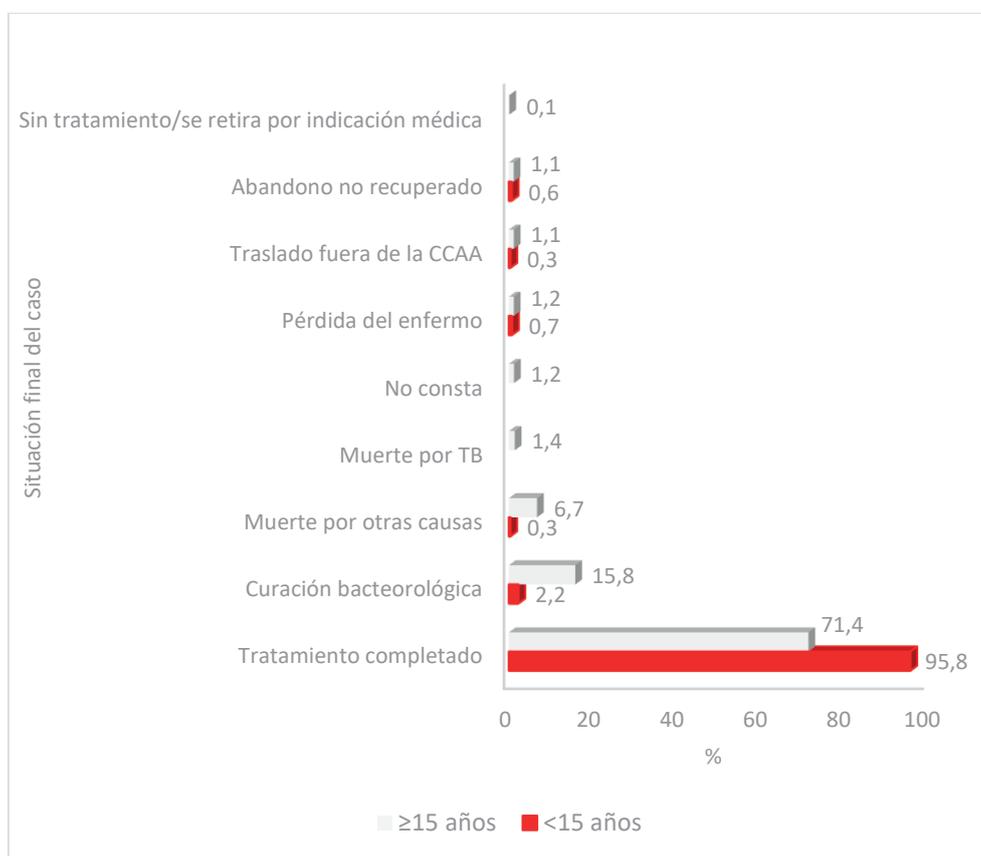
El porcentaje de curaciones bacteriológicas en niños es del 2,2% (0,8% en los niños < 5 años), mientras en adultos es del 15,8%.

A diferencia de los adultos, en los niños se registraron la totalidad de las situaciones finales. Además, no hubo ningún caso sin tratamiento o que este tuviera que ser retirado.

La situación de pérdida o abandono del caso en niños fue del 1,3% frente al 2,3% en adultos (OR 1,7: IC 95% 1,0-2,8; p= 0,0310). Los niños por grupo de edad no presentan diferencias porcentuales (en 0-4 años el 1,4% y en 5-14 años el 1,3%). De los 17 de los niños con pérdida o abandono durante el seguimiento, cuatro (23,5%) eran inmigrantes.

En la figura 79 se observa el porcentaje de la TB en niños/adultos según su situación final.

Figura 79. Porcentaje de la situación final de los casos de TB en niños/adultos. Galicia 1996-2011



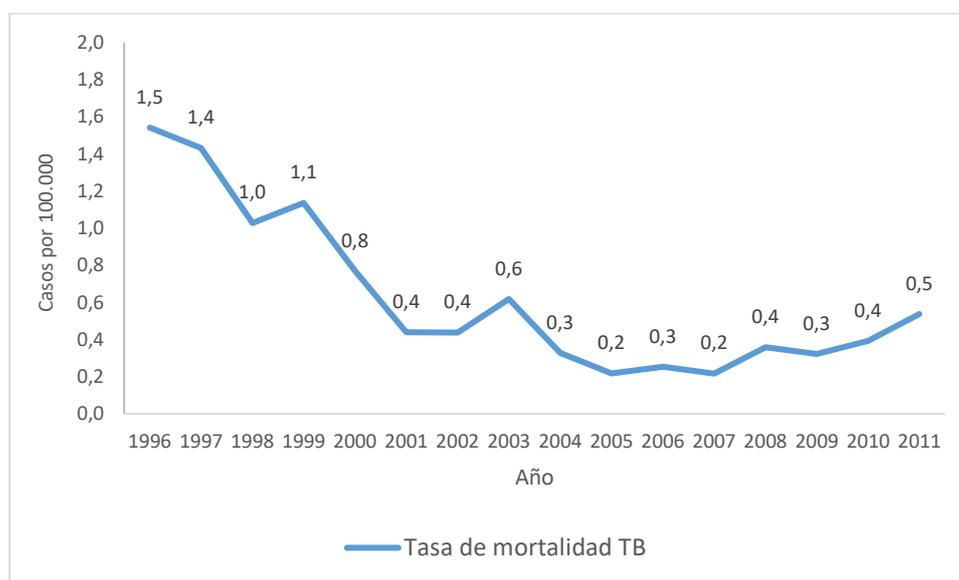
Durante los 16 años estudiados no se ha constatado ningún fallecimiento infantil a causa de la TB. Si se han registrado tres fallecimientos por otras causas en SITUB y corroborados en el registro de mortalidad, cuyas características se exponen en la tabla 24.

Tabla 24. Mortalidad infantil por causas diferentes a la TB. Galicia 1996-2011

Año	Edad (años)	Sexo	País de origen	Tipo de TB	Localización	Factores de riesgo asociados
1997	13	H	España	Inicial	Meningitis TB	No consta
1997	1	M	España	Inicial	Pulmonar	VIH positivo
1998	9	H	España	Inicial	Pulmonar	Enfermedad crónica debilitante

En la figura 80 se presenta la evolución de la tasa de mortalidad por TB en Galicia (casos por 100.000 habitantes), de los que el 100% fueron adultos.

Figura 80. Evolución de la tasa de mortalidad por TB en Galicia. 1996-2011

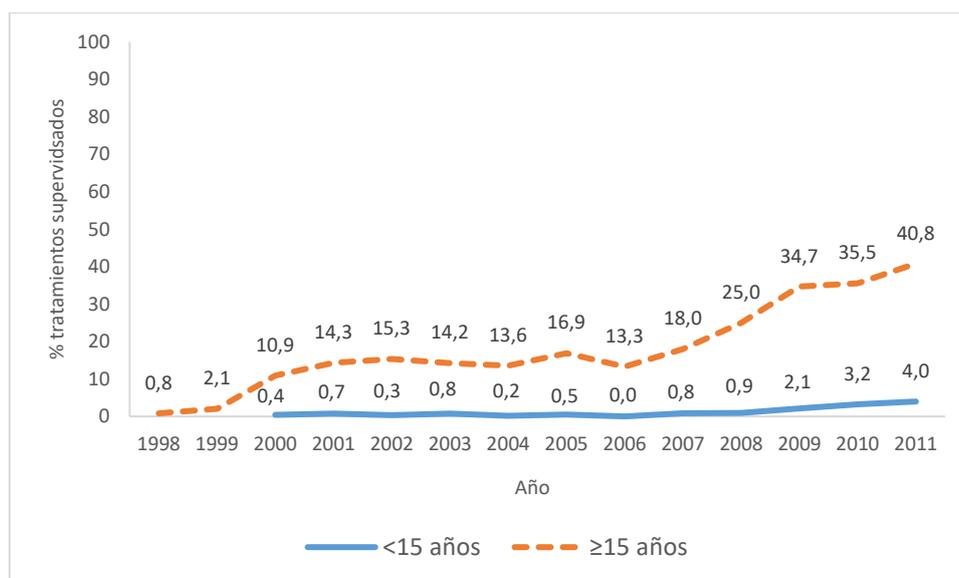


6.2 Tratamientos supervisados

A partir del año 1998 se integraron en el PGPCTB un equipo de trabajadores sociales, uno por cada UTB, de ahí que los datos de los tratamientos supervisados se registren a partir de esa fecha.

En el período estudiado se registraron un total de 120 niños con tratamiento supervisado, equivalente al 11,8% del total de casos de TB pediátrica, debido a problemas de adherencia al tratamiento por entorno familiar en riesgo de exclusión social o con problemas de acceso al sistema sanitario. De estos 120 tratamientos supervisados 84 (70%) fueron TDO, 10 (8,3%) TEV y 26 (21,7%) AC.

Figura 81. Porcentaje de tratamientos supervisados de TB en niños/adultos. Galicia 1998-2011



El porcentaje de tratamientos supervisados en adultos han mostrado un ascenso desde el inicio del Programa con un incremento más acusado desde el año 2007. En 2011 se supervisaron al 40,8 % en adultos frente al 4,0% de los niños.

7. Tratamiento de la infección tuberculosa latente pediátrica

De 21.262 contactos en edad pediátrica, resultaron infectados 2.206 (10,4%). En adultos los contactos estudiados fueron 102.620 e infectados 36.341 (35,4%). En cuanto a los contactos infectados, un 21,1% de niños y un 17,9% de adultos lo fueron a partir de un caso TBP B (-/nc) (tabla 25).

Tabla 25. Nº y porcentaje de contactos infectados en niños/adultos según bacteriología del caso índice. Galicia 1996-2011

Caso índice	<15 años			≥15 años		
	Nº contactos	Nº contactos infectados	%	Nº contactos	Nº contactos infectados	%
TBP*	21.262	2.206	10,4	102.620	36.341	35,4
TBP B (+) ^a	12.863	1.740	78,9	81.359	29.833	82,1
TBP B (-/nc) ^b	8.399	466	21,1	21.261	6.508	17,9

^a Cálculo realizado sobre el número de contactos

^b Cálculo realizado sobre el número de contactos infectados

7.1. Indicación de TITL

En la tabla 26 se presentan el número y porcentaje de contactos infectados de niños/adultos y la indicación de TITL según la bacteriología del caso índice.

Tabla 26. Nº y porcentaje de contactos infectados con TITL indicado en niños/adultos según bacteriología del caso índice. Galicia 1996-2011

Caso índice	<15 años		≥15 años	
	Nº TITL indicadas	% sobre los contactos infectados	Nº TITL indicadas	% sobre los contactos infectados
TBP*	1.569	71,1	14.988	41,2
TBP B (+)	1.301	74,8	13.153	44,1
TBP B (-/nc)	268	57,5	1.835	28,2

*p<0.05 estadísticamente significativo

Se indicó TITL al 71,1% del total de contactos infectados en niños (80% en niños < 5 años) frente al 41,2% en adultos (OR 3,5; IC 95% 3,2-3,8; p=0,0000). Con caso índice TBP B (-/nc) el porcentaje desciende al 57,5% en niños y al 28,2% en adultos.

Entre los contactos infantiles infectados se indicó TITL en un porcentaje mayor (74,8%) si era bacilífero el caso índice frente al 57,5% que no lo era (OR 2,2; IC 95% 1,8-2,7; p=0,0000).

El TITL se indicó 3,5 veces más en niños que en adultos y 2,2 veces más entre los niños cuando el caso índice es bacilífero.

En las figuras 82 y 83 presenta la evolución de los porcentajes de TITL indicados a los contactos infectados, niños y adultos, según bacteriología del caso índice y año.

Figura 82. Porcentaje de los contactos infectados con indicación TITL (TBP) en niños/adultos y año. Galicia 1996-2011

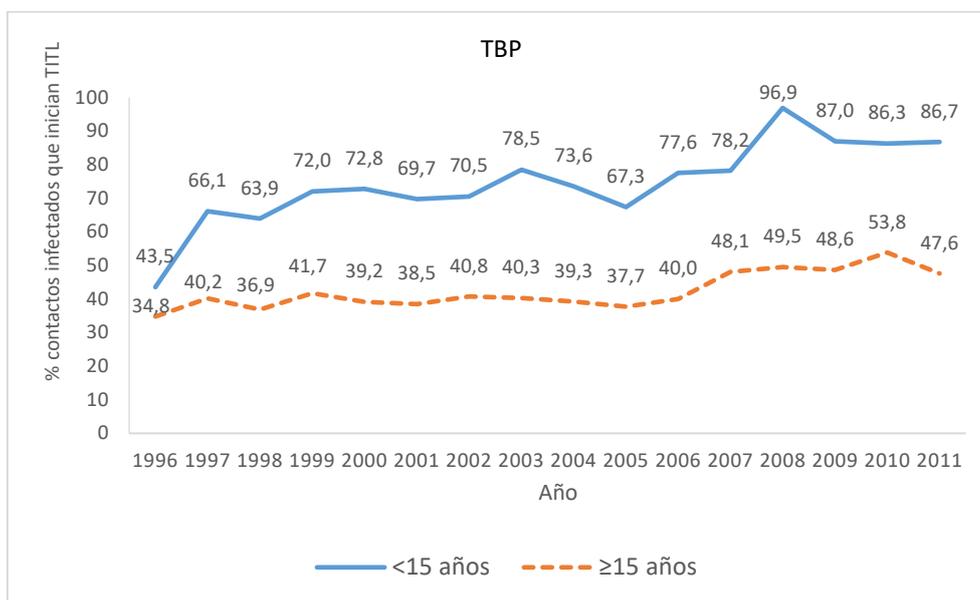
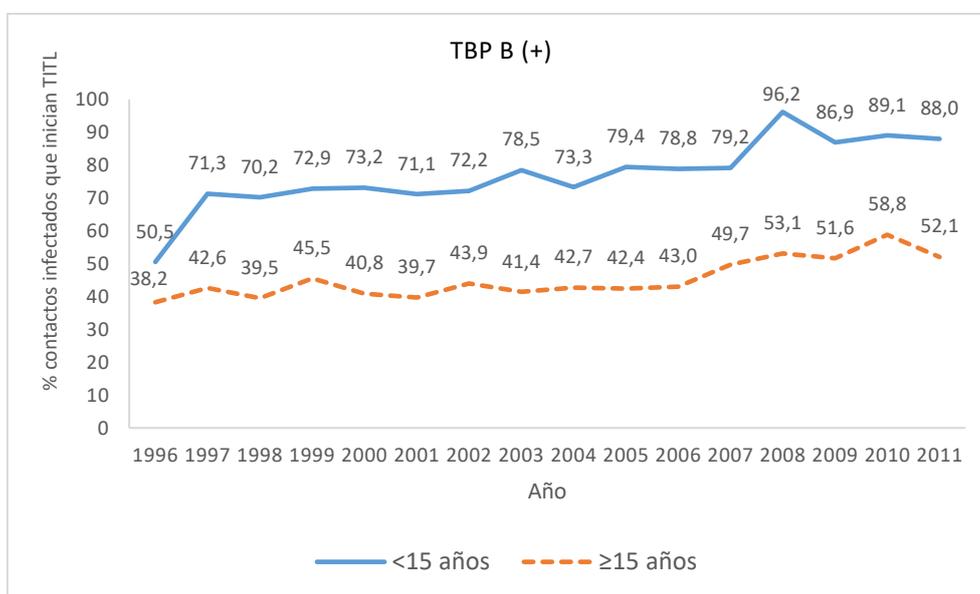


Figura 83. Porcentaje de los contactos infectados con indicación TITL (TBP B (+)) en niños/adultos y año. Galicia 1996-2011



En 2008, la indicación de TITL en niños superó el 95% y desde entonces se ha mantenido en cifras entre el 86% y 89%, mientras que en los adultos esta indicación se mantiene por debajo del 59%.

7.2. Situación final de los TITL

Niños/adultos

Las situaciones finales de los TITL instaurados entre 1996-2011, independientemente de la bacteriología del caso índice, se presentan en la tabla 27.

Tabla 27. N° y porcentaje de las situaciones finales en niños/adultos de los TITL instaurados. Galicia 1996-2011

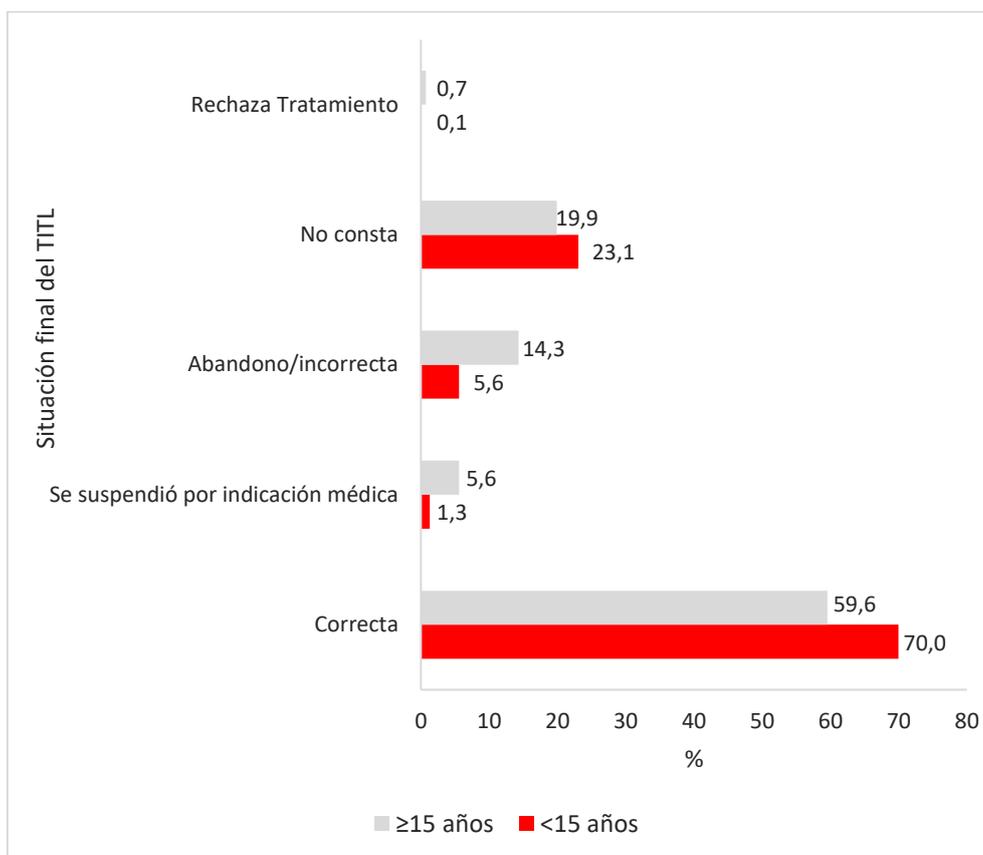
TBP	<15 años		≥15 años	
	N°	%	N°	%
Situación final TITL				
Correcta*	1.098	70,0	8.926	59,6
Suspensión médica *	20	1,3	835	5,6
Abandono/incorrecto*	88	5,6	2.136	14,3
No consta	362	23,1	2.984	19,9
Rechaza tratamiento*	1	0,1	107	0,7
Total	1.569	100	14.988	100

*p<0.05 estadísticamente significativo

Los niños presentan una mayor cumplimentación del TITL que los adultos (70,0% vs 59,6%) (OR 1,5; IC 95% 1,4-1,8; p=0,0000), así como una menor suspensión por indicación médica (1,3% vs 5,6%) (OR 4,5; IC 95% 2,9-7,1; p=0,0000), un menor abandono/tratamiento incorrecto (5,6% vs 14,3%) (OR 2,6; IC 95% 2,1-3,2; p=0,0000) y un menor rechazo al tratamiento (0,1% vs 0,7%) (p= 0,0040).

