



ORIGINAL

Tuberculosis en el adolescente; reto y oportunidad de evitar el contagio a la comunidad[☆]



Adriana Margarit^a, Sílvia Simó^a, Librada Rozas^b, Àngela Deyà-Martínez^a, Irene Barrabeig^c, Amadéu Gené^d, Clàudia Fortuny^a y Antoni Noguera-Julian^{a,*}

^a Unitat d'Infectologia, Servei de Pediatria, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^b Unitat de Referència de Tuberculosi en el Nen, Direcció d'Infermeria, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^d Servei de Microbiologia, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^c Unitat de Vigilància Epidemiològica, Regió Barcelona Sud, Agència de Salut Pública de Catalunya, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Recibido el 15 de enero de 2016; aceptado el 6 de marzo de 2016

Disponible en Internet el 11 de abril de 2016

PALABRAS CLAVE

Adolescente;
Enfermedad *tipo adulto*;
Pediatria;
Contagio;
Tuberculosis

Resumen

Introducción: La tuberculosis (TB) en el adolescente puede presentar formas radiológicas cavitadas en los lóbulos superiores, con esputos bacilíferos, en lo que se ha llamado TB pulmonar *tipo adulto*, que implica un importante riesgo de contagio en el entorno social y familiar del paciente.

Pacientes y métodos: Estudio observacional retrospectivo (2007-2012) en una serie pediátrica (< 18 años) con TB en un hospital pediátrico de referencia en Barcelona. Se compara a los pacientes ≤ 12 y > 12 años.

Resultados: Se incluyeron 124 pacientes (56,5% hombres, edad mediana: 4,0 años). En la mitad, la TB afectó a pacientes de origen inmigrante y se diagnosticó por sospecha clínico-radiológica. La TB intratorácica fue la forma clínica predominante (91,9%), los cultivos fueron positivos en un tercio de los casos (37,9%) y sensibles a los fármacos orales de primera línea en su totalidad. El tiempo mediano (rango intercuartil) de tratamiento fue de 6 (6-9) meses; solo 10 pacientes precisaron tratamiento directamente observado y la evolución fue satisfactoria en la mayoría (98,4%). Entre los adolescentes, la TB fue más prevalente en mujeres (63,2%) e inmigrantes (68,4%), la comorbilidad al diagnóstico y las formas pulmonares cavitadas fueron más comunes y se identificó el caso índice solo en el 21,1% de los pacientes.

Conclusión: En el adolescente, la TB pulmonar *tipo adulto* es común, y a menudo asocia comorbilidad y se diagnostica más tarde, implicando un mayor riesgo de contagio a la comunidad.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

[☆] Parte de los resultados de este estudio fueron presentados en el VII Congreso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), Santiago de Compostela, marzo de 2014.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ton@hsjdbcn.org (A. Noguera-Julian).

KEYWORDS

Adolescent;
Adult-type disease;
 Paediatrics;
 Transmission;
 Tuberculosis

Adolescent tuberculosis; a challenge and opportunity to prevent community transmission**Abstract**

Introduction: Adolescents may present with *adult-type* pulmonary tuberculosis (TB), including cavity disease in upper lobes and smear-positive sputum, which involves a significant transmission risk for social and family contacts.

Patients and methods: A retrospective (2007-2012) observational study of a case series of TB was conducted in children and adolescents (< 18 years) in a paediatric referral centre in Barcelona. Patients aged ≤ 12 and > 12 years at diagnosis are compared.

Results: The series consisted of 124 patients (56.5% males, median age: 4.0 years). In half of the cases, the patient was of immigrant origin and TB was diagnosed after clinical-radiological suspicion, intra-thoracic disease being the most common (91.9%). Cultures yielded positive results in one third of cases (37.9%) and isolates were sensitive to oral first-line anti-TB agents in 100%. Median (interquartile range) duration of treatment was 6 (6-9) months, directly observed therapy was needed in 10 patients, and there was a satisfactory outcome after treatment in 98.4%. Among adolescents, TB was more prevalent in females (63.2%) and immigrant patients (68.4%), comorbidity at diagnosis and lung cavity forms were more common, and the source case was identified only in 21.1% of the patients.