No se constató la finalización del tratamiento en niños en el 23,1% frente al 19,9% de los adultos (p= 0,9313) y se rechazó el TITL en un caso pediátrico de 12 años de edad.

Figura 84. Porcentaje de las situaciones finales en niños/adultos de los TITL instaurados. Galicia 1996-2011



Niños por grupo de edad

Las situaciones finales del total de TITL instaurados en edad pediátrica entre 1996-2011, desagregadas según la edad, figuran en la tabla 28.

Tabla 28. N° y porcentaje de las situaciones finales del total de TITL instaurados en niños por grupo de edad. Galicia 1996-2011

TBP	0-4 años		5-14 años	
	N°	%	N°	%
Situación final TITL				
Correcta*	152	58,2	946	72,3
Suspensión médica	6	2,3	14	1,1
Abandono/incorrecta	16	6,1	72	5,5
No consta	87	33,3	275	21,0
Rechaza Tratamiento	0	0	1	0,1
Total	261	100	1308	100

*p<0.05 estadísticamente significativo

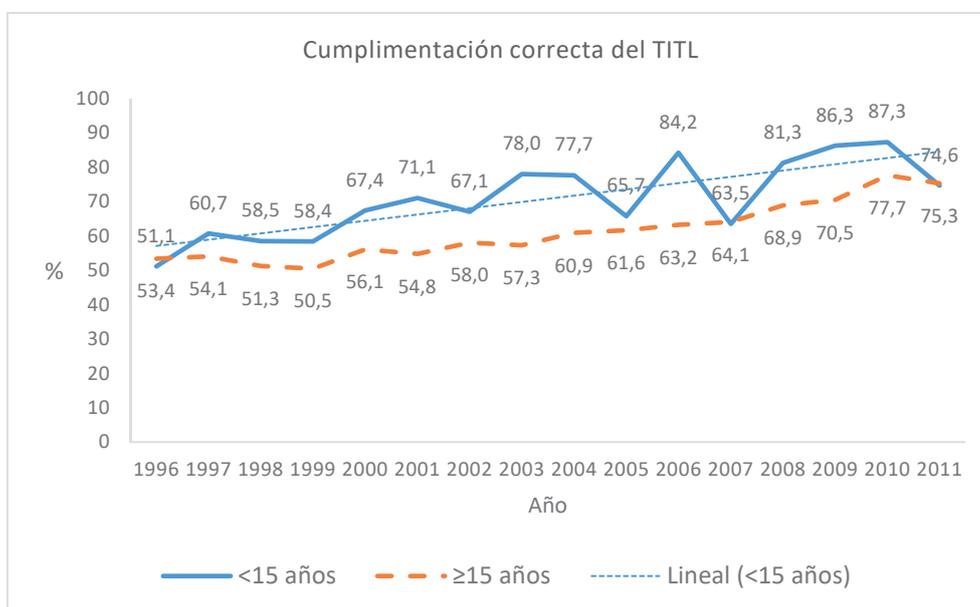
Los niños < 5 años registraron una menor cumplimentación del TITL (OR 1,9; IC 95% 1,4-2,5; p=0,0000), además tienen mayor porcentaje de suspensión médica del tratamiento (2,3% vs 1,1%) (p=0,1062) y de abandono/toma incorrecta (6,1% vs 5,5%) (p= 0,6883), aunque las diferencias no son significativas. En cuanto a la finalización del tratamiento para este grupo de edad no se constató en un 33.3%.

Evolución de la cumplimentación correcta de los TITL

Niños/adultos

En la figura 85 se muestran la evolución anual del porcentaje de contactos infectados a los que se indicó TITL y que finalizaron correctamente el tratamiento entre 1996 y 2011, observándose una evolución irregular en niños al contrario de lo que sucede en los adultos que es más uniforme. En ambos casos la evolución presenta una tendencia ascendente.

Figura 85. Porcentaje de los TITL cumplimentados correctamente en niños y adultos por año. Galicia 1996-2011



*Para el cálculo de porcentajes se excluyen los contactos que rechazan el TITL

7.3. Esquemas TITL

Los datos se obtienen a partir del año 2008 cuando se empezó a utilizarse en Galicia el esquema corto que asocia isoniazida y rifampicina durante tres meses (3HR) y como alternativa al tratamiento estándar con isoniazida, 6/9 meses (6/9H).

Entre 2008-2011, se indicó el esquema 3HR al 21,6% de los niños (10,9% en < 5 años) y al 22,0% de los adultos. El esquema con rifampicina, indicado en los casos de intolerancia o resistencia a la isoniazida, fue del 2,1% en niños (ninguno en < 5 años) frente al 5,2% de los adultos (tablas 29 y 30).

Tabla 29. N° y porcentaje de los esquemas TITL indicados en niños y adultos. Galicia 2008-2011

Esquema TITL	<15 años		≥15 años	
	N°	%	N°	%
6/9 H	257	76,0	2234	71,6
3 HR	73	21,6	686	22,0
4/6 R	7	2,1	163	5,2
No consta	1	0,3	35	1,1
Total	338	100	3118	100

Tabla 30. N° y porcentaje de los esquemas TITL indicados en niños por grupo de edad. Galicia 2008-2011

Esquema TITL	0-4 años		5-14 años	
	N°	%	N°	%
6/9 H	57	89,1	200	73,0
3 HR	7	10,9	66	24,1
4/6 R	0	0	7	2,6
No consta	0	0	1	0,4
Total	64	100	274	100

En la tablas 31 y 32 se presentan las situaciones finales de los TITL comparando el esquema estándar frente al esquema corto en niños y adultos.

Tabla 31. N° y porcentaje del esquema estándar vs pauta corta TITL en <15 años Galicia 1996-2011

Esquema TITL en < 15 años				
	6/9 H		3HR	
Situación final TITL	N°	%	N°	%
Correcta*	204	79,4	66	90,4
Suspensión médica	4	1,6	0	0
Abandono/incorrecto	19	7,4	2	2,7
Rechaza tratamiento	0	0	1	1,4
No consta	30	11,7	4	5,5
Total	257	100	73	100

*p<0.05 estadísticamente significativo

En niños, se observa que la cumplimentación correcta con el esquema de 3RH (90,4%) es superior al doble que con 6/9H (79,4%) (OR 2,4; IC 95% 1,1-5,6; p=0,0310), hubo menor número de abandono/incorrecto (2,7% vs 7,4%) (p=0,2438), y en ningún caso se suspendió el tratamiento. Además, en un 5,5% no se constató la finalización del tratamiento y en un caso se rechazó.

Tabla 32. N° y porcentaje del esquema estándar vs pauta corta TITL en ≥15 años Galicia 1996-2011

Esquema TITL en ≥15 años				
Situación final TITL	6/9 H		3HR	
	N°	%	N°	%
Correcta*	1518	67,9	526	76,7
Suspensión médica*	164	7,3	24	3,5
Abandono/incorrecto*	364	16,3	82	12
Rechaza tratamiento	53	2,4	33	4,8
No consta	135	6,0	21	3,1
Total	2.234	100	686	100

*p<0.05 estadísticamente significativo

En adultos, se observa que con el esquema 3HR hubo mejor cumplimentación (76,7 vs 67,9) (OR 1,6; IC 95% 1,3-1,9; p=0,0000), menos suspensiones médicas (3,5% vs 7,3%) (OR 2,2; IC 95% 1,4-3,4; p=0,0003) y menos abandono/incorrecto (12% vs 16,3%) (OR 1,4; IC 95% 1,1-1,8; p=0,0057). En el 3.1% no se constató la finalización del tratamiento y el 4.8% lo rechazaron.

Quimioprofilaxis

De un total de 2.439 contactos no infectados < 5 años y, convivientes de caso de TBP B(+) se le indicó QP a 418 (17,1%). Al calcular los datos agrupados por intervalo de tiempo obtuvimos el 10,7% para 1996-2001 y el 20,5% para 2002-2011 (tabla 33).

Tabla 33. N° y porcentaje de los <5 años con QP, convivientes de caso índice bacilífero, por intervalo de años. Galicia 1996-2011

Caso TBP B (+)	Contactos no infectados < 5 años		
	N° contactos no infectados convivientes	N° contactos no infectados convivientes con QP	%
1996-2001	841	90	10,7
2002-2011	1.598	328	20,5
Galicia 1996-2011	2.439	418	17,1

8. Estudio de transmisión reciente: Estudio de contactos. RFLP

Los estudios de transmisión se realizan a través de los estudios de contactos, siendo también posible emplear técnicas de biología molecular.

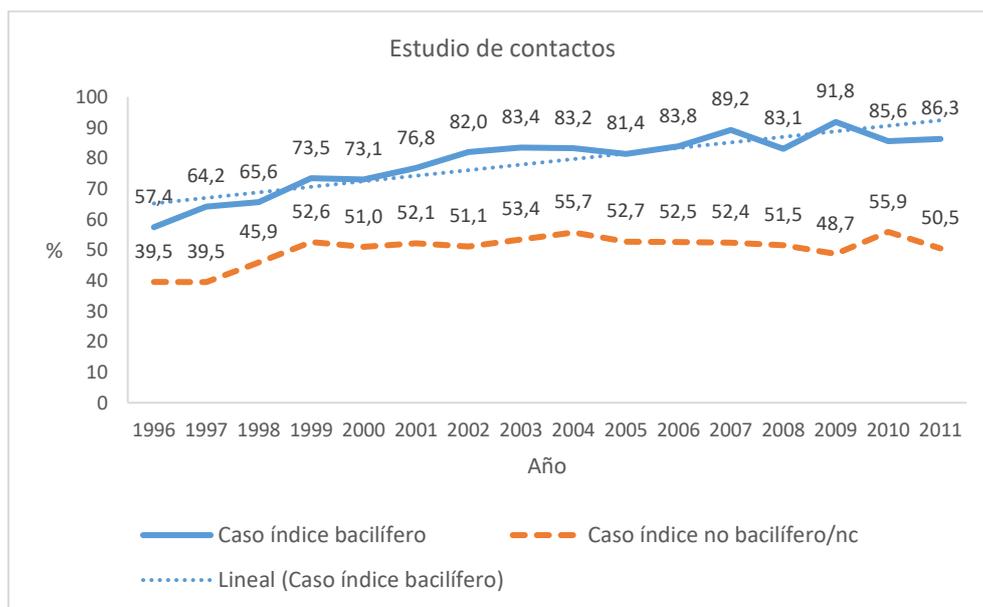
8.1 Estudios de contactos

Los datos de la investigación de los contactos en Galicia para el período 1996-2011 se presentan a continuación.

8.1.1. Porcentaje de casos nuevos de TB pulmonar con estudio de contactos realizado

De un total de 12.964 casos nuevos de TBP, se realizó estudio de contactos a 8.243 (63,6%) registrados entre 1996-2011 (75,6% con caso TBP B (+) frente al 49,4% con caso TBP B (-/nc) (tabla 2, figura 86).

Figura 86. Porcentaje de casos de TBP con estudio de contactos realizado, según bacteriología del caso índice. Galicia 1996-2011



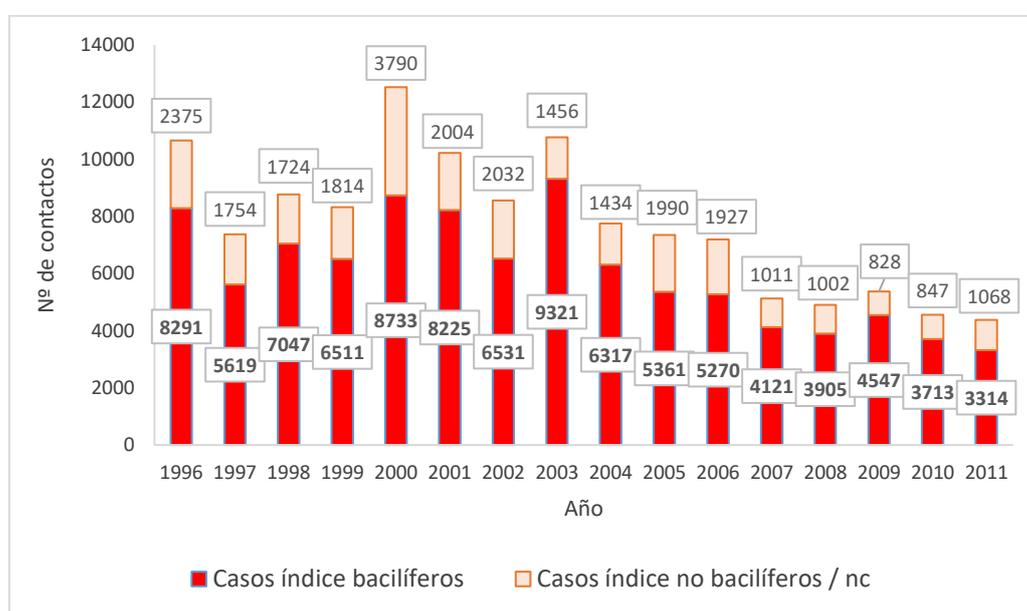
A partir del año 2002 los estudios de contactos en casos bacilíferos superaron el 80%, mientras en los no bacilíferos/no consta se mantiene desde 1999 entre el 50-56%.

8.1.2. Número de contactos estudiados

En la figura 87 se ve la evolución del número total de contactos estudiados en función de la bacteriología del caso índice. Globalmente y a partir del año 2003 se observa una tendencia descendente en el número de contactos estudiados, más marcada desde el 2007, con un repunte en 2009 en base a los contactos estudiados de caso bacilífero.

Se superaron los 10.000 contactos anuales los años 1996, 2000, 2001 y 2003.

Figura 87: N° total de contactos estudiados por año según bacteriología del caso índice. Galicia 1996-2011



En total se estudiaron 123.882 contactos, de los que 21.262 (17,2%) eran menores de 15 años (tabla 3). A su vez, 12.863 (60,5%) fueron contacto de caso índice bacilífero.

El 93,6% de los niños finalizaron el estudio de contactos frente al 86,4% en adultos ($p=0,0000$) (tabla 2).

En conjunto el 80,9% de los contactos infantiles quedaron libres de infección, no presentando diferencias entre ambos grupos de edad (80,2% vs 80,9%) ($p = 0,9299$). En cambio, se presenta diferencia si el contacto fue con caso índice bacilífero o no (77,3% vs 86,4%) (OR 1,8; IC 95% 1,7-2,0; $p=0,0000$).

En los siguientes puntos se hará referencia a los contactos expuestos de caso índice bacilífero, por su mayor riesgo de transmisión, en función del resultado del diagnóstico y ámbito de transmisión.

8.1.3. Resultado del estudio de contactos según el diagnóstico

Niños/adultos

El resultado del diagnóstico de los contactos en niños y adultos, se exponen en la tabla 34.

Tabla 34. N° y porcentaje de contactos niños/adultos de caso índice bacilífero según diagnóstico. Galicia 1996-2011

Contactos	Caso índice bacilífero			
	<15 años		≥15 años	
Diagnóstico	Nº	%	Nº	%
Enfermo*	430	3,3	754	0,9
Infectado*	1.740	13,5	29.833	36,7
No infectado*	9.939	77,3	39.531	48,6
No consta*	754	5,9	11.241	13,8
Total	12.863	100	81.359	100

*p<0.05 estadísticamente significativo

Los contactos infantiles tienen más riesgo de evolucionar a enfermedad una vez infectados que los adultos (3,3% vs 0.9%) (OR 3,7; IC 95% 3,2-4,1; p=0,0000), además están más libres de infección (77,3% vs 48,6%) (OR 3,6; IC 95% 3,4-3,7; p=0,0000) y finalizan el estudio en mayor grado que los adultos (5,9% vs 13,8%) (OR 2,6; IC 95% 2,3-2,8; p=0,0000). En los niños por cada contacto enfermo, se presentan 2,5 casos infectados. Estos datos en porcentaje los presentamos de forma más gráfica en niños y adultos en las figuras 88 y 89.

Figura 88. Porcentaje de contactos <15 años, de caso índice bacilífero, según diagnóstico. Galicia 1996-2011

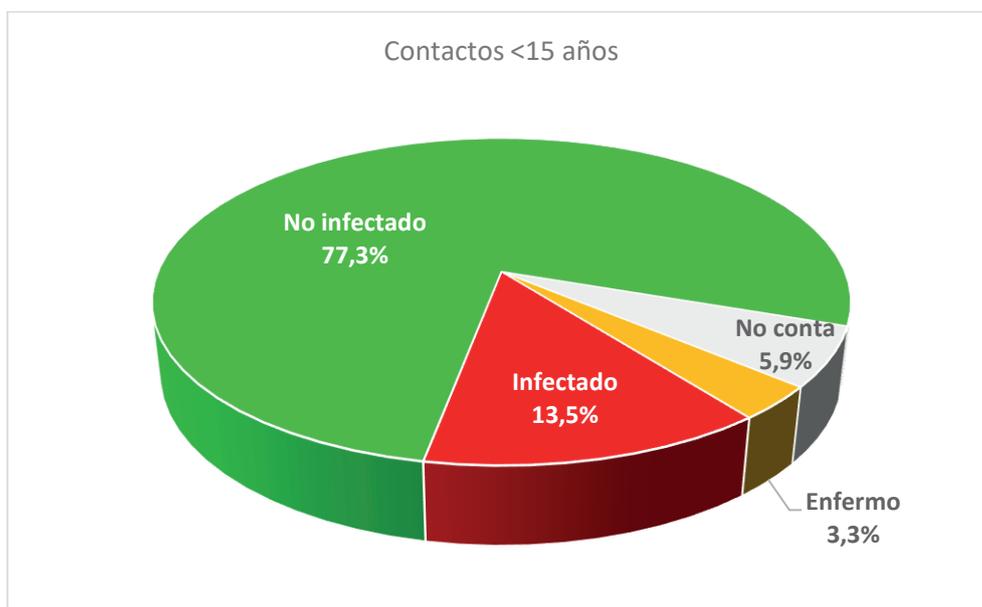
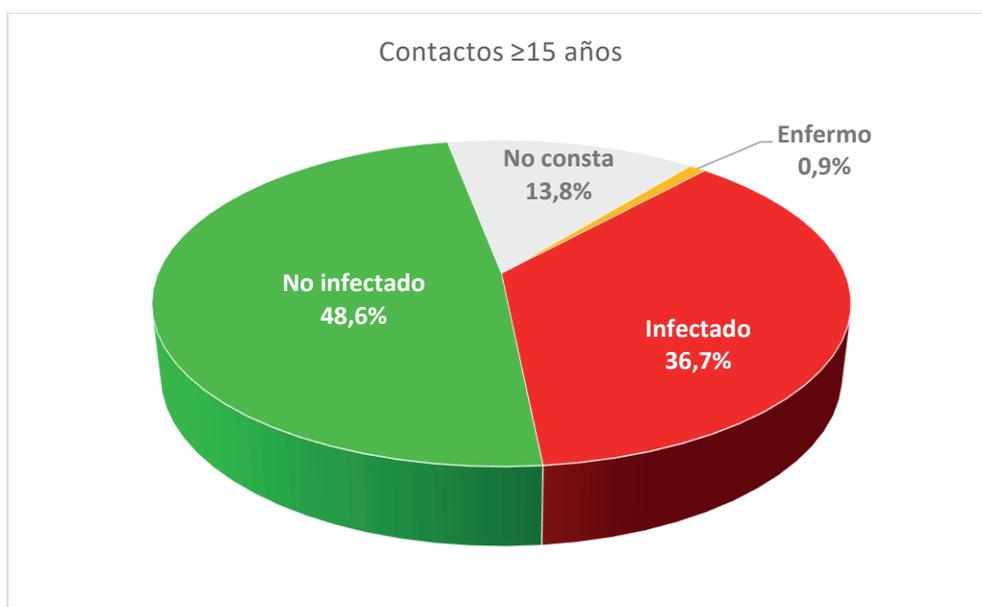


Figura 89. Porcentaje de contactos ≥ 15 años, de caso índice bacilífero, según diagnóstico. Galicia 1996-2011



En las siguientes figuras 90 y 91 se presenta la evolución anual del porcentaje de los contactos enfermos e infectados, en niños y adultos, a partir de la exposición de caso índice bacilífero.

Figura 90. Porcentaje de contactos enfermos, de caso índice bacilífero, en niños/adultos y año. Galicia 1996-2011

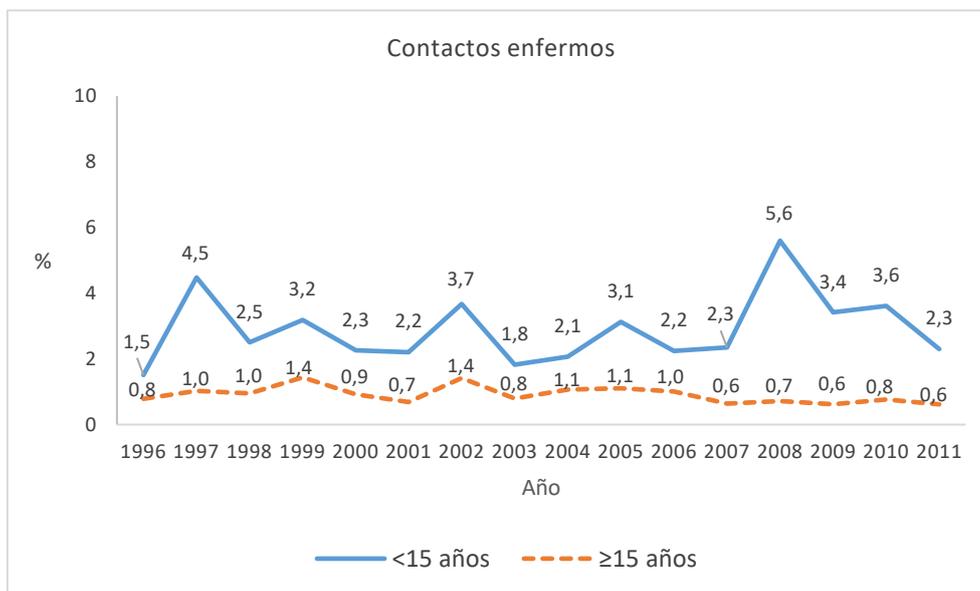
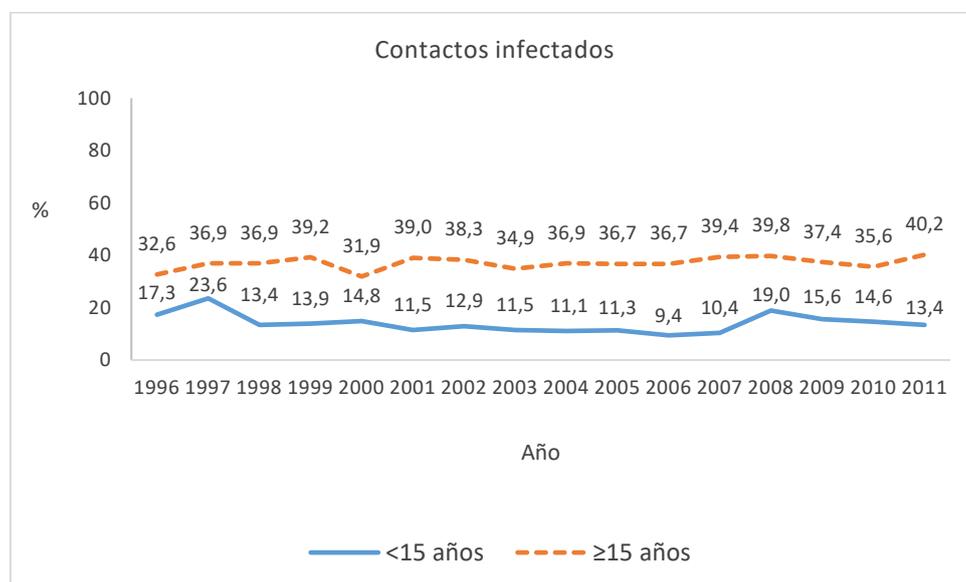


Figura 91. Porcentaje de contactos infectados, de caso índice bacilífero, en niños/adultos y año. Galicia 1996-2011



Los contactos enfermos infantiles presentan no sólo un mayor porcentaje, sino además una evolución en picos de sierra, contrastando con la tendencia más uniforme e inferior porcentaje en adultos. En cambio, el porcentaje de contactos infectados es superior si los contactos son adultos, invirtiéndose en este caso la situación.

Niños por grupo de edad

Los datos del resultado del diagnóstico de los contactos desglosados entre los niños de 0-4 años y de 5-14 años se presentan en la tabla 35.

Tabla 35. Nº y porcentaje de contactos de niños por grupo de edad, de caso índice bacilífero, según diagnóstico. Galicia 1996-2011

Contactos	Caso índice bacilífero			
	0-4 años		5-14 años	
Diagnóstico	Nº	%	Nº	%
Enfermo*	242	7,6	188	1,9
Infectado*	296	9,3	1.444	14,9
No infectado	2.439	76,7	7.500	77,4
No consta	202	6,4	552	5,7
Total	3.179	100	9.684	100

*p<0.05 estadísticamente significativo

Más del 75% de los contactos infantiles de caso bacilífero quedan libres de infección (76,7 vs 77,4%) ($p=0,3973$) sin diferencias significativas entre ambos grupos.

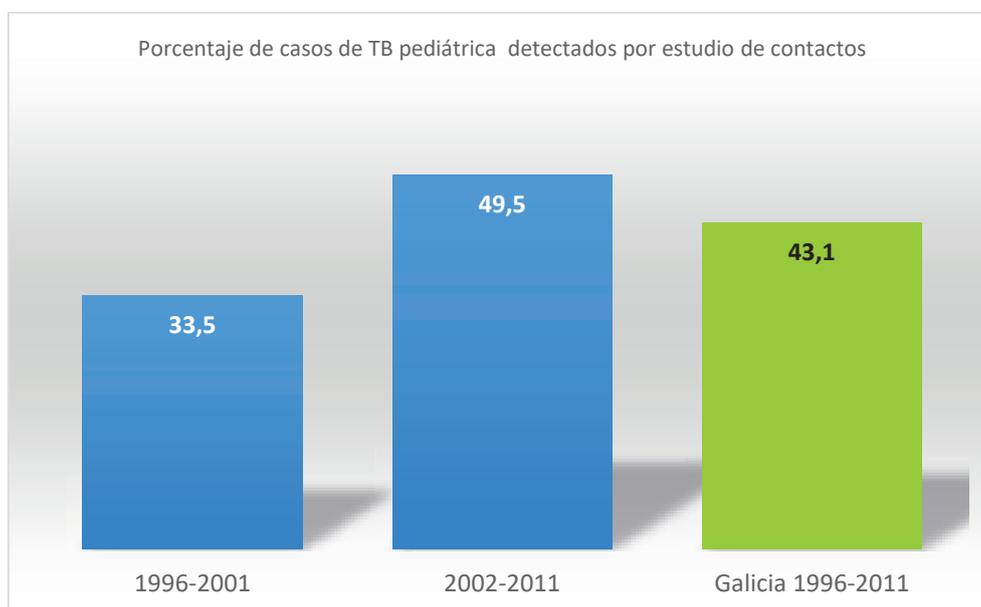
Una vez infectados, los niños < 5 años presentan un porcentaje de enfermedad (7.6%) e infección (9.3%) prácticamente similar. A la inversa entre los niños de 5-14 años hay menos enfermos (1.9%) y más infectados (14.9%). En nuestra serie, los niños < 5 años tuvieron 4,2 veces más riesgo de enfermar (OR 4,2; IC 95% 3,4-5,1; $p=0,0000$), mientras que el nivel de infección en los niños de 5-14 años fue 1,7 veces mayor (OR 1,7; IC 95% 1,5-1,9; $p=0,0000$). Aproximadamente un 6,0% en ambos grupos no finalizaron el estudio ($p=0,1731$).

8.1.4 Casos pediátricos detectados a partir de los estudios de contacto

Una parte importante de todos los casos de TB pediátricos diagnosticados cada año se detectan a partir de los estudios de contactos. La relación es mayor en niños < 5 años.

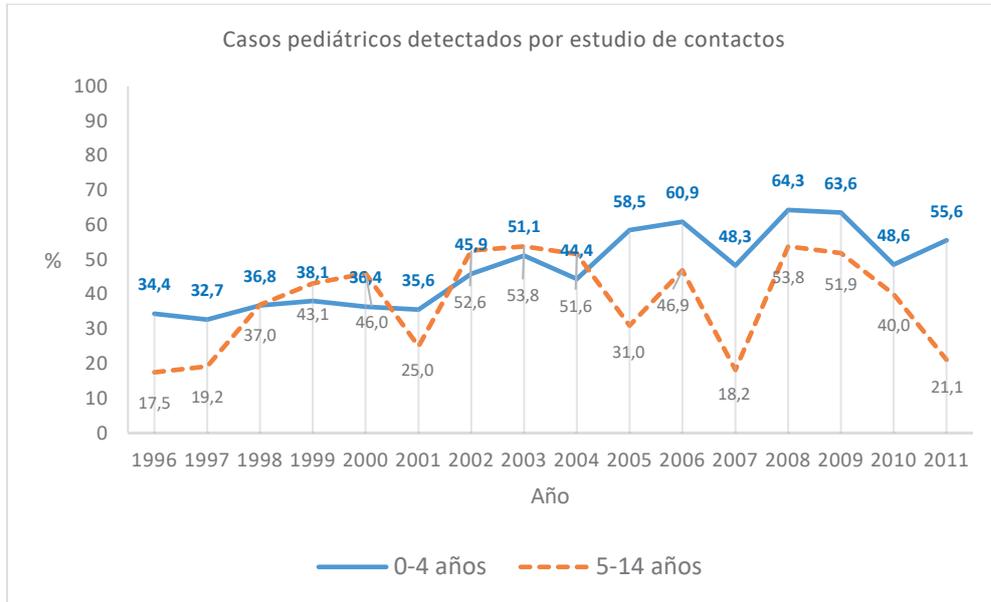
Mientras la media del período estudiado fue del 43,1%, (niños < 5 años el 50%), entre 2002-2011 se situó en el 49,5% (figura 92).

Figura 92. Porcentajes de casos de TB pediátrica detectados por estudio de contactos e intervalo de años. Galicia 1996-2011



En la figura 93 Se observa como en determinados años el porcentaje de niños enfermos entre 5-14 años supera a los niños < 5 años

Figura 93. Evolución del porcentaje de niños enfermos detectado por estudios de contacto, por grupo de edad y año. Galicia 1996-2011



El pequeño tamaño de la muestra influye en la gran variabilidad de los porcentajes.

8.1.5. Resultado del estudio de contactos según el ámbito de convivencia

Niños/adultos

La distribución de los resultados del estudio de contactos de caso índice bacilífero en función del tipo del ámbito de transmisión, en niños frente a adultos, se presentan en las tablas 36 y 37.

Tabla 36. N° y porcentaje de contactos <15 años, de caso índice bacilífero, según diagnóstico y tipo de convivencia. Galicia 1996-2011

Contactos <15 años	Caso índice bacilífero								
	Enfermo		Infectado		No infectado		No consta		Total
Ámbito de transmisión	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°
Convivientes*	237	11,4	680	32,6	977	46,8	193	9,2	2.087
Escolar	67	1,6	347	8,2	3.643	86,0	177	4,2	4.234
No convivientes	123	1,9	701	10,8	5.308	82,1	332	5,1	6.464
No consta	3	3,8	12	15,4	11	14,1	52	66,7	78
Total	430	3,3	1.740	13,5	9.939	77,3	754	5,9	12.863

*p<0.05 estadísticamente significativo

Del estudio de 2.087 contactos infantiles convivientes se obtuvieron unos porcentajes de enfermos e infectados del 11,4% y 32,6% respectivamente, mientras el 46,8% quedan libres de infección y en un 9,2% desconocemos el resultado.

Comparando por ámbito de transmisión, vemos que los contactos convivientes enfermos (11,4%) son superiores con respecto al total (3,3%), y presentan un riesgo de enfermedad 3,7 veces mayor (OR 3,7; IC 95% 3,1-4,3; p=0.0000).

Tabla 37. Nº y porcentaje de contactos ≥ 15 años, de caso índice bacilífero, según diagnóstico y tipo de convivencia. Galicia 1996-2011

Contactos ≥ 15 años	Caso índice bacilífero								
	Enfermo		Infectado		No infectado		No consta		Total
Ámbito de transmisión	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº
Convivientes*	344	2,7	7.238	56,8	3.486	27,4	1.671	13,1	12.739
Escolar	40	0,4	1.887	20,6	5.606	61,3	1.612	17,6	9.145
Laboral	33	0,3	4.623	41,8	4.946	44,7	1.455	13,2	11.057
No convivientes	323	0,7	15.648	33,0	25.245	53,2	6.247	13,2	47.463
No consta	13	1,5	390	44,6	219	25,0	253	28,9	875
Prisión	1	1,3	47	58,8	29	36,3	3	3,8	80
Total	754	0,9	29.833	36,7	39.531	48,6	11.241	13,8	81.359

* $p < 0.05$ estadísticamente significativo

Los contactos adultos convivientes (12.739) presentan unos porcentajes de enfermedad e infección del 2,7 % y 56,8% respectivamente. Un 27,4% quedan libres de infección y en un 13,1% no consta registrado el resultado. Los adultos convivientes tienen un riesgo de enfermar tres veces mayor (2,7 vs 0,9) (OR 3,0; IC 95% 2,6-3,4; $p=0.0000$).

En conjunto, son el grupo de los contactos convivientes, tanto para niños como adultos, los que presentan el mayor porcentaje de contactos enfermos e infectados. En las figuras 94 y 95 se visualizan los resultados del estudio de contactos entre los contactos convivientes para niños y adultos.

Figura 94. Porcentaje de contactos convivientes <15 años, de caso índice bacilífero, según diagnóstico. Galicia 1996-2011

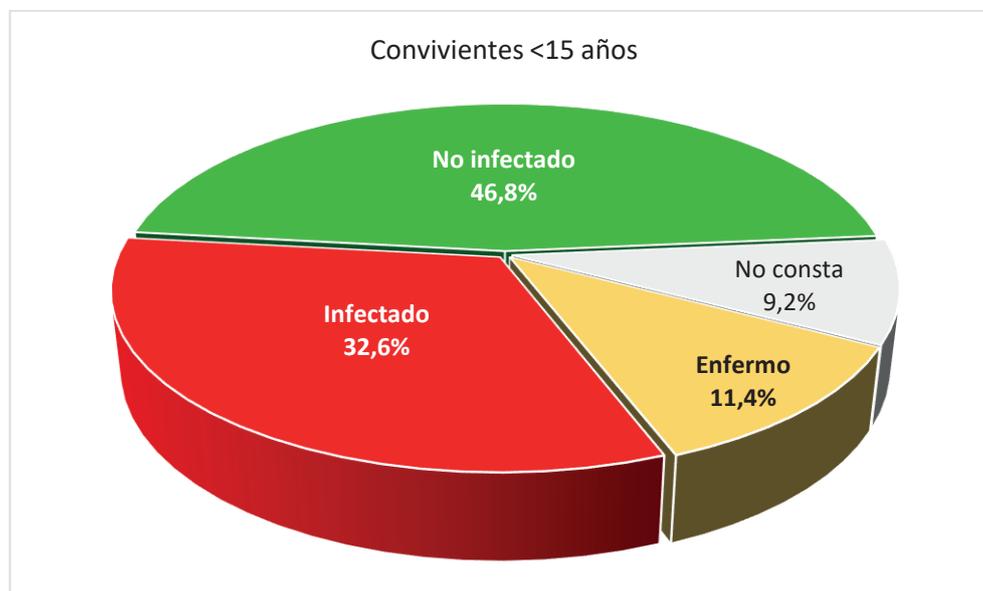
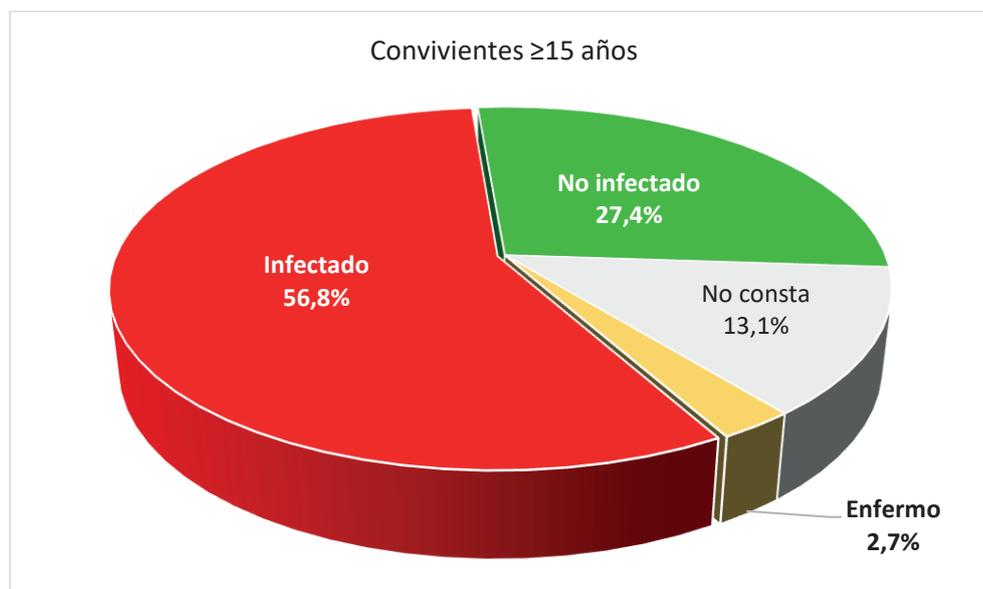


Figura 95. Porcentaje de contactos convivientes ≥ 15 años, de caso índice bacilífero, según diagnóstico. Galicia 1996-2011



Niños por grupo de edad

En las tabla 38 y 39 se analiza el resultado del estudio de contactos según el tipo de convivencia, desagregados entre 0-4 años y 5-14 años.

Tabla 38. Nº y porcentaje de contactos de 0-4 años, de caso índice bacilífero, según diagnóstico y tipo de convivencia. Galicia 1996-2011

Contactos 0-4 años	Caso índice bacilífero								
	Enfermo		Infectado		No infectado		No consta		Total
Ámbito de convivencia	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº
Convivientes*	128	18,8	140	20,6	349	51,2	64	9,4	681
Escolar*	48	4,6	59	5,7	900	86,7	31	3,0	1.038
No convivientes	63	4,4	93	6,5	1.188	82,5	96	6,7	1.440
No consta	3	15,0	4	20,0	2	10,0	11	55,0	20
Total	242	7,6	296	9,3	2.439	76,7	202	6,4	3.179

*p<0.05 estadísticamente significativo

El resultado del estudio de los 681 contactos convivientes en niños < 5 años nos presenta unos porcentajes similares de enfermos e infectados (18,8% vs 20,6%), mientras que aproximadamente la mitad (51,2%) están libres de infección y en un 9,4% no consta el diagnóstico. Su riesgo de enfermar casi triplica al total de ese grupo de edad (18,8 vs 7,6) (OR 2,8; IC 95% 2,2-3,5; p=0.0000).