Conclusion: *Adult-type* pulmonary TB is common among adolescents, may be associated with underlying medical conditions, and is often diagnosed late, posing a significant transmission risk to the community.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Según datos de la Red Española de Estudio de la Tuberculosis Pediátrica¹, que incluye 73 instituciones que tratan a pacientes pediátricos con tuberculosis (TB) en España, en el 43% de estas se atiende a pacientes mayores de 14 años. Dicha red sigue abierta a la incorporación de nuevos centros e investigadores (dirigirse a infoptbred@gmail.com), y desde enero de 2014 a diciembre de 2015 ha recogido prospectivamente datos de 340 pacientes pediátricos con enfermedad TB, de los cuales 65 (19,1%) eran mayores de 12 años en el momento del diagnóstico. La TB pulmonar en el adolescente se caracteriza en ocasiones por formas radiológicas cavitadas en lóbulos superiores, con esputos bacilíferos, en lo que se ha llamado TB pulmonar *tipo adulto* (TBpTA)^{2,3}. En este estudio se describen las características de una amplia serie pediátrica con enfermedad TB, con especial interés en el paciente adolescente.

Métodos

Estudio retrospectivo observacional (desde enero de 2007 hasta diciembre de 2012) en una serie pediátrica (hasta 18 años) con diagnóstico de enfermedad TB en el Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona), centro de referencia para la infección TB en pediatría de la Regió Sanitària Barcelona Sud (población: 1.346.050 habitantes; 16,5% menores de 15 años). El Comité Ético del Hospital Sant Joan de Déu aprobó el estudio.

Se identificaron los casos mediante el registro de diagnósticos hospitalarios y el registro de enfermedades de

declaración obligatoria del Departament de Salut. Mediante la revisión de la historia clínica se recogieron datos demográficos, clínicos, radiológicos, microbiológicos y de tratamiento y evolución. La enfermedad TB se clasificó de acuerdo con la propuesta de Wiseman et al.⁴, que tiene en cuenta no solo su localización (pulmonar o extrapulmonar), sino también su gravedad, en función de la extensión de la enfermedad y las complicaciones asociadas. En nuestro centro, la fase de inducción (2 meses) del tratamiento anti-TB se realizó con 3 fármacos (isoniazida, rifampicina y pirazinamida) hasta marzo de 2009; a partir de entonces, se añadió etambutol a la combinación. El tratamiento de mantenimiento se realizó con 2 fármacos (isoniazida y rifampicina) durante 4 meses en la mayoría de los pacientes (excepto en formas meníngeas y osteoarticulares), a lo largo de todo el estudio.

Los datos se almacenaron y procesaron en una base de datos relacional Microsoft Office Excel. Las variables cualitativas se describieron como proporciones; las variables cuantitativas se describieron con la mediana y el rango intercuartil. Se clasificó a los pacientes según su edad al diagnóstico: ≤ 12 años y > 12 años. Para el análisis bivariado, se estudió la relación entre las variables cualitativas mediante la prueba de la ji al cuadrado o la prueba exacta de Fisher (software SPSS versión 17.0); se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$.

Resultados

Se incluyeron retrospectivamente 124 casos de enfermedad TB (56,5% hombres; edad mediana [rango intercuartil]

Tabla 1 Principales características demográficas, clínicas, radiológicas, microbiológicas y de tratamiento y evolución de la enfermedad tuberculosa en la serie estudiada y, de forma separada, en los pacientes ≤ 12 y > 12 años