Tabla 39. N° y porcentaje de contactos de 5-14 años, de caso índice bacilífero, según diagnóstico y tipo de convivencia. Galicia 1996-2011

Contactos 5-14 años	Caso índice bacilífero								
	Enfermo		Infectado		No infectado		No consta		Total
Ámbito de convivencia	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°
Convivientes*	109	7,8	540	38,4	628	44,7	129	9,2	1.406
Escolar*	19	0,6	288	9	2.743	85,8	146	4,6	3.196
No convivientes	60	1,2	608	12,1	4.120	82	236	4,7	5.024
No consta		0	8	13,8	9	15,5	41	70,7	58
Total	188	1,9	1.444	14,9	7.500	77,4	552	5,7	9.684

A diferencia de los < 5 años, los contactos convivientes de 5-14 años (1.406) presentan un porcentaje menor de enfermos y superior de infectados (7,8% vs 38,4%), comportamiento que se asemeja más al de los adultos. El 44,7% están libres de infección y en un 9,2% no consta el diagnóstico. El riesgo de enfermar es cuatro veces superior comparado al total en este grupo de edad (7,8 vs 1,9) (OR 4,2; IC 95% 3,2-5,4; p=0.0000).

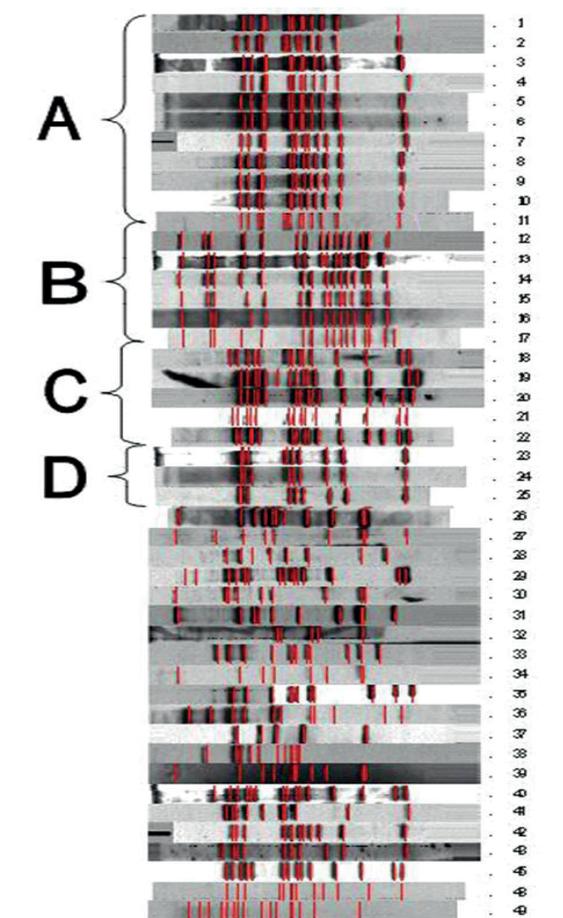
Dentro del ámbito de convivencia, el riesgo de enfermar entre los < 5 años y los niños de 5-14 no resulta significativo (18,8% vs 7,8%) (p= 0,2218). En cambio, entre los escolares de ambos grupos (4,6% vs 0,6%), los < 5 años tienen el doble de riesgo de enfermar (OR 2,2; IC 95% 1,2-3,8; p= 0,0058).

8.2 Técnicas moleculares. RFLP

Los estudios convencionales de contactos con un censo de contactos elaborado de manera rigurosa, suele ser suficiente para identificar la cadena de transmisión. En aquellas ocasiones donde esto no es posible, la epidemiología molecular lo puede resolver. La técnica empleada en Galicia en el período de estudio fue la RFLP-IS6110.

El problema de obtener muestras en niños, especialmente los más pequeños, no sólo hace difícil tener cultivo sino también identificar el perfil genético. Únicamente podemos presentar el dato registrado de un caso de TB infantil multirresistente autóctono donde se demostró su agrupación con otras cepas cotejadas del mismo brote, formando un clúster de cepas TB-MDR en el área sur de Galicia (grupo de edad de 5-14 años - cepa A) (figura 96).

Figura 96. Transmisión TB-MR: identificación de clústeres mediante RFLP. Galicia 1996-2006

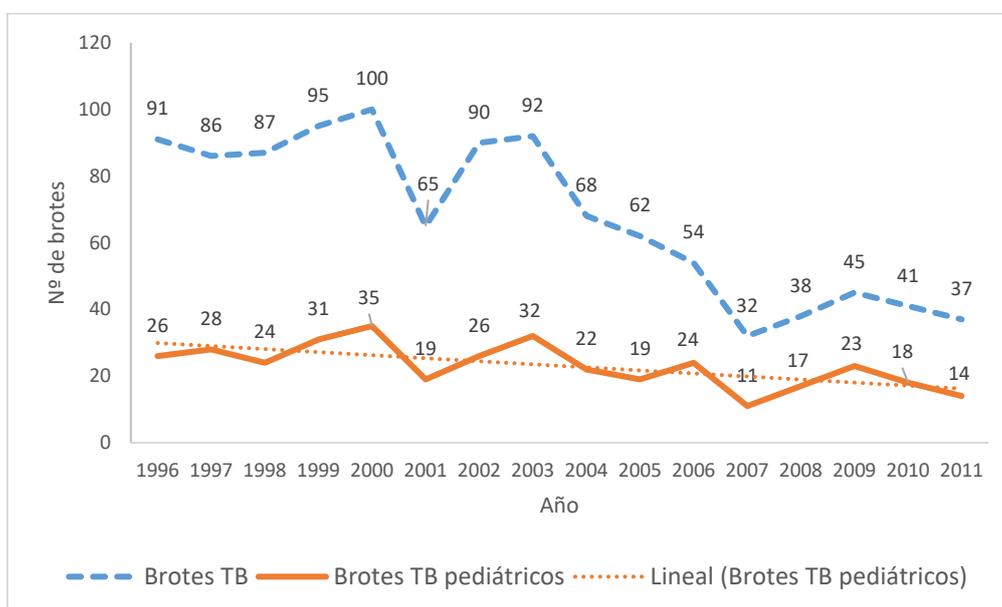


Fuente: Imagen cedida por el Laboratorio de referencia de micobacterias de Galicia

9. Brotes o microepidemias de TB infantil

En Galicia desde el año 1996 y siguiendo la definición de brote del CNE, se han identificado un total de 1.083, de los que 369 (34,1%) fueron brotes de TB infantil. El porcentaje de los mismos osciló entre el 27,6% en 1998 y el 51,1% de 2009. La evolución se presenta en la figura 97.

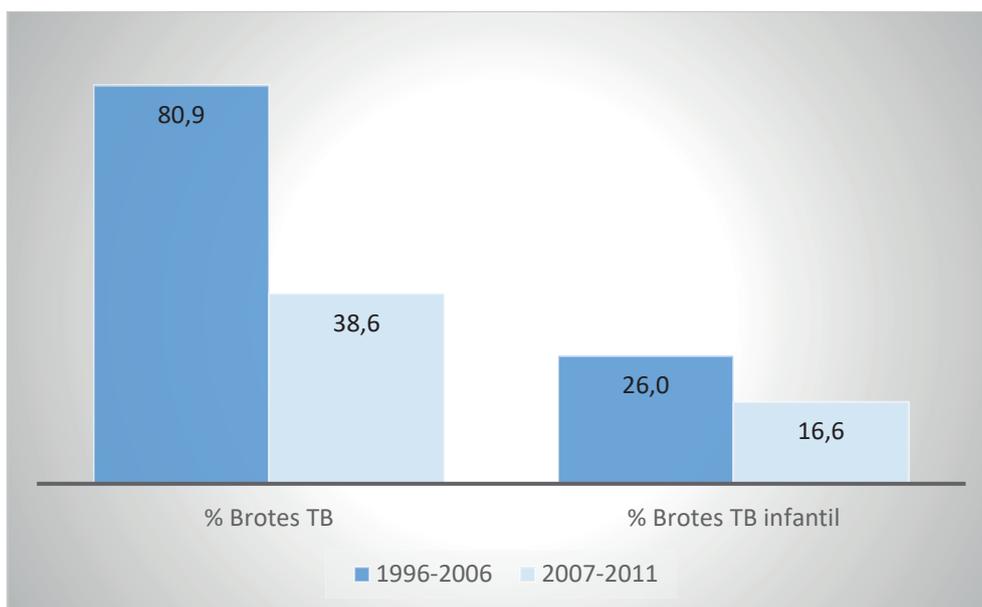
Figura 97. Nº de brotes TB/TB pediátricos por año. Galicia 1996-2011



En conjunto de 1996 a 2011, se contabilizan un 59,3% menos en el número de brotes, visualizándose una tendencia descendente hasta el año 2007, repunte hasta el 2009 y nuevo descenso hasta el 2011. En cuanto a los brotes infantiles, su descenso es menos acusado y con una evolución más uniforme. En todos los casos se hizo un estudio convencional de contactos que se programó según el sistema de círculos concéntricos.

En la figura 98 siguiente se muestran el promedio del total de brotes y de brotes pediátricos desglosados por períodos de tiempo, para 1996-2006 y para 2007-2011.

Figura 98. Promedio de brotes TB/TB pediátricos por período de tiempo. Galicia 1996-2011



De los 369 brotes de TB infantil, 301 (81,6%) fueron resultado del contacto con casos bacilíferos, mientras que el 18,4% lo fueron a partir de casos con menor riesgo de transmisión (tabla 40).

Tabla 40. N° y porcentaje de brotes TB infantil y de niños enfermos según bacteriología del caso índice. Galicia 1996-2011

Caso índice	N° brotes		N° niños enfermos		% niños enfermos por brote
	N°	%	N°	%	%
TBP B (+)	301	81,6	430	82,7	1,4
TBP B (-/nc)	68	18,4	90	17,3	1,3
Total	369	100	520	100	1,4

En total enfermaron 520 niños enfermos (media de 1,4 niños por brote). El número de contactos enfermos en cada brote es muy variable y va a depender del ámbito de transmisión donde se produzca y el retraso diagnóstico del caso índice.

Ámbito de transmisión

Desde el año 2003 el registro del ámbito de transmisión se amplió a más grupos que los convivientes y los no convivientes como era hasta entonces. Debido a esta circunstancia presentamos los datos registrados para el período 2003-2011 (tabla 41).

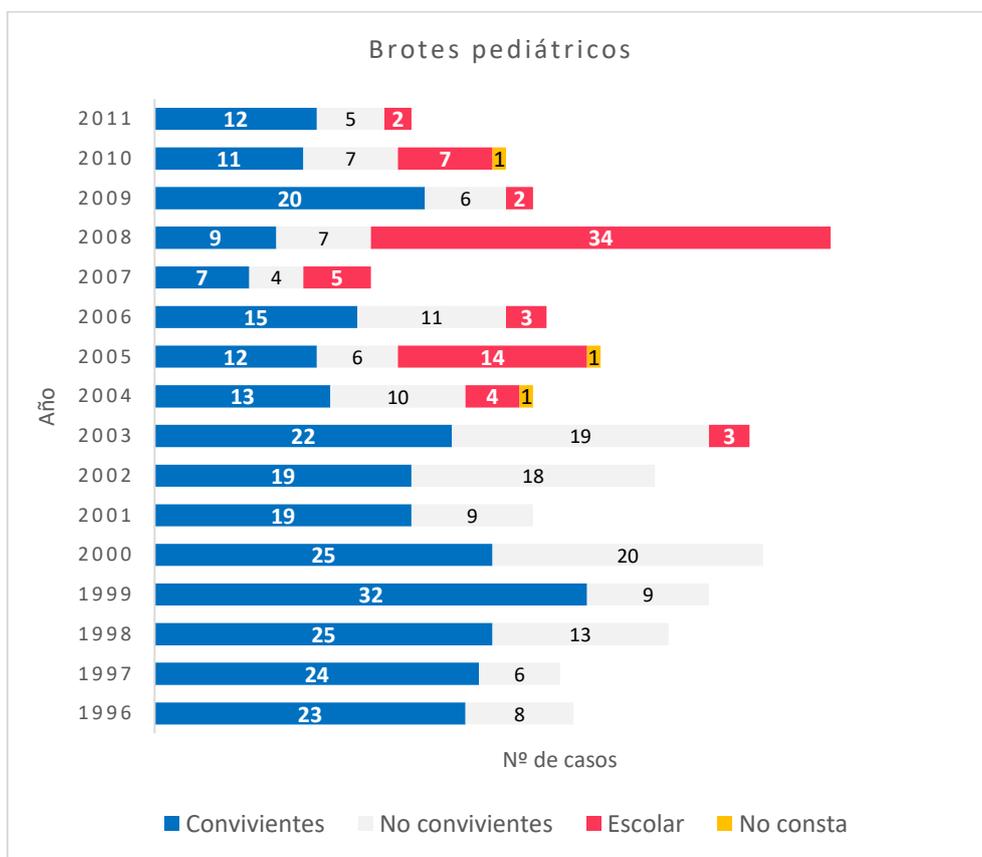
Tabla 41. Distribución de los brotes TB infantil por ámbito de convivencia. Galicia 2003-2011

Ámbito de transmisión	Nº niños enfermos	%
Convivientes	121	44,3
No convivientes	75	27,5
Escolares	74	27,1
No consta	3	1,1
Total	273	100

En el período 2003-2011 enfermaron 273 niños a partir de brotes, de los que 121 (44,3%) eran convivientes, por lo que este se sitúa como el principal ámbito de transmisión. Le siguen los no convivientes y el ámbito escolar con el 27,5% y 27,1% respectivamente. El mayor brote se registró en el año 2008 por una microepidemia escolar que, a partir de un adulto bacilífero, se vieron afectadas una guardería y tres centros escolares de educación infantil (figura 99).

El ámbito escolar, aunque menor en porcentaje, afectan a un importante número de niños, ya que la circunstancia especial de convivencia y agrupación facilita su aparición.

Figura 99. Nº de contactos pediátricos enfermos según el tipo de convivencia y año. Galicia 1996-2011



V. DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

La TBP en Galicia ha supuesto históricamente un gran problema de salud, superior al resto de España, al que sin duda han contribuido factores socioeconómicos peculiares (220).

Según los resultados publicados del *Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis* (PMIT), realizado entre 1996-1997, las tasas de TB bacilífera fueron también más altas en Galicia (25,4%) que en el conjunto de España (13,8%) (96). Tras estas formas más evolucionadas y por tanto, más infectantes de la enfermedad, seguramente subyace un mayor retraso diagnóstico. Las tasas mayores de TB en Galicia con respecto a su entorno persisten y constituyen una importante carga sanitaria y económica (4.4 millones de euros en 1999) (221).

Al mismo tiempo, los datos de prevalencia de la infección tuberculosa, en una muestra aleatoria de escolares gallegos de 6 años (considerando significativas las induraciones ≥ 10 mm) en 1991 fue de 1.70 (IC 95% =1,13-2,27) más elevado que el 0,92 presentado por el Grupo de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de la SEPAR para ese mismo año. Posteriormente en 2002, tras un estudio de trabajo realizado en la UTB de Vigo, se constató una prevalencia menor al 1% (222-225).

La puesta en marcha del PGPCTBG en 1996, supuso un notable descenso de las fuentes de infección en la CA, con una disminución de la incidencia de TB desde 72 a 24,7 casos por 100.000 habitantes en 2011, que se tradujo en una disminución del 65% del número total de casos y un ritmo de descenso anual del 6,9%, más acusado en los casos bacilíferos (8,2%) (54, 55, 99, 226). A pesar de estos buenos resultados la incidencia de TB en Galicia en el año 2011 (24,7) fue superior a los 14,7 casos por 100.000 habitantes de España y los 14,2 de UE/AEE (12, 93).

Esto refleja el gran reto al que se enfrentó el PGCPTB junto a los profesionales sanitarios. El Programa gallego se dotó de un sistema epidemiológico de vigilancia específica, estructurado en diferentes niveles de actuación, con búsqueda activa de casos, creación de las UTB, laboratorio de referencia para micobacterias y con una clara priorización de objetivos y estrategias para abordarlos (50). Ya en el *Plan Gallego de Salud 2006/2010* se albergaban expectativas razonables de lograr en 2010 una incidencia < 25 por 100.000 (55). A posteriori, el objetivo general del *Programa Gallego de Prevención y Control de*

la TB 2012-2015 fue conseguir una incidencia de 20 casos por 100.000 habitantes, para ser considerada una comunidad de baja incidencia (52). En la actualización del Programa para el 2017-2020, recientemente aprobada, se propone conseguir una disminución del 25% de la incidencia de la TB con respecto a la del 2015, siguiendo las recomendaciones de la OMS para alcanzar la meta *Fin a la TB* (1, 219).

Aunque partimos de una alta carga de TB en Galicia, la eficiencia del PGPCTB para detectar y curar los casos, fue determinante para rebajar la incidencia de TB en la comunidad al ser eliminadas gran parte de las fuentes de infección, lo cual comporta, sin duda, un descenso también en las tasas de infección (figura 17). Los tratamientos supervisados en los casos con problemas de adherencia, permitieron obtener unos resultados de curación de los casos en adultos muy buenos, tanto en la TB sensible (87,2%) como en la resistente (72,5%), en el período de estudio.

Pero el importante descenso de la incidencia de la TB bacilífera en Galicia en adultos parece no correlacionarse con el descenso esperado de TB infantil, lo que sugiere que no hemos sido capaces de proteger a la población más joven de la exposición a *M. tuberculosis* y que muchos casos de enfermedad son el resultado de infección reciente. (96) (figura 18).

El impacto del PGPCTB sobre la TB pediátrica no resultó todo lo satisfactorio posible, a pesar de que los objetivos propuestos inicialmente por el Programa si se alcanzaron. Así lo evidencian los resultados de los indicadores de incidencia y de prevención analizados en nuestro estudio.

Como indicadores de incidencia hemos utilizado la disminución de la incidencia de las fuentes de infección (TBP bacilífera) del 8,2% anual con respecto al de los niños < 5 años, con sólo un 6,6% y, además la evolución del ratio de incidencia niños/adultos, un -0,02 en el conjunto de Galicia. Estos resultados parecen estar directamente relacionados con el retraso diagnóstico de la fuente infectante.

En cuanto la eficiencia en la prevención, hemos cogido como referencia el porcentaje de EC realizados en los casos de TBP bacilífera (75,6%), los TITL indicados en niños (71,1%) y su tratamiento correcto (70,0%), así como las QP indicadas en niños < 5 años expuestos y no infectados (17,1%), de lo que se deduce que quizás no hubo una adecuada estrategia de prevención de la TB por los agentes sanitarios.

1. Carga de tuberculosis infantil: Unión Europea, España, Galicia.

Las estimaciones del ECDC para la UE/AEE y España y las del PGPCTB para Galicia, entre 2004-2011, se presentan en la tabla 42 y además incluimos los datos de 2015 como último año revisado (12, 93, 99).

Tabla 42. N.º, porcentaje y tasa de incidencia de la TB infantil en UE/AEE, España y Galicia. Período 2004-2011 y año 2015

Año	UE/AEE ^a			ESPAÑA ^a			GALICIA		
	N.º	%	Incid.	N.º	%	Incid.	N.º	%	Incid.
2004	4.165	4,4	5,1	511	6,6	8,3	58	5,9	18,5
2005	3.693	4,0	4,6	498	6,4	8,0	70	6,7	22,4
2006	3.596	4,1	4,5	544	6,8	8,5	55	5,9	17,6
2007	3.460	4,1	4,3	477	6,1	7,3	40	4,7	12,8
2008	3.498	4,2	4,4	600	7,3	9,0	82	9,0	26,1
2009	3.340	4,2	4,2	537	7,1	7,9	49	5,7	15,4
2010	3.165	4,2	4,0	484	6,7	7,0	57	7,3	17,7
2011	3.242	4,3	4,1	543	8,0	7,7	46	6,7	14,2
2015 ^{a,b,c}	2.444	4,1	3,0	299	7,0	5,05	36	6,2	11,0

Fuente: elaboración propia con los datos aportados por el PGPCTB y los datos publicados de:

^a European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017. Stockholm: ECDCI, 2017. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/ecdc-tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2017-WEB.pdf>

^b Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España, 2015. Madrid, 2017. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/pdf_2015/TB_Informe_2014.pdf

^c Dirección Xeral de Saúde Pública. Informe da Tuberculose en Galicia. Características dos casos de tuberculose en Galicia no ano 2015. Evolución do período 1996-2015 Santiago de Compostela 2016. Disponible en: <http://www.sergas.es/Saude-publica/Vixilancia-epidemiologica-da-TB-en-Galicia>

A partir de los datos de incidencia para este período de ocho años, tendremos una disminución anual de 3,1% para la EU, 1,1% para España y de 3,7% para Galicia, que se sitúa por encima de la media europea y española.

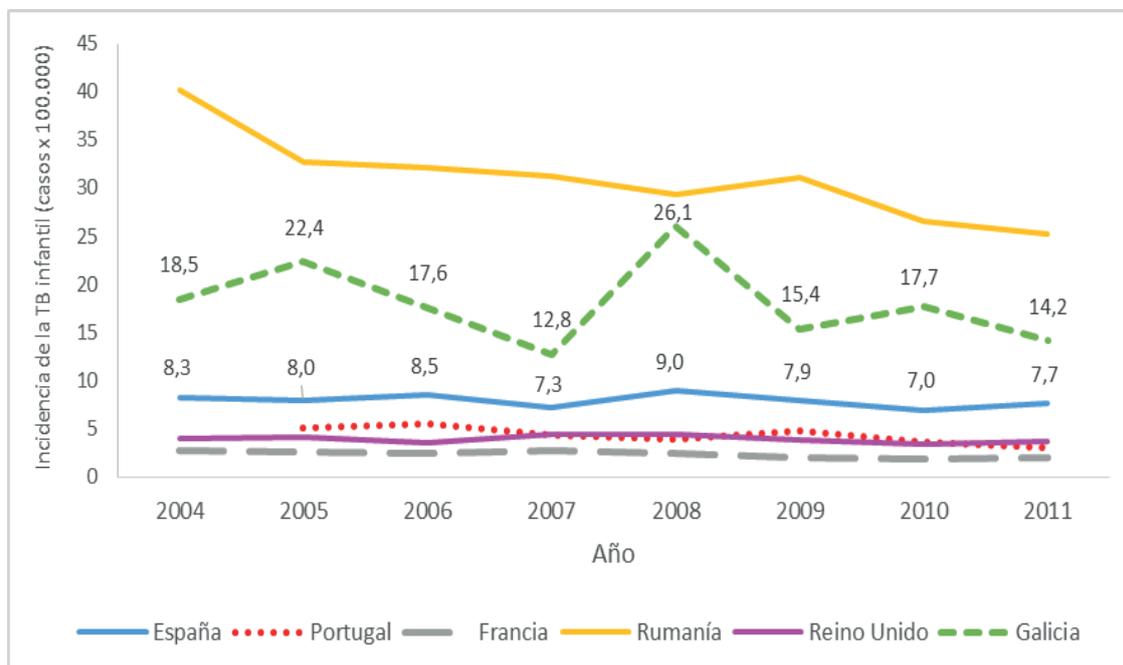
En los países de UE/AEE, la incidencia de la TB infantil ha disminuido de forma progresiva en las últimas décadas, aunque continúa siendo un problema importante de salud pública, con casi 30.000 casos diagnosticados entre 2004 y 2011, representando un promedio del 4,2% de la carga de la enfermedad (80, 227, 228). En España, estaríamos hablando en torno a 4.200 niños y en Galicia a 460, lo que representa un 6,9% y 6,4% respectivamente y bastante más elevado que la media europea. Si lo analizamos como media anual de casos tendríamos en la UE/AEE unos 3.519 casos, España 525 casos y Galicia 57 casos.

En cuanto a la incidencia de la TB pediátrica en Galicia para el 2011, esta fue de 14,2 casos por 100.000. Esta tasa multiplica al menos por tres la media europea (4,1) y por dos la española (7,7). Esta circunstancia se repite para los otros años y se mantiene igual en 2015 (93).

Existen muy pocas aproximaciones a la epidemiología de la TB en niños europeos y españoles, y el conocimiento acerca del impacto de la inmigración, el VIH o la TB resistente se deducen a partir de los estudios realizados en adultos.

En la figura 100, se presenta la evolución de la incidencia de la TB pediátrica de países de nuestro entorno como Portugal, Francia y Reino Unido, además de Rumanía como país de alta carga de TB en la UE/AEE, de 2004-2011.

Figura 100. Evolución de la incidencia TB infantil de Galicia, España y otros países de la UE/AEE. 2004-2011



Fuente: elaboración propia con los datos aportados por el PGPCTB y los datos publicados de European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017. Stockholm: ECDCI, 2017. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/ecdc-tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2017-WEB.pdf>

En nuestra CA, al igual que pasa en los países desarrollados, se sigue un patrón descendente, con picos de sierra, debido a los brotes o microepidemias surgidos, principalmente en guarderías o escuelas (56, 216, 217, 227) y no por la tendencia general de la población como pasa en otros países de alta endemia TB (176, 228). También las variaciones en la incidencia de TB infantil también son debidas al impacto de la inmigración procedente de países de alta endemia TB (85, 121, 229-232), o bien un aumento de notificación con la mejora de las técnicas diagnósticas (8, 18, 19, 46, 233, 234).

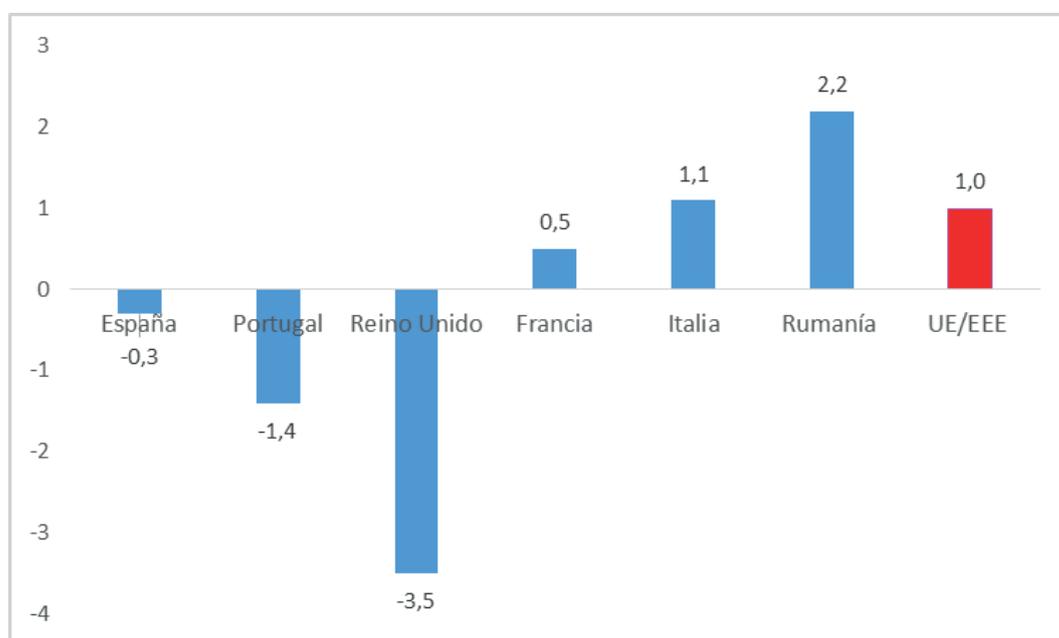
Además, debemos señalar como, por un lado, los países de mayor incidencia, localizados en las zonas limítrofes de la EU, muestran al igual que los adultos, una disminución constante en el número de notificaciones, reflejo de un mejor control de la TB y de la transmisión en la comunidad. Sin embargo, los países de baja incidencia (<20 casos /100.000 habitantes), entre los que se encuentra España, presentaron una evolución de la incidencia más estable debido a la inmigración y al aumento de los niños adoptados procedentes de países endémicos (Figuras 13, 14, 16, 100).

De hecho, España es de los países europeos que notifica más casos de TB pediátrica, la mayoría de los cuales corresponden a la población autóctona, si bien en las últimas décadas se ha registrado un aumento considerable de la proporción de casos diagnosticados en inmigrantes: del 2% al 46% en una revisión de treinta años (8, 232).

En cuanto al ratio de incidencia niños/adultos para 2011 como indicador de la capacidad de transmisión de la TB tenemos que la media europea fue del 0,25, mientras que para Galicia y España fue el doble con 0,54 y 0,49 respectivamente. En comparación con otros países de nuestro entorno presentamos los datos de Italia (0,37), Francia (0,24), Rumanía (0,24), Reino Unido (0,23) y Portugal (0,10) (80).

Cuando se analiza esta tendencia para un período de 10 años (2005-2014), observamos que ha disminuido en Reino Unido (3,5%), Portugal (1,4%) y España (0,3%) por año. En el conjunto de la UE/AEE la transmisión aumentó un 1% anual (figura 101) (12). Una menor transmisión debe reflejarse en una disminución de este indicador (53).

Figura 101. Porcentaje del cambio relativo anual de la ratio niños/adultos. Período 2005-2014



Fuente: elaboración propia con los datos publicados de European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017. Stockholm: ECDCI, 2017. Disponible en: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/ecdc-tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2017-WEB.pdf>

Esta tendencia analizada en Galicia para el período 1996-2011 resultó ser -0,02% (figura 55). En el informe publicado por el CNE de Evaluación de Indicadores de Seguimiento 2011-2014, se observa como en otras CCAA como Cantabria, Cataluña, Extremadura y Navarra la tendencia es similar (53).

La incidencia TB infantil en Galicia es el doble que en el conjunto de España, mientras que en el porcentaje de TB infantil sobre la TB y en el ratio de incidencia niños /adultos no parecen observarse diferencias sustanciales.

2. Características de los casos TB infantil en Galicia

El estudio da una imagen representativa tanto de los casos de TB infantil como de ITBL en Galicia, no observando diferencias entre niños autóctonos e inmigrantes.

En Galicia, entre 1996-2011, tanto el número de niños con TB y como de niños con ITBL disminuyeron de forma significativa en torno al 60% ($p < 0,05$).

El análisis de la tendencia temporal para este período de 16 años reveló una reducción significativa de la incidencia de la TB tanto en adultos ($p < 0,05$) como en niños ($p < 0,05$), sin embargo no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre niños y adultos ($p = 0,5265$). Al mismo tiempo, se ha mantenido casi constante el ratio niños/adultos indicando que, aunque ha descendido el número de casos, la capacidad de transmisión permanece prácticamente invariable. Hubo dos áreas sanitarias en Galicia donde se constató un aumento en la transmisión: Santiago (8,4%) y A Coruña (4,0%) (Figura 55), que se tradujo en un descenso mucho menor de la incidencia anual en < 5 años, del 2,9% y 2,4% respectivamente, comparado con las otras áreas sanitarias y que la media gallega (6,6%).

Esto nos debe hacer reflexionar a la hora de plantear nuevas estrategias para la TB infantil en el PGPCTB. Si bien se diagnostican correctamente los casos infantiles y se cura al 98%, no estamos evitando que se infecten. Una posible explicación radica en el retraso diagnóstico, que favorecería la aparición de los brotes, principalmente en centros escolares donde la agregación de niños nos dispara la incidencia de la TB en esta población. El retraso diagnóstico es una batalla constante de los PNT de difícil solución cuando los profesionales sanitarios cada vez piensan menos en TB. En el 2011, la mediana para la TBP bacilífera en Galicia fue de 63 días. Cuando comparamos nuestros datos para este mismo año con otras CCAA observamos que son similares a los de Asturias (61 días) pero peores que los de Barcelona (45 días) (53).

En Galicia, los brotes pediátricos más importantes estuvieron claramente relacionados con retrasos diagnósticos mayores (56). El principal ámbito de transmisión fue entre convivientes (44,3%) con casi la mitad de los casos. El medio escolar (27,1%), aunque menor en porcentaje, cuenta con una entidad suficiente para que la transmisión en estos centros sea valorada de riesgo. Por ello se debe mantener una alta sospecha diagnóstica para los adultos que trabajen en estos centros. Además la agregación de niños en

guarderías y centros de educación infantil propician brotes con características de microepidemias (56, 213, 215-217). A su vez, esta situación parece ser la responsable de que en nuestro estudio no se reflejen los mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo de la TB en la curva de incidencia por edad, al presentar unas tasas de enfermedad comparativamente más altas en escolares (5-9 años) que en adolescentes (10-14 años) (figura 50) (20, 21, 171).

La investigación de contactos dentro del marco del PGPCTB detectó al 43,1% de los niños enfermos, porcentaje más alto (50%) en los < de 5 años. Este dato resulta bastante inferior si lo comparamos con el 64% documentado por Erkens y col. en Holanda para el período 2005-2012 (235). En estos casos la combinación de exposición, evidencia inmunológica de la infección tuberculosa y signos radiológicos en la radiografía de tórax sugestiva de TB primaria permite un diagnóstico preciso en un entorno de baja incidencia (26).

Aunque es una enfermedad de declaración obligatoria, los profesionales sanitarios lo hicieron sólo en el 65,8% de niños y en el 62,8% de adultos. El resto de los casos se detectaron por búsqueda activa en las UTB. En el marco de los Programas de TB, la búsqueda activa de casos es una actuación fundamental para detectar los casos que realmente existen en la comunidad y, por extensión, sus contactos.

En nuestro medio, la calidad del diagnóstico de la tuberculosis en los niños resulta similar a la de otros países de baja prevalencia (39, 230, 235-240). Se pudo confirmar por cultivo el 31,6% de las tuberculosis infantiles (34% en menores de 5 años), frente al 81,4% de los adultos. En otros países de baja endemia TB las tasas de confirmación también han sido bajas (228, 241-245). El mayor porcentaje obtenido de cultivos positivos en <5 años, responde a que en nuestro medio a los niños de esta edad se les hace un ingreso hospitalario para obtener muestras por aspirado gástrico (40, 48).

Eventualmente se recurrió al aspirado gástrico para estudios bacteriológicos, en cambio no se recomiendan otros métodos más invasivos y menos eficientes por costosos y poco amigables.

La coinfección TB infantil/VIH fue muy baja, un 0,3% debido a la baja prevalencia del VIH en nuestro medio (52, 54, 99).

Los niños inmigrantes con TB supusieron el 2,9% de la TB infantil en Galicia, porcentaje muy inferior a la mayoría de países de baja incidencia (12, 85, 128, 235, 239, 240) y, a otras CCAA (93, 227, 232). En estos casos, la tuberculosis infantil necesita atención continua con un enfoque especial para este grupo de riesgo, además de desarrollar estrategias para erradicar la TB en entornos de baja prevalencia (101, 122, 123). Se destaca la relevancia del número de casos en niños adoptados internacionalmente (37,8%) sobre el total de la TB en niños inmigrantes y, de los cuales dos (14,3%) estaban enfermos de TB-MDR.

En Galicia la TB resistente infantil a fármacos de primera línea fue un 6,8% (8,5% en niños < 5 años) y todas fueron primarias (6). Monorresistente fueron el 5,8% (4,9% a S y 1,0% a Z) y TB-MDR 1,0% (1 caso autóctono -clúster en área sur de Galicia-). No hubo ningún caso de resistencia a isoniazida, a diferencia de la situación en otras CCAA superiores al 4%, por lo que en España existe ya la recomendación de tratar empíricamente a los niños con 4 fármacos ante la posibilidad de infección por una cepa resistente incluso en las áreas con tasa inferiores como es Galicia (96, 110-115, 149,186).

Santiago y col. hicieron un estudio entre 2005-2010 en la Comunidad de Madrid, con 188 niños hospitalizados, sin diferenciar por país de origen, con TB confirmada para *M.tuberculosis* y de los que un 12,8% presentó algún tipo de resistencia, un 9,6 de resistencia a H, y un 3,1% de TB-MDR, porcentajes quizá elevados por el sesgo de ser Madrid uno de los principales destinos migratorios de España y también al circunscribirse a casos hospitalizados (200). En cuanto a los datos en niños estimados por Dodd y col. para la Región europea en 2014, indican que de 13.500 casos, un 11,9% fueron resistentes a H, 1,3% TB-RR, 15,7% TB-MDR (de los que un 7,9% resultaron XDR) (Figura 9) (7). Los datos de TB resistente infantil de Galicia resultan muy favorables con respecto a los presentados para Madrid y para la Región Europea.

Se disponen de pocos estudios que aporten datos sobre la TB-MDR infantil y carecemos de datos concretos sobre la situación en España, no existiendo ninguna serie a nivel nacional publicada para edad pediátrica y encontrando tan sólo descripciones de casos aislados en la literatura médica (199, 201).

La incidencia de las cepas resistentes en esta edad aporta una información valiosa para conocer la epidemiología de la TB resistente en la comunidad al reproducir la situación de los adultos (evento centinela). Presentan mayor incidencia de TB resistente los niños nacidos en países de recursos limitados, coinfectados por el VIH, inmigrantes o procedentes de adopciones internacionales (19, 112, 116, 117, 169). Normalmente el patrón de susceptibilidad a fármacos del caso incidente (fuente) fue el que marcó la elección del tratamiento (150, 156, 186).

El éxito del tratamiento de la TB infantil alcanzó el 98,1% significativo con respecto al 87,2% de los adultos ($p < 0,05$). El éxito fue del 100% en los casos de TB resistente. No hubo ninguna muerte por TB en niños, siendo también excepcional en el resto de España (186) y, mientras para la Región europea se estiman en 3 casos por 100.000 (8 en < 5 años y ninguno entre 5-14 años) (16).

2. *Prevención*

Desde mediados de los años 80 la vacunación BCG no está incluida en el calendario vacunal de España y por extensión de la mayoría de las CCAA incluida Galicia (174). En los niños inmigrantes procedentes de países de alta endemia se constata la vacunación por la presencia de cicatriz BCG o por la aportación de la cartilla vacunal (222). En el año 2004 también se eliminó el cribado tuberculínico poblacional en el niño sano, por su bajo rendimiento y posible elevado número de falsos positivos, recomendándose exclusivamente a grupos de riesgo infantil (223).

En los países europeos con altos índices de inmigración recomiendan la vacunación BCG de recién nacidos de padres procedentes de países de alta endemia TB (>50 casos por 100.000 habitantes según criterio de la OMS), incluyéndola en su calendario vacunal (19, 235, 246-248). Otra intervención con potencial impacto es la integración del cribaje de la ITBL en los programas de salud infantil a la llegada al país de acogida. En países con baja incidencia de TB, se ha demostrado que los programas de cribado dirigidos a este colectivo son efectivos para reducir aún más la incidencia de TB (52, 101, 114, 122, 235, 249, 250). En Cataluña, esta intervención ya está contemplada en el Programa de seguimiento del niño en atención primaria (251).

En Galicia y con los datos anteriores sería recomendable que el PGPCTB integrara recomendaciones específicas para el manejo del cribado de ITBL en niños en situación de riesgo, como son los pertenecientes a familias procedentes de países de alta endemia tuberculosa, incluidos los nacidos ya en Galicia y en los casos de adopciones internacionales, además del seguimiento de las acciones derivadas y su correcto registro. Aunque su número sea escaso, el progresivo aumento poblacional del colectivo inmigrante en nuestra CA hace que esta situación deba ser valorada y consensuada con los pediatras.

Se realizaron estudios de contactos al 75,6% de los casos TBP B (+) superándose el 80% a partir de 2002. Este resultado fue similar al 84% del Programa de TB de Barcelona (período 2002-2006) y superior al 72,4% notificado en España en 2011 (53, 214). Los estudios de contactos de caso índice TBP B (-/nc) se mantuvieron en torno al 50% a lo

largo de nuestra serie. Aunque son datos similares a los del resto de España, distan del ideal.

El 93,6% de los niños completaron el estudio de contactos frente al 86,4% en adultos ($p < 0,05$).

En nuestro estudio, el 80,9% de los contactos en edad pediátrica quedaron libres de infección, sin diferencias significativas entre niños < 5 años o de 5-14 años ($p = 0,9299$). Sí fueron estadísticamente significativas las diferencias cuando el caso índice fue bacilífero (77,3%) frente al que no lo era (86,4%) ($p < 0,05$).

Debería ser prioritario poner los medios desde los Programas de TB para hacer estudios de contactos a prácticamente el 100% de todos los casos TBP B (+), extendiéndolo a aquellos enfermos TBP B (-/nc) aunque presenten un menor riesgo de contagio, con un exhaustivo censo de contactos y donde la búsqueda de contactos pediátricos sea una prioridad.

La investigación de contactos es una herramienta útil para la identificación temprana de casos de TB activa y para la prevención de casos futuros. Además, cada caso de TB prevenido entre los contactos puede considerarse una rotura en la cadena de transmisión, lo que lleva a la prevención de no solo un caso secundario, sino de una tercera generación de casos, lo que indica que la investigación de contactos juega un rol integral hacia la eliminación de la TB (252). En nuestra serie, por cada niño diagnosticado de TB, se identificaron 2,5 niños con ITBL.

El 71,1% de los niños infectados comenzaron el tratamiento preventivo (41,2% adultos), finalizando correctamente un 70% (59,6% adultos), esta cifra es muy inferior a la de los niños que finalizan el tratamiento de la enfermedad (98,1%). Tanto el inicio del TITL como su finalización correcta son también estadísticamente superiores a los obtenidos por los adultos ($p < 0,05$). Sin embargo los resultados pudieron haber sido mejorables, si los comparamos a los datos muy superiores de Erkens y col. para Holanda (período 2005-2012) en los que iniciaron TITL el 94% y lo completaron el 90% (235). No se dispone de estos datos en otras CCAA (93). Los niños, especialmente los < 5 años, son una prioridad

para los Programas por su riesgo de infección y desarrollo de enfermedad tuberculosa (4, 8, 19, 52, 122).

Los niños infectados son el grupo de población con más riesgo de desarrollar la enfermedad (15, 19, 26, 27, 51, 101), resultando en nuestro estudio casi 4 veces más que los adultos ($p < 0,05$).

Una vez infectados, los contactos < 5 años presentan un porcentaje de enfermedad (7,6%) e infección (9,3%) prácticamente similar. Sin embargo, en el grupo de 5-14 años hay menos enfermos (1,9%) y más infectados (14,9%). En nuestra serie, los < 5 años tuvieron un riesgo de enfermar 4,2 veces mayor que en el grupo de 5-14 años ($p < 0,05$).

Este riesgo significativamente mayor de desarrollar enfermedad en contactos infantiles < 5 años y constatado en diferentes estudios, contrasta con los hallazgos de Chan y col, para Taiwán, donde no observaron diferencias entre los < 5 años y los niños mayores de su cohorte (5-12 años), aunque refieren como posible explicación la combinación del efecto protector del BCG universal y la eliminación del sarampión (253).

La transmisión en el ámbito de los convivientes se ve reflejada en el porcentaje de enfermos e infectados. En niños fue de un 44,0%, y de estos un 11,4% desarrollaron la enfermedad (los niños < 5 años, un 39,4% y 18,8% respectivamente). Mientras que en los adultos es del 59,5%, de ellos un 2,7% desarrollaron la enfermedad. Se constata que la convivencia, tanto para niños como adultos, determina el mayor porcentaje de contactos enfermos e infectados. Sin embargo, no resulta significativo el riesgo de enfermar entre niños < 5 años y de 5-14 ($p = 0,2218$), al contrario de lo que pasa en ámbito escolar donde los < 5 años tienen el doble de riesgo de enfermar ($p < 0,05$).

Independientemente de que el caso índice sea o no sea bacilífero y del ámbito de convivencia, la infección en los contactos de esas edades, implica siempre indicación de TITL por el mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, incluyendo sus formas más graves (meningitis TB, TB diseminada). (15, 19, 101, 112, 186).

La indicación de TITL es más frecuente para niños que para adultos ($p < 0,05$), por lo que sería recomendable presentarlos siempre por separado, ya que así aportan una información de mayor calidad. La indicación de TITL se asocia 3,5 veces más en niños que en adultos y 2,2 veces más entre los niños cuando el caso índice es bacilífero. Los porcentajes de TITL tanto en niños como en adultos deben ser sustancialmente mejorados si se quiere lograr un mejor control de la transmisión de la TB.

Los niños en comparación con los adultos presentan una mayor adherencia al TITL ($p < 0,05$), mayor tolerancia ($p < 0,05$) y mayor aceptación ($p < 0,05$). En un 23.1% no se constató la finalización del tratamiento. La mejor tolerancia en niños en nuestra serie coincide con lo documentado en la literatura científica (152, 186).

Se observa, en cambio, que los < 5 años cumplen menos ($p < 0,05$), abandonan más, y se les suspende el tratamiento con más frecuencia. Hay que abundar en la necesidad de coordinar actuaciones con pediatría.

El grupo de 5-14 años cumplen mejor, pero también abandonan un 5,5%. Habría que investigar una posible relación de los abandonos con establecimiento de hábitos tóxicos precoces. El único caso registrado de rechazo de TITL se dio en un adolescente de 12 años de edad.

En cualquier caso el seguimiento del TITL a estas edades debe hacerse de forma más exhaustiva por las UTB y el PGPCTB si se quiere mejorar el control en la estrategia de prevención de la TB en la comunidad.

Los porcentajes de adherencia en niños muestran una tendencia a mejorar a lo largo del período estudiado. Estos altibajos posiblemente expresen la necesidad de mejorar la coordinación entre el PGPCTB, UTB, pediatras y médicos de familia. Una buena adherencia debe ser posible bajo condiciones de programa (4, 52).

Desde el 2008 se empezaron a utilizar los esquemas cortos para TITL, asociando H y R durante 3 meses en el 21,6% de niños y el 22,0% de adultos, resultando significativo que presentan mejor cumplimentación ($p < 0,05$), mayor aceptación ($p < 0,05$) y tolerancia (p

<0,05) tanto en niños como en adultos. En niños en ningún caso se suspendió el tratamiento. Nuestros datos son concordantes con otros estudios en niños y adultos (107, 189, 190, 254-256). En una menor número de estudios se presentan discrepancias (257, 258).

En cuanto a la prevención de la infección, no se constató la indicación de QP al 82,9% de niños < 5 años expuestos y todavía no infectados. Las UTB y el PGPCTB deberían implicarse de forma más activa, ya que el dato de que la mayoría de los contactos se han producido en el ámbito de convivencia o escolar sugiere que la identificación de los candidatos a QP no hubiera sido difícil, y que el contacto era de la suficiente intensidad como para hacerla recomendable. En el estudio PMIT no se documentó en el 96% (95).

La pérdida de oportunidades de prevención en niños expuestos a TB se traduce primeramente en la investigación de contactos, ya que a un 24% de casos índices TBP bacilíferos no se les realizó, por lo que no se estudiaron sus contactos tanto infantiles como adultos. En cuanto al tratamiento preventivo de los niños expuestos e infectados a casos índice con TBP no se indicó TITL al 29% (un 27% en < 5 años). De los niños a los que se indicó TITL no se tiene constancia de la finalización del tratamiento en un 23%. Posiblemente en muchos casos si lo hayan hecho, pero el dato no figura en el SITUB. Lo mismo pasará con QP en niños expuestos y no infectados < 5 años sin indicación en un 83%, que posiblemente se haya prescrito en más casos pero sin registrar.

3. Limitaciones del estudio

Al ser un estudio en base a los datos aportados por el PGPCTB, las limitaciones del mismo estarían en la calidad de los datos registrados.

VI. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. El perfil de la TB infantil en Galicia en el período 1996-2011 no difiere a los países de nuestro entorno en cuanto a las características de localización anatómica, radiológicas y microbiológicas. No hay diferencia por sexo. Un 51% fueron < 5 años, de los que la mitad se diagnosticaron por estudio de contactos. El impacto por coinfección por VIH (0,3%) y la inmigración (2,9%) fue escaso. Las adopciones internacionales supusieron más de un tercio de la TB infantil en niños inmigrantes. La TB resistente fue del 6,8%, 5,8% monorresistente (ninguna resistencia a isoniazida) y 1% multirresistente.
2. La incidencia de la TB infantil en Galicia fue superior a la española y a la media europea.
3. El número de casos de TB infantil y de niños con ITBL disminuyeron en torno al 60% en 16 años de Programa, pero con un descenso de los casos infantiles menos pronunciado que en adultos.
4. La incidencia en < 5 años presentó un ritmo medio de descenso anual del 6,6%, salvo en dos áreas sanitarias donde la disminución fue mucho menor, el área de Santiago (2,9%) y el de A Coruña (2,4%).
5. El manejo de la TB infantil en cuanto al diagnóstico, detección, seguimiento de tratamientos ha estado bien gestionada. Las tasas de éxito de tratamiento son muy altas y se documentaron muy pocas recidivas. En el período estudiado no se registró ninguna muerte infantil por TB. La adherencia y tolerancia fue mejor que en los adultos.
6. El retraso diagnóstico se mantiene prácticamente invariable, por lo que el riesgo de transmisión no disminuye ocasionando la misma proporción de niños enfermos e infectados, propiciando frecuentes brotes y microepidemias que se expresan como picos de sierra en la evolución de las tasas de incidencia en niños.

7. El declive de la TB implica un descenso en los niveles de sospecha en profesionales y población por lo que para mejorar el retraso diagnóstico se necesitarán nuevas estrategias cuyo diseño se presenta muy difícil.
8. Se debe optimizar los estudios de contactos a todos los casos de TBP, independientemente de la baciloscopia del caso índice.
9. Se perdieron oportunidades de prevención en la prescripción de TITL en contactos infantiles infectados, y de aquellos que lo iniciaron pero no lo finalizaron. Lo mismo en cuanto a la indicación de QP en < 5 años expuestos y no infectados.
10. En edad pediátrica la pauta corta de TITL presentó mejor adherencia y tolerancia que con la estándar.
11. El PGPCTB tendrá que replantearse profundamente sus estrategias para proteger a la población infantil con riesgos aumentados para la infección y enfermedad tuberculosa. Parece imprescindible compartir iniciativas, liderazgos y protagonismo con pediatras, profesionales de atención primaria y educadores infantiles.

VII. BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. The End TB Strategy. Geneva: WHO; 2015. (WHO/HTM/TB/2015.19)
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016. Geneva: WHO; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.13).
3. Jenkins HE. Global Burden of Childhood Tuberculosis. *Pneumonia* 2016; 8: 24.
4. Marais BJ. Improving access to tuberculosis preventive therapy and treatment for children. *International Journal of Infectious Diseases* 2017; 56: 122–125.
5. Venturini E, Turkova A, Chiappini E, Galli L, de Martino M, Thorne C. Tuberculosis and HIV co-infection in children. *BMC Infectious Diseases*. 2014; 14(Suppl 1):S5.
6. Outhred AC, Britton PN, Marais BJ. Drug-Resistant tuberculosis – primary transmission and management. *J Infect*. 2017; 74 (1):128-135.
7. Dodd P, Sismanidis C, Seddon JA. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*; 2016: 16 (10): 1193-1201.
8. Caminero JA, Scardigli A. Tuberculosis en niños. Retos y oportunidades. *An Pediatría*. 2016; 85(6):281-3.
9. Marais BJ, Schaaf HS. Childhood tuberculosis: an emerging and previously neglected problem. *Infect Dis Clin North Am*. 2010; 24(3):727-49
10. Goosby E. Out of the shadows: shining a light on children with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19:1–2.
11. Migliori GB, Sotgiu G, Blasi F, et al. Towards the development of EU/EEA standards for tuberculosis care (ESTC). *Eur Respir J* 2011; 38: 493–95.
12. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017. ECDC, 2017.
13. Dara M, Solovic I, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Tran R, et al. Tuberculosis care among refugees arriving in Europe: a ERS/WHO Europe Region survey of current practices. *Eur Respir J*. 2016; 48(3):808-17.
14. Marais BJ, Hesselning AC, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N. The burden of childhood tuberculosis and the accuracy of community-based surveillance data. *J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2006; 10(3):259-63.

15. World Health Organization. Roadmap for childhood tuberculosis: towards zero deaths. Geneva: WHO; 2013. (WHO/HTM/TB/2013.12).
16. Dodd P, Courtney MY, Sismanidis C, Seddon JA, Jenkins HE. The global burden of tuberculosis mortality in children: a mathematical modelling study. *The Lancet Global Health*; 2017; 5 (9): 898 – 906.
17. Kendall, EA. Tuberculosis in children: under-counted and under-treated. *The Lancet Global Health*, 2017, 5(9): 845-846.
18. Marais BJ, Graham SM, Maeurer M, Zumla A. Progress and challenges in childhood tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:287–289.
19. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, 2nd ed. Geneva: WHO; 2014. (WHO/HTM/TB/2014).
20. Farga V, Caminero JA. Tuberculosis. 3ra Edición, 2010.
21. Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Madrid, 2010.
22. Swaminathan, S. and B. Rekha, Pediatric tuberculosis: global overview and challenges. *Clin Infect Dis*, 2010; 50 Suppl 3: p. S184-94.
23. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union). Desk-guide for diagnosis and management of TB in children. Paris, France 2010.
24. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1376–1395.
25. Schaaf HS, Michaelis IA, Richardson M, Booyesen CN, Gie RP, Warren R, et al. Adult-to-child transmission of tuberculosis: household or community contact? *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7:426–431.
26. Méndez Echevarría A. Tuberculosis. *An Pediatr*. 2014; 12(03):124-32.
27. Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Altet Gómez N, Baquero- Artigao F, Escribano Montaner A, Gómez-Pastrana Durán D, et al. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP). *An Pediatr* 2010; 73: 143.e1-143.e14.
28. Perez-Vélez CM, Marais BJ. Tuberculosis in Children. *N Engl J Med*. 2012; 367(4):348–361.

29. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Nelson LJ, Enarson DA, Donald PR, Beyers N. The clinical epidemiology of childhood pulmonary tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004; 8(3):278-85.
30. Perez-Velez CM, Roya-Pabon CL, Marais BJ. A systematic approach to diagnosing intra-thoracic tuberculosis in children. *J Infect*. 2017; 74 Suppl 1:S74-S83.
31. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: New tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: Areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med*. 2007; 146:340–54.
32. Ozuah PO, Ozuah TP, Stein RE, Burton W, Mulvihill M. Evaluation of a risk assessment questionnaire used to target tuberculin skin testing in children. *JAMA*. 2001; 285(4):451-3.
33. Méndez-Echevarría A, González-Muñoz M, Mellado Peña MJ, Baquero-Artigao F, Vecino R, Pérez E. Optimizing interpretation of the tuberculin test using an interferon-gamma release assay as a reference standard. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30(5):426–8.
34. Sandgren A, Cuevas LE, Dara M, Gie RP, Grzemska M, Hawkrigde A, et al. Childhood tuberculosis: progress requires an advocacy strategy now. *Eur Respir J*. 2012; 40(2):294-7.
35. Graham SM, Cuevas LE, Jean-philippe P, Browning R, Casenghi M, Detjen AK, et al. Clinical case definitions for classification of intrathoracic tuberculosis in children: An update. *Clin Infect Dis*. 2015; 61:S179-87.
36. Anleu C, Didier I, Serratos V, Roberto J. Tuberculosis infantil. ¿Cómo diagnosticarla? *Arch Argent Pediatría* 2012; 110(2):144-51.
37. Venturini E, Remaschi G, Berti E, Montagnani C, Galli L, Martino M de, et al. What steps do we need to take to improve diagnosis of tuberculosis in children? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015; 13(7):907-22.
38. Marais BJ, Gie RP, Hesselning AC, Schaaf HS, Lombard C, Enarson DA, et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. *Pediatrics*. 2006; 118(5):1350-9.
39. Berti E, Galli L, Venturini E, de Martini M, Chiappini E. Tuberculosis in childhood: a systematic review of national and international guidelines. *BMC Infect Dis*. 2014; 14(Suppl 1):S3.
40. Ruiz Jiménez M, Guillén Martín S, Prieto Tato LM, Cacho Calvo JB, Álvarez García A, Soto Sánchez B, et al. Induced sputum versus gastric lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *BMC Infect Dis*. 2013; 13:222.

41. Hopewell PC, Pai M, Maher D, Uplekar M, Raviglione MC. International standards for tuberculosis care. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6(11):710-25.
42. Zar HJ, Connell TG, Nicol M. Diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: new advances. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010; 8(3):277-88.
43. Migliori GB, Zellweger JP, Abubakar I, Ibraim E, Caminero JA, De Vries G, et al. European union standards for tuberculosis care. *Eur Respir J.* 2012; 39(4):807-19.
44. Cuevas LE, Browning R, Bossuyt P, Casenghi M, Cotton MF, Cruz AT, et al. Evaluation of tuberculosis diagnostics in children: 2. Methodological issues for conducting and reporting research evaluations of tuberculosis diagnostics for intrathoracic tuberculosis in children. *J Infect Dis.* 2012; 205 Suppl 2:S209-215.
45. Gomez-Pastrana D. Tuberculosis in children is PCR the diagnostic solution?. *Clin Microbiol Infect.* 1 de septiembre de 2002; 8(9):541-4.
46. Detjen AK, DiNardo AR, Leyden J, Steingart KR, Menzies D, Schiller I, et al. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2015; 3(6):451-61.
47. Churchyard GJ, Stevens WS, Mametja LD, McCarthy KM, Chihota V, Nicol MP, et al. Xpert MTB/RIF versus sputum microscopy as the initial diagnostic test for tuberculosis: a cluster-randomised trial embedded in South African roll-out of Xpert MTB/RIF. *Lancet Glob Health.* 2015; 3(8):e450-7.
48. Roya-Pabon CL, Perez-Velez CM. Tuberculosis exposure, infection and disease in children: a systematic diagnostic approach. *Pneumonia,* 2016; 8:23.
49. Méndez Echevarría A, Baquero-Artigao F. Tuberculosis pulmonar. *Pediatr Integral* 2016; XX (2): 109-118.
50. Consellería de Sanidade e Servicos Sociais. Programa gallego de prevención y control de la tuberculosis. Xunta de Galicia. Santiago de Compostela, 1995.
51. Consellería de Sanidade. Infección tuberculosa y estudio de contactos. Xunta de Galicia. Santiago de Compostela, 2009.
52. Consellería de Sanidade. Programa Galego de Prevención e Control da Tuberculose, 2012-2015. Xunta de Galicia. Santiago de Compostela, 2012.
53. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Indicadores de seguimiento. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España. Junio 2013. Sanidad 2016.

54. Consellería de Sanidad. Informe de la tuberculosis en Galicia. Características de los casos de tuberculosis de Galicia en el año 2011. Evolución del período 1996-2011. Xunta de Galicia. Santiago de Compostela, 2012.
55. Cruz-Ferro E, Ursúa-Díaz MI, Taboada-Rodríguez JA, Hervada-Vidal X, Anibarro L, Túniz V, et al. Epidemiology of tuberculosis in Galicia, Spain, 16 years after the launch of the Galician tuberculosis programme. *J Int Union Tuberc Lung Dis.* 2014; 18(2):134-40.
56. Marcos Rodríguez PJ, Díaz-Cabanela D, Ursua Díaz MI, Fernández-Albalat Ruiz M, Vereá Hernando H. Microepidemias de tuberculosis en 5 brotes escolares: importancia de la tipificación genética de las cepas en su evaluación e interpretación. *Arch Bronconeumol.* 2007; 43(11):611-6.
57. Gutierrez MC, Brisse S, Brosch R, Fabre M, Omaïs B, Marmiesse M, et al. Ancient Origin and Gene Mosaicism of the Progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*. *PLOS Pathog.* 2005; 1(1):e5.
58. Cook GM, Berney M, Gebhard S, Heinemann M, Cox RA, Danilchanka O, et al. Physiology of *Mycobacteria*. *Adv Microb Physiol.* 2009; 55:81-182, 318-9.
59. Cardona P-J, Ruiz-Manzano J. On the nature of *Mycobacterium tuberculosis*-latent bacilli. *Eur Respir J.* 2004; 24(6):1044-51.
60. Davies RP, Tocque K, Bellis MA, Rimmington T, Davies PD. Historical declines in tuberculosis in England and Wales: improving social conditions or natural selection?. *J Int Union Tuberc Lung Dis.* 1999; 3(12):1051-4.
61. Mitchison DA. Basic mechanisms of chemotherapy. *Chest.* 1979; 76(6 Suppl):771-81.
62. Daniel TM. The history of tuberculosis. *Respir Med.* 2006; 100(11):1862-70.
63. Bates JH, Stead WW. The history of tuberculosis as a global epidemic. *Med Clin North Am.* 1993; 77(6):1205-17.
64. Smith I. *Mycobacterium tuberculosis* Pathogenesis and Molecular Determinants of Virulence. *Clin Microbiol Rev.* 2003; 16(3):463-96.
65. Bermejo MC, Clavera I, Rosa M de la, J F, Marín B. Epidemiología de la tuberculosis. *An Sist Sanit Navar.* 2007; 30:7-19.
66. Schluger NW. The Pathogenesis of Tuberculosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1 de abril de 2005; 32(4):251-6.
67. Barberis I, Bragazzi NL, Galluzzo L, Martini M. The history of tuberculosis: from the first historical records to the isolation of Koch's bacillus. *J Prev Med Hyg.* 2017; 58(1):8-12.

68. Sauret, J. La cura sanatorial de la tuberculosis. *Enferm Emerg* 2001, 3 (4): 199-205.
69. Pérez Cruz H, García Silveira E, Pérez Cruz N, Samper Noa JA. Historia de la lucha antituberculosa. *Rev Habanera Cienc Médicas*. 2009; 8 (2).
70. González-Torga A. La tuberculosis, recuerdo histórico e iconografía. *Med Prev Vol XI* Nº 3 3º Trimest 2005.
71. Samson PC, Dugan DJ, Harper HP. Upper lobe lobectomy and concomitant thoracoplasty in pulmonary tuberculosis. A preliminary report. *Calif Med*. 1950; 73(6):547-9.
72. Ortiz Covarrubias MA. Albert Calmette y la vacuna BCG. *Pediatría de México Vol. 13* Núm. 2 – 2011.
73. Yang H, Kruh-Garcia NA, Dobos KM. Purified Protein Derivatives of Tuberculin - Past, Present, and Future. *FEMS immunology and medical microbiology*. 2012; 66(3): 273-280.
74. Cotton S. (University of Birmingham). Streptomycin, molecule of the month April 2014. Disponible en: <http://www.chm.bris.ac.uk/motm/streptomycin/streph.htm>.
75. Dickinson L. Effect of streptomycin on experimental tuberculosis in guinea-pigs. *Br J Pharmacol Chemother*. 1947; 2(1):23-6.
76. Streptomycin Treatment of Pulmonary Tuberculosis. *Br Med J*. 1948; 2(4582):769-82.
77. Keshavjee S, Farmer PE. Tuberculosis, Drug Resistance, and the History of Modern Medicine. *N Engl J Med*. 2012; 367(10):931-6.
78. Cardona P-J. Mycobacterium tuberculosis y Homo sapiens, un largo camino recorrido y por recorrer. *Med Clínica*. 2006; 126: 771-3.
79. World Health Organization. Implementing the end TB strategy: the essentials. Geneva: WHO; 2015 (WHO/HTM/TB/2015.31).
80. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. Geneva: WHO; 2014 (WHO/HTM/TB/2014.08).
81. Hollo V, Amato-Gauci A, C Ködmön C, Manissero D. Tuberculosis in the EU and EEA/EFTA countries - what is the latest data telling us? *Euro Surveill*. 2009; 14 (11).
82. Van Helden PD. The economic divide and tuberculosis. *EMBO Reports*. 2003; 4(Suppl 1):S24-S28.
83. Migliori GB, Sotgiu G, Blasi F, et al. Towards the development of EU/EEA standards for tuberculosis care (ESTC). *Eur Respir J* 2011; 38: 493–95.

84. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J*. 2015; 45(4):928-52.
85. Migliori GB, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Lange C, Bothamley G, Cirillo DM, De Lorenzo S, Guenther G, Kliiman K, Muetterlein R, Spinu V, Villar M, Zellweger JP, Sandgren A, Huitric E, Manissero D. TB and MDR/XDR-TB in European Union and European Economic Area countries: managed or mismanaged? *Eur Respir J*. 2012; 39(3):619-25.
86. De Colombani P, Hovhannesian A, Wolfheze Working Group on Social Determinants of TB and Drug Resistant TB. Social determinants and risk factors for tuberculosis in national surveillance systems in Europe. *Public Health Action*. 2015; 5(3):194-201.
87. Van der Werf MJ, Ködmön C, Hollo V, Sandgren A, Zucs P. Drug resistance among tuberculosis cases in the European Union and European Economic Area, 2007 to 2012. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull*. 2014; 19(10).
88. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Tuberculosis treatment outcomes in Europe: a systematic review. *Eur Respir J*. 2005; 26(3):503-10.
89. Real Decreto 2210/1995 por el que se crea la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. *Boletín Oficial del Estado* 1996.
90. Ampliación de la definición de caso de tuberculosis en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (I). *Bol Epidemiol Semanal* 2003; 11(16):181-184.
91. Ampliación de la definición de caso de tuberculosis en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (II). *Bol Epidemiol Semanal* 2003; 11(17):193-195.
92. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. *Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica*. Madrid. 2013.
93. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España, 2015. Madrid, 2017.
94. Grupo de trabajo de tuberculosis de las sociedades científicas, comunidades autónomas y Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan para la prevención y control de la tuberculosis en España. *Arch Bronconeumol*. 2009; 45:139-44.
95. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis en España: resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis (PMIT). *Med Clínica* 2001; 116 (5): 167-73.
96. Incidencia de la tuberculosis en España: resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis (PMIT). *Med Clínica*. 2000; 114 (14): 530-7.

97. Altet Gómez MN, Alcaide Mejías J. Control y eliminación de la tuberculosis en España: las estrategias para el siglo XXI. *An Pediatría*. 2006; 64(1):66-73.
98. Caylà JA, Jansà JM. ¿Cuánta tuberculosis queremos? *Rev.Esp Salud Pública* 2000; 74(5-6):449-50.
99. Consellería de Sanidad. Informe de la tuberculosis en Galicia. Características de los casos de tuberculosis de Galicia en el año 2015. Evolución del período 1996-2015. Xunta de Galicia. Santiago de Compostela, 2016.
100. Fox GJ, Barry SE, Britton WJ, Marks GB. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2013; 41:140–56.
101. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva: WHO; 2015 (WHO/HTM/TB/2015.01).
102. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al and TBNET. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*?. A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009; 33:956–73.
103. Barry 3rd CE, Boshoff HI, Dartois V, et al. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. *Nat Rev Microbiol*. 2009; 7:845–55.
104. Lillebaek T, Dirksen A, Baess I, Strunge B, Thomsen VO, Andersen AB. Molecular evidence of endogenous reactivation of *Mycobacterium tuberculosis* after 33 years of latent infection. *J Infect Dis*. 2002; 185:401–4.
105. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA*. 1999; 282:677–86.
106. Houben RMGJ, Dodd PJ (2016) The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med*, 2016; 13 (10): e1002152.
107. Sandgren et al. Initiation and completion rates for latent tuberculosis infection treatment: a systematic review. *BMC Infectious Diseases* 2016; 16:204.
108. Vernon A. Treatment of latent tuberculosis infection. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013; 34(1):67-86.
109. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. Geneva: WHO; 2013 (WHO/HTM/TB/2013.2).
110. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. En: Kimberlin D, Brady M, Jackson M, Long S, editores. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Elk Grove Village, IL; 2015.

111. World Health Organization. Rapid advice: Treatment of tuberculosis in children. WHO, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13).
112. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis. NICE Guideline (NG33). London, 2016.
113. Canadian Tuberculosis Standards, 7th Edition.. Ottawa: Canadian Thoracic Society, The Canadian Lung Association, Public Health Agency of Canada; 2014.
114. European Centers for Disease Control and Prevention: Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. ECDC, Stockholm. 2011.
115. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Arch Bronconeumol. 2010; 46(5):255-74.
116. Borgdorff MW, van den Hof S, Kremer K et al. Progress towards tuberculosis elimination: secular trend, immigration and transmission. Eur Respir J 2010; 36:339–47.
117. Heuvelings CC, de Vries SG, Grobuschet MP. Tackling TB in low-incidence countries: improving diagnosis and management in vulnerable populations. International Journal of Infectious Diseases 2017; 56 (2017) 77–80.
118. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. The European Respiratory Journal, 2015; 45 (4): 928-952.
119. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) Guidance on TB control in vulnerable and hard-to-reach populations. ECDC: Stockholm, 2016.
120. Chakaya J, Raviglione M. Quality tuberculosis care. All should adopt the new international standards for tuberculosis care. Ann Am Thorac Soc. 2014; 11(3):397-8.
121. Manissero D, Lopalco PL, Levy-Bruhl D, Ciofi Degli Atti ML, Giesecke J. Assessing the impact of different BCG vaccination strategies on severe childhood TB in low-intermediate prevalence settings. Vaccine. 2008; 26(18):2253-9.
122. Mengual Gil JM, Merino Moína M, Pallás Alonso CR, Sánchez Ruiz-Cabello FJ, Soriano Faura FJ, Colomer Revuelta J et al. Cribado de la tuberculosis. Rev Pediatr Aten Primaria 2016; 18 (69): 65-79.
123. De Vries G, Van Hest R, Bakker M, Erkens C, Van den Hof S, Meijer W, Oud K, Slumpb E, Van Dissel J. Policy and practice of programmatic management of latent tuberculosis infection in The Netherlands. Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases, 2017; 7: 40–48.

124. Marais BJ, Gupta A, Starke JR, El Sony A. Tuberculosis in women and children. *Lancet Lond Engl.* 2010; 375(9731):2057-59.
125. de Vries G, Aldridge R.W, Caylà J.A, Haas W.H., Sandgren A, van Hest N.A, Abubakar I. Epidemiology of tuberculosis in big cities of the European Union and European Economic Area countries. *Euro Surveill*, 2014; 19: 1-8.
126. Hopewell PC. Updating the international standards for tuberculosis care. *J Int Union Tuberc Lung Dis.* 2014; 18(3):253.
127. Suk JE, Manissero D, Büscher G, Semenza JC. Wealth Inequality and Tuberculosis Elimination in Europe. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15(11):1812-14.
128. Klinkenberg E, Manissero D, Semenza JC, Verver S. Migrant tuberculosis screening in the EU/EEA: yield, coverage and limitations. *Eur Respir J.* 2009; 34(5):1180-89.
129. Mulder C, Klinkenberg E, Manissero D. Effectiveness of tuberculosis contact tracing among migrants and the foreign-born population. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2009; 14(11).
130. Ködmön C, P. Zucs, M.J. van der Werf. Migration-related tuberculosis: epidemiology and characteristics of tuberculosis cases originating outside the European Union and European Economic Area, 2007 to 2013 *Euro Surveill*, 2016; 21(12).
131. Lönnroth K, Mor Z, Erkens C, Bruchfeld J, Nathavitharana RR, van der Werf MJ, Lange C. Tuberculosis in migrants in low-incidence countries: epidemiology and intervention entry points. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017; 21(6):624-637.
132. European Centre for Disease Prevention and Control and European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Prevention and control of infectious diseases among people who inject drugs. Stockholm: ECDC, 2011.
133. Rehm J, Samokhvalov AV, Neuman MG, Room R, Parry C, Lönnroth K, et al. The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. *BMC Public Health.* 2009; 9:450.
134. Droznin M, Johnson A, Johnson AM. Multidrug resistant tuberculosis in prisons located in former Soviet countries: A systematic review. *PloS One.* 2017; 12(3): e0174373.
135. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep.* 2000; 49:1-54.
136. Mazurek GH, Villarino ME. Guidelines for using the QuantiFERON-TB test for diagnosing latent Mycobacterium tuberculosis infection. *MMWR* 2003; 52:15--8.

137. Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174(7):736-42.
138. Lalvani A. Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: New tools to tackle an old enemy. *Chest.* 2007; 131(6):1898–906.
139. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med.* 2008; 149(3):177-84.
140. Domínguez J, Ruiz-Manzano J, De Souza-Galvão M, Latorre I, Milà C, Blanco S, et al. Comparison of two commercially available gamma interferon blood tests for immunodiagnosis of tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15(1):168-71.
141. Cruz AT, Starke JR, Lobato MN. Old and new approaches to diagnosing and treating latent tuberculosis in children in low-incidence countries. *Curr Opin Pediatr.* 2014; 26(1):106-13.
142. Starke JR, Committee On Infectious Diseases. Interferon- γ release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. *Pediatrics.* 2014; 134(6):e1763–73.
143. Martínez-Lacasa X, Canals Font R, Jaen Manzanera A, Cuchi Burgos E y Lite Lite J. Estudio comparativo de concordancia y costes entre la prueba de la tuberculina y QuantiFERON1-TB Gold In-Tube en el diagnóstico de la infección latente tuberculosa en contactos de pacientes con tuberculosis pulmonar. *Med Clin (Barc).* 2015; 145(10):427–432.
144. Anibarro L, Trigo M, Villaverde C, Pena A, Cortizo S, Sande D, Pazos RA, González-Fernández A. Interferon- γ release assays in tuberculosis contacts: is there a window period? *European Respiratory Journal* 2011; 37: 215-217.
145. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR.* 2010; 59(RR-5):1-25.
146. Jamil SM, Oren E, Garrison GW, Srikanth S, Lewinsohn DM, Wilson KC, et al. Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Ann Am Thorac Soc.* 2017; 14(2):275-78.
147. Santin M, García-García JM, Rigau D, Altet N, Anibarro L, Casas I, Díez N, García-Gasalla M, Martínez-Lacasa X, Penas A, Pérez-Escolano E, Sánchez F, Domínguez J. Executive summary of the guidelines for the use of interferon- γ release assays in the diagnosis of tuberculosis infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016; 34(5):304-8.
148. Centers for Disease Control and Prevention: Updated Guidelines for the Use of Nucleic Acid Amplification Tests in the Diagnosis of Tuberculosis. *MMWR.* 2009, 58: 7-10.

149. Caminero Luna JA. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar. *Rev Clin Esp*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2015.09.005>.
150. Caminero JA, Cayla J, García-García JM, García-Pérez FJ, Palacios JJ, Ruiz-Manzano J. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis con resistencia a fármacos. *Arch Bronconeumol*. 2017; 53 (9): 501-509.
151. Fox GJ, Dobler CC, Marais BJ, Denholm JT. Preventive therapy for latent tuberculosis infection-the promise and the challenges. *Int J Infect Dis*. 2017; 56: 68-76.
152. Donald PR. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in children. *Pediatric reports* 2011; 3(2): e16.
153. Walters E, Cotton MF, Rabie H, Schaaf HS, Walters LO, Marais BJ. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in human immunodeficiency virus infected children on anti-retroviral therapy. *BMC Pediatr*. 2008; 8:1.
154. World Health Organization. Guidance on ethics of tuberculosis prevention, care and control. Geneva: WHO; 2010 (WHO/HTM/TB/2010.16).
155. Dirección Xeral de Saúde Pública. Diario Oficial de Galicia n.º 22, de 31 de enero de 2001. Orde do 25 de xaneiro de 2001 pola que se crea a Comisión Galega para avaliación do manexo da tuberculose resistente a fármacos.
156. World Health Organization. Treatment Guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 Update. Geneva: WHO; 2016 (WHO/HTM/TB/2016.4).
157. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union). Guidelines for clinical and operational management of drug-resistant tuberculosis. Paris, France, 2013.
158. Ruiz-Manzano J, Blanquer R, Calpe JL, Caminero JA, Caylà J, Domínguez JA, et al. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44:551–66.
159. Caminero JA, Scardigli A. Classification of anti-TB drugs: A new potential proposal based on the most recent evidence. *Eur Respir J*. 2015; 46:887–93.
160. Falzon D, Gandhi N, Migliori GB, Sotgiu G, Cox HS, Holtz TH, et al. Resistance to fluoroquinolones and second-line injectable drugs: Impact on multidrug-resistant TB outcomes. *Eur Respir J*. 2013; 42:156–68.
161. Lee M, Lee J, Carroll MW, Choi H, Min S, Song T, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2012; 367:1508–18.
162. Sorgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Alffenaar JWC, Anger HA, Caminero JA, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: Systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2012; 40:1430–42.

163. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, de los Rios JM, Gotuzzo E, Vasilyeva I, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med.* 2014; 371:723–32.
164. Diacon AH, Dawson R, von Groote-Bidlingmaier F, Symons G, Venter A, Donald PR, et al. Bactericidal activity of pyrazinamide and clofazimine alone and in combinations with pretomanid and bedaquiline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 191:943–53.
165. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vasquez DE, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 2012; 366:2151–60.
166. Skipconoka V, Danilovits M, Pehme L, Tomson T, Skenders G, Kummik T, et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J.* 2013; 41:1393–400.
167. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011 update. Geneva: WHO; 2011 (WHO/HTM/TB/2011.6).
168. Orenstein EW, Basu S, Shah NS, Andrews JR, Friedland GH, Moll AP, et al. Treatment outcome among patients with multidrug-resistant tuberculosis: Systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2009; 9: 153–61.
169. Lange C, Abubakar I, Alffenaar JW, Bothamley G, Caminero JA, Carvalho ACC, et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis: A TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2014; 44:23–63.
170. Documento de Consenso sobre tratamientos directamente observados en tuberculosis. Grupo de Estudio del Taller de 1999 de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. *Med Clínica.* 2000; 115: 749-57.
171. Marais BJ. Childhood tuberculosis: epidemiology and natural history of disease. *Indian J Pediatr.* 2011; 78(3):321-7.
172. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8(8):498-510.
173. Donald PR, Marais BJ, Barry CE. Age and the epidemiology and pathogenesis of tuberculosis. *Lancet Lond Engl.* 2010; 375(9729):1852-4.
174. Britton P, Perez-Velez CM, Marais BJ. Diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis in children. *New South Wales Public Health Bull.* 2013; 24(1):15-21.
175. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union). Manejo de la Tuberculosis. Una Guía Esencial de Buenas Prácticas. París, Francia, 2010.

176. Seddon JA, Shingadia D. Epidemiology and disease burden of tuberculosis in children: a global perspective. *Infect Drug Resist.* 2014 Jun 18; 7:153-65.
177. Pérez-Trallero E. Tuberculosis. España es diferente y el olvido del BCG. *An Pediatr.* 2006; 64(1):1-4.
178. Marinova D, Gonzalo-Asensio J, Aguilo N, Martin C. MTBVAC from discovery to clinical trials in tuberculosis-endemic countries. *Expert Rev Vaccines.* 2017; 16(6):565-576.
179. Jones C, Whittaker E, Bamford A, Kampmann B. Immunology and pathogenesis of childhood TB. *Paed Resp Rev.* 2011; 12(1):3-8.
180. Basu R, Whittaker E, Kampmann B. Current understanding of the immune response to tuberculosis in children. *Curr Opin Infect Dis.* 2012; 25(3):250-257.
181. Driessche K Vanden, Persson A, Marais BJ, Fink PJ, Urdahl KB. Immune Vulnerability of Infants to Tuberculosis. *Clin Dev Immunol.* 2013:781320.
182. Roy A, Eisenhut M, Harris RJ, Rodrigues LC. Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: systematic review and metaanalysis. *BMJ.* 2014; 349 g4643.
183. Marais BJ, Donald PR, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N. Diversity of disease in childhood pulmonary tuberculosis. *Ann Trop Paediatr.* 2005; 25(2):79-86.
184. Del Rosal Rabes T, Baquero-Artigao F, Méndez-Echevarría AM, Mellado Peña MJ. Tuberculosis in infants less than 3 months of age. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2017; 35(4):243-45.
185. Raizada N, Sachdeva KS, Swaminathan S, Kulsange S, Khaparde SD, Nair SA, et al. Piloting Upfront Xpert MTB/RIF Testing on Various Specimens under Programmatic Conditions for Diagnosis of TB & DR-TB in Paediatric Population. *Plos One.* 2015; 10(10):e0140375.
186. Asociación Española de Pediatría. Actualización del tratamiento de la tuberculosis en niños. *An Pediatr* 2018; 88:52.e1-52.e12
187. Baquero-Artigao F, Mellado-Peña M, del Rosal Rabes T, Noguera Julian 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 (I): Epidemiología y diagnóstico. *An Pediatr.* 2015; 83: 285.e1-8.
188. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of tuberculosis in adults and children *Clin Infect Dis.* 2017; 64: 1-33.

189. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis*. 2007; 45:715–22.
190. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2011; 365:2155–66.37.
191. Marais BJ. Twelve-dose drug regimen now also an option for preventing tuberculosis in children and adolescents. *JAMA Pediatr* 2015; 169:208–10.
192. Cruz AT, Starke JR. Twice-weekly therapy for children with tuberculosis infection or exposure. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013; 17:169–74.
193. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of drug-susceptible tuberculosis *Clin Infect Dis*. 2016; 63: 147-95.
194. Piñeiro Pérez R, Santiago García B, Rodríguez Marrodán B, Baquero-Artigao F, Fernández-Llamazares CM, Gorette López Ramos M, et al. Recomendaciones para la elaboración y administración de fármacos antituberculosos en niños. ~ Segunda fase del Proyecto Magistral de la Red Española ~ de Estudio de la Tuberculosis Pediátrica (pTBred). *An Pediatr*. 2016; 85:323 e1-11.
195. Nachman S, Ahmed A, Amanullah F, Becerra MC, Botgros R, Brigden G, et al. Towards early inclusion of children in tuberculosis drugs trials: a consensus statement. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15(6):711-20.
196. Ettehad D, Schaaf HS, Seddon JA, Cooke GS, Ford N. Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 2012; 12 (6): 449 -56.
197. Seddon J, Perez-Velez CM, Schaaf HS, Furin JJ, Marais BJ, Tebruegge M, et al. Consensus statement on research definitions for drug-resistant tuberculosis in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2013; 2 (2): 100-109.
198. Seddon JA, Schaaf HS. Drug-resistant tuberculosis and advances in the treatment of childhood tuberculosis. *BMC Pneumonia*. 2016; 8:20.
199. Méndez Echevarría A, Baquero Artigao F, García Miguel MJ, Rojo Conejo P, Ballesteros Díez Y, Rubio Gribble B, y col. Tuberculosis mutirresistente en la edad pediátrica. *An Pediatr*. 2007; 67(3):206-11.

200. Santiago B, Baquero-Artigao F, Mejías A, Blázquez D, Jiménez MS, Mellado-Peña MJ, et al. Pediatric drug-resistant tuberculosis in Madrid: family matters. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33(4):345-50.
201. Piñeiro Pérez R, Mellado Peña MJ, Méndez Echevarría A, Cilleruelo Ortega MJ, García Hortelano M, Villota Arrieta J, et al. Exposure to multiresistant tuberculosis: study and follow-up of nine children. *An Pediatr*. 2008; 68(5):490-5.
202. European Centre for Disease Prevention and Control. Management of contacts of MDR TB and XDR TB patients. Stockholm: ECDC; 2012.
203. Seddon JA, Godfrey-Faussett P, Hesseling AC, Gie RP, Beyers N, Schaaf HS. Management of children exposed to multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet Infect Dis*. 2012; 12(6):469-79.
204. Seddon J, Perez-Velez CM, Schaaf HS, Furin JJ, Marais BJ, Tebruegge M, et al. Consensus statement on research definitions for drug-resistant tuberculosis in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2013; 2:100-9.
205. Seddon J, Fred D, Amanullah F. Post-exposure management of multidrug-resistant tuberculosis contacts: Evidence based recommendations. Policy Brief N ° 1. United Arab Emirates: Dubai; 2015.
206. D'Ambrosio L, Centis R, Tiberi S, et al. Delamanid and bedaquiline to treat multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in children: a systematic review. *Journal of Thoracic Disease*. 2017; 9(7):2093-2101.
207. Thee S, Garcia-Prats AJ, Draper HR, McIlleron HM, Wiesner L, Castel S, et al. Pharmacokinetics and safety of moxifloxacin in children with multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2015; 60:549-56.
208. Borrell S., Español M., Orcau A., Tudó G., March F., Caylá J.A., et-al. Factors associated with differences between conventional contact tracing and molecular epidemiology in study of tuberculosis transmission and analysis in the city of Barcelona, Spain. *J Clin Microbiol*. 2009; 47:198-204.
209. Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, Migliori GB, Rieder HL, Zellweger JP, Lange C. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J*. 2010; 36(4):925-49.
210. Kalisvaart N; Van Soolingen D. The incubation period distribution of tuberculosis estimated with a molecular epidemiological approach. *International Journal of Epidemiology* 2011; 40:964–970.

211. García Viedma D., Marín M., Ruiz M.J., Bouza E. Analysis of clonal composition of Mycobacterium tuberculosis isolates in primary infections in children. *J Clin Microbiol.* 2004; 42:3415-8.
212. Orduz ML, Ribon W. *Molecular Epidemiology of Tuberculosis.* 2015. Doi: 10.5772/59751.
213. Veen J. Microepidemics of tuberculosis: the stone-in-the-pond principle. *Tuber Lung Dis.* 1992; 73(2):73-6.
214. Orcau A, Rius C. Principales aspectos epidemiológicos. ECC y brotes. *Enf. Emerg.* 2008; 10(4): 181-184.
215. De Souza ML, Espasa Soley M. Brotes de tuberculosis: más allá de la prueba de la tuberculina. *Arch Bronconeumol* 2016; 52:287-8.
216. Nelson JL, Moreno A, Orcau A, Altet N, Martínez-Roig A, Cayla JA, et al. Transmission of childhood tuberculosis risk factors associated with an unidentified index case and outbreak evolution in Barcelona (1987-2007). *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29(9):876-9.
217. Álvarez-Castillo MC, Cano Escudero S, Taveira Jiménez JA. Microepidemias de tuberculosis en centros escolares. ¿Cómo seleccionar los contactos? *Gac Sanit* 2007; 21 (6):465-70.
218. European Centre for Disease Prevention and Control. EUR/RC65/17 Rev.1 Tuberculosis action plan for the WHO European Region 2016–2020. ECDC, 2015.
219. Consellería de Ssanidad. Actualización del PGPCTB: 2017-2020. Xunta de Galicia. Santiago de Compostela, 2016.
220. Tuberculosis: una «negra sombra» en la vida de Rosalía de Castro [Internet]. Disponible en: <http://studylib.es/doc/6578646/tuberculosis--una-%E2%80%9Cnegra-sombra%E2%80%9D-en-la-vida-de-rosal%C3%ADa-de>.
221. Montes-Santiago J, Rey-García G, Mediero-Domínguez A, del Campo V, Felpeto I, Garet E, González-Fernández A. Tendencias seculares en la morbimortalidad y costes de hospitalización por tuberculosis en Galicia. *Galicia Clin* 2009; 70 (1): 19-24.
222. Consellería de Sanidade e Servicos Sociais. Manual de diagnóstico e tratamento da tuberculose en atención primaria. Santiago de Compostela. Xunta de Galicia, 1993.
223. Actividades preventivas en pediatría: Guía de apoio para o programa do neno san. Santiago de Compostela. Xunta de Galicia, 2004.
224. Espinosa Arévalo M, Vázquez Gallardo R, Gayoso Diz P. La prueba de tuberculina en los controles del niño sano. ¿Debemos cambiar nuestra práctica? *An Pediatr.* 2006; 65(3):225-8.

225. Grupo de Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de la SEPAR. (Redactor: Caminero Luna, JA). Estado actual de la Infección y la Enfermedad Tuberculosa en España. Resultado de las encuestas desarrolladas por el Área TIR correspondientes a los años 1990-1998.
226. Cruz-Ferro E, Fernández-Nogueira E. Epidemiology of tuberculosis in Galicia, Spain, 1996-2005. *J Int Union Tuberc Lung Dis.* 2007; 11(10):1073-9.
227. Rodríguez Valín E, Garrido Estepa M, Villarrubia Enseñat S, Martín Marcos L, Hernández Pezzi G. Epidemiology of Childhood Tuberculosis in Spain: 2005-2009. *Rev Esp Salud Pública.* 2012; 86(1):49-59.
228. Sandgren A, Hollo V, Quinten C, Manissero D. Childhood tuberculosis in the European Union/European Economic Area, 2000 to 2009. *Euro Surveill.* 2011; 16(12): 1-8.
229. Borrell S, Tudó G, Rey E, González-Martín J, Español M, March F, et al. Tuberculosis transmission patterns among Spanish-born and foreign-born populations in the city of Barcelona. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16(6):568-74.
230. Shah T, Williams B, Langer D, Mitchell H, Togo A, Kreins AY, et al. A retrospective analysis of paediatric tuberculosis diagnosis in London: room for improvement? *Arch Dis Child.* 2015; 100(11): 1097-8.
231. Ruwende JE, Sanchez-Padilla E, Maguire H, Carless J, Mandal S, Shingadia D. Recent trends in tuberculosis in children in London. *J Public Health (Oxf).* 2011; 33(2):175-81.
232. Del Rosal T, Baquero-Artigao F, García-Miguel MJ, Méndez-Echevarría A, López G, Aracil FJ, et al. Impact of immigration on pulmonary tuberculosis in Spanish children: a three-decade review. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29(7):648-51.
233. Instituto de Salud Pública de Navarra. Programa de prevención y control de tuberculosis en Navarra. Boletín Informativo nº 65, diciembre 2011.
234. Rodríguez E, Villarubia S, Díaz O, Hernández G, Tello O. Situación de la tuberculosis en España, 2011. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. *Bol Epidemiológico Sem.* 2012; 20(15):140-7.
235. Erkens CG, de Vries G, Keizer ST, Slump E, van den Hof S. The epidemiology of childhood tuberculosis in the Netherlands: still room for prevention. *BMC Infect Dis.* 2014; 14:295.
236. Abubakar I, Laundry MT, French CE, Shingadia D. Epidemiology and treatment outcome of childhood tuberculosis in England and Wales: 1999-2006. *Arch Dis Child.* 2008; 93(12):1017-21.

237. Lobato MN, Mohle-Boetani JC, Royce SE. Missed opportunities for preventing tuberculosis among children younger than five years of age. *Pediatrics*. 2000; 106(6):E75.
238. Syridou G, Mavrikou M, Amanatidou V, Spyridis N, Prasad P, Papaventsis D, et al. Trends in the epidemiology of childhood tuberculosis in Greece. *J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2012; 16(6):749-55.
239. Nejat S, Buxbaum C, Eriksson M, Pergert M, Bennet R. Pediatric tuberculosis in Stockholm: a mirror to the world. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31(3):224-27.
240. Hatleberg CI, Prah J, Rasmussen JN, Andersen PH, Bjerrum S, Thomsen VØ, et al. A review of paediatric tuberculosis in Denmark: 10-year trend, 2000-2009. *Eur Respir J*. 2014; 43(3):863-71.
241. Menzies HJ, Winston CA, Holtz TH, Cain KP, Mac Kenzie WR. Epidemiology of tuberculosis among US- and foreign-born children and adolescents in the United States, 1994-2007. *Am J Public Health*. 2010; 100(9):1724-9.
242. Phongsamart W, Kitai I, Gardam M, Wang J, Khan K. A population-based study of tuberculosis in children and adolescents in Ontario. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28(5):416-19.
243. Winston CA, Menzies HJ. Pediatric and adolescent tuberculosis in the United States, 2008-2010. *Pediatrics*. 2012; 130(6):e1425-1432.
244. Mor Z, Cedar N, Pinsker G, Bibi H, Grotto I. Childhood tuberculosis in Israel: epidemiological trends and treatment outcomes, 1999-2010. *Eur Respir J*. 2013; 41(5):1157-62.
245. Svensson E, Millet J, Lindqvist A, Olsson M, Ridell M, Rastogi N, et al. Impact of immigration on tuberculosis epidemiology in a low-incidence country. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2011; 17(6):881-87.
246. Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, Beyno R, Pimpin L, Fine PEM, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014; 58(4):470-80.
247. Abubakar I, Pimpin L, Ariti C, Beyno R, Mangtani P, Sterne J a. C, et al. Systematic review and meta-analysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis. *Health Technol Assess*. 2013; 17(37):1-372, v-vi.
248. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics*. 1995; 96(1 Pt 1):29-35.

249. Pericas Bosch J. Cribado tuberculínico: prevención de la tuberculosis. *Pediatría Aten Primaria*. 2011; 13(52):611-28.
250. Brassard P, Steensma C, Cadieux L, Lands LC. Evaluation of a school-based tuberculosis-screening program and associate investigation targeting recently immigrated children in a low-burden country. *Pediatrics*. 2006; 117:e148–56.
251. Rodés A. Recomendaciones para la prevención y el control de la tuberculosis pediátrica en Cataluña. *Rev Enf Emerg* 2015;(14)1:35-94
252. Anger HA, Proops D, Harris TG, et al. Active case finding and prevention of tuberculosis among a cohort of contacts exposed to infectious tuberculosis cases in New York City. *Clin Infect Dis*. 2012; 54:1287–95.
253. Chan PC, Shinn-Fornng Peng S, Chiou MY, Ling DL, Chang LY, Wang KF, Fang CT, Huang LM. Risk for tuberculosis in child contacts. Development and validation of a predictive score. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 189(2):203-13.
254. Marais BJ, van Zyl S, Schaaf HS, van Aardt M, Gie RP, Beyers N. Adherence to isoniazid preventive chemotherapy: a prospective community based study. *Arch Dis Child* 2006; 91:762–5.
255. Chang SH, Eitzman SR, Nahid P, Finelli ML. Factors associated with failure to complete isoniazid therapy for latent tuberculosis infection in children and adolescents. *J Infect Public Health*. 2014; 7:145–52.
256. Horsburgh Jr CR, Goldberg S, Bethel J, et al. Latent TB infection treatment acceptance and completion in the United States and Canada. *Chest*. 2010; 137:401–9.
257. Anibarro L, Casas S, Paz-Esquete J, Gonzalez L, Pena A, Guerra MR, Sande D, Calviño L, Santin M; Mycobacteria Study Group (GEIM) of Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). Treatment completion in latent tuberculosis infection at specialist tuberculosis units in Spain. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010 Jun; 14(6):701-7.
258. Clerk N, Sisson K, Antunes G. Latent tuberculosis: concordance and duration of treatment regimens. *Br J Nurs*. 2011; 20:824–7.

VIII. ANEXOS

Dictamen del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE GALICIA

Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 11/07/2013 el estudio:

Título: Epidemioloxía da TB infantil en Galicia, anos 1996-2011

Promotor: María Isabel Urua Díaz

Código de Registro CEIC de Galicia: 2013/300

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables, y en particular la Ley 14/2007, de investigación biomédica, el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, y la ORDEN SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las Directrices sobre estudios Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del CEIC de Galicia

Emite un **INFORME FAVORABLE** para la realización del estudio en los centros y con los investigadores siguientes

Centros	Investigadores Principales
Consellería de Sanidade	María Isabel Urua Díaz

En Santiago de Compostela, a 16 de julio de 2013

La Secretaria



Paula M. López Vázquez



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE GALICIA

D^a. Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia,

HACE CONSTAR QUE:

1. El CEIC de Galicia cumple los requisitos legales vigentes (R.D 223/2004 de ensayos clínicos, y la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica).
2. El CEIC de Galicia tanto en su composición como en sus PNTs cumple las Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).
3. La composición actual del CEIC de Galicia es:
 - D. Manuel Portela Romero. (**Presidente**). Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
 - D^a. Paula M^a López Vázquez, (**Secretaria**). Médico Especialista en Farmacología Clínica.
 - D. Juan Vázquez Lago (**Secretario Suplente**). Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
 - D. Jesús Alberdi Sodupe. Médico especialista en Psiquiatría.
 - D. Rosendo Bugarín González. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
 - D. Juan Casariego Rosón. Médico Especialista en Cardiología.
 - D. Emilio Casariego Vales. Médico Especialista en Medicina Interna.
 - D. Xoán X. Casas Rodríguez. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
 - D^a. Juana M^a Cruz del Río. Trabajadora Social.
 - D. Juan Fernando Cueva Bañuelos. Médico Especialista en Oncología Médica.
 - D. José Álvaro Fernández Rial. Médico Especialista en Medicina Interna.
 - D. José Luis Fernández Trisac. Médico Especialista en Pediatría.
 - D^a. Marta Gil Pérez. Licenciada en Derecho.
 - D. Arturo González Quintela. Médico Especialista en Medicina Interna.
 - D^a. Pilar Gayoso Diz. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
 - D. Agustín Pía Morandeira. Farmacéutico de Atención Primaria
 - D. Salvador Pita Fernández. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
 - D^a. María Ponte García. Licenciada en Derecho.
 - D^a. Carmen Rodríguez-Tenreiro Sánchez. Licenciada en Farmacia.
 - D^a. Susana María Romero Yuste. Médico Especialista en Reumatología.
 - D. Andrés Torres Queiruga. Doctor en Filosofía. Miembro externo.
 - D^a. Teresa Vázquez Pumariño. Diplomada Universitaria de Enfermería.
 - D^a. M^a Asunción Verdejo González. Médico Especialista en Farmacología Clínica.
 - D^a. Irene Zarra Ferro. Farmacéutica de Atención Especializada.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor / investigador, en Santiago de Compostela, a 11 de julio de

2013