| | Total (n = 124) | Pacientes ≤ 12 años (n = 105) | Pacientes > 12 años (n = 19) | p |
|--|--------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|------------|
| <i>Género masculino</i> | 70 (56,5) | 63 (60,0) | 7 (36,8) | 0,006 |
| <i>Edad al diagnóstico; mediana (RIC), en años</i> | 4,0 (2,4-9,6) | 3,5 (2,0-5,7) | 14,9 (13,8-16,3) | $< 0,0001$ |
| <i>Paciente inmigrante</i> | 39 (31,4) | 26 (24,8) | 13 (68,4) | $< 0,0001$ |
| <i>Paciente nacido en España de familia inmigrante^a</i> | 66 (53,2) | 53 (50,5) | 13 (68,4) | NS |
| <i>Presencia de escara de vacuna BCG</i> | 19 (15,3) | 8 (7,6) | 11 (57,9) | $< 0,0001$ |
| <i>Motivo del diagnóstico</i> | | | | |
| Sospecha clínico-radiológica | 73 (58,9) | 55 (52,4) | 18 (94,7) | 0,004 |
| Estudio de contactos | 42 (34,7) | 41 (39,0) | 1 (5,3) | |
| Protocolo del paciente inmigrante | 9 (7,2) | 9 (8,6) | 0 (0,0) | |
| <i>Comorbilidad al diagnóstico</i> | | | | |
| Caso índice conocido | 5 (4,0) | 2 (1,9) | 3 (15,8) | 0,028 |
| Induración del PPD; mediana (RIC), en mm | 64 (51,6) | 60 (57,1) | 4 (21,1) | 0,004 |
| Prueba de la tuberculina positiva | 19 (12-20) | 20 (16-20) | 15 (11-20) | NS |
| <i>Enfermedad intratorácica</i> | 111 (89,5) | 95 (90,5) | 16 (84,2) | NS |
| Formas cavitadas | 114 (91,9) | 97 (92,4) | 17 (89,5) | NS |
| Enfermedad extratorácica | 4 (3,2) | 1 (0,9) | 3 (15,8) | 0,002 |
| Enfermedad grave ^b | 18 (14,5) | 16 (15,2) | 2 (10,5) | NS |
| Necesidad de corticoterapia | 10 (8,0) | 9 (8,6) | 1 (5,3) | NS |
| Necesidad de TDO | 14 (11,3) | 14 (13,3) | 0 (0) | NS |
| Tiempo total de tratamiento; mediana (RIC), en meses | 10 (8,1) | 9 (8,6) | 1 (5,3) | NS |
| <i>Evolución a curación</i> | 6 (6,0-9,0) | 6 (6,0-6,0) | 6 (6,0-9,0) | NS |
| | 122 (98,4) | 103 (98,1) | 19 (100) | NS |

BCG: bacilo de Calmette-Guérin; MTB: *Mycobacterium tuberculosis*; NS: no significativo; RIC: rango intercuartil; TDO: tratamiento directamente observado.

Resultados expresados como n (%), a menos que se indique lo contrario.

^a Incluye a los pacientes inmigrantes.

^b De acuerdo con Wiseman et al.⁴, la enfermedad intratorácica grave incluye la opacificación alveolar expansiva, la cavitación, el empiema o la pericarditis, mientras que la enfermedad extratorácica grave son todas excepto la adenitis tuberculosa o las reacciones inmunomediadas, como el eritema nudoso.

al diagnóstico: 4,0 [2,4-9,6] años), 19 de los cuales (36,8% hombres) eran > 12 años en el momento del diagnóstico. Las principales características de ambos grupos de pacientes (≤ 12 años y > 12 años) se resumen en la [tabla 1](#).

Entre los pacientes de padres inmigrantes (n = 66), los orígenes predominantes fueron Marruecos (43,1%) y América Latina (30,8%). El 58,9% de los casos se diagnosticaron a raíz de una sospecha clínico-radiológica; se identificó el caso índice en 64 (51,6%) pacientes, 22 de los cuales en el estudio de contactos del caso pediátrico secundario. Cinco pacientes presentaban comorbilidad significativa al diagnóstico de la TB: síndrome de Down, leucemia linfoblástica aguda en tratamiento, mutación en homocigosis de la proteína MyD88, fibrosis quística y sobreinfección por *Pseudomonas aeruginosa* de una prótesis sintética en el glúteo. La primoinfección TB pulmonar fue la forma clínico-radiológica predominante (n = 95, 76,6%). El cultivo fue positivo a *Mycobacterium tuberculosis* solo en el 37,9% de los pacientes; en todos los casos, la cepa aislada fue sensible a los fármacos de primera línea, excepto en una paciente de origen peruano, que presentó una cepa monorresistente a estreptomycin. En 14 (11,3%) pacientes se añadieron corticoides, sobre todo

por afectación neurológica (n = 6) o por reacción paradójica tras iniciar tratamiento anti-TB (n = 6). Solo 2 pacientes no evolucionaron a curación completa: un niño de 4 años con síndrome de Down y meningitis TB, con hipertensión intracraneal y lesiones cerebrales extensas, que fue éxitus; y una niña de 9 años, sin antecedentes de interés, con meningitis TB y defecto campimétrico residual por tuberculoma hipotálamo-quiasmático, aún en seguimiento clínico.

En relación con los pacientes ≤ 12 años ([tabla 1](#)), la enfermedad TB en los adolescentes fue más prevalente en mujeres (63,2%) e inmigrantes (68,4%), y presentaron comorbilidad al diagnóstico un 21,1% de los casos. Asimismo, se diagnosticó a raíz de una sospecha clínico-radiológica en la mayoría de las ocasiones, y las formas pulmonares cavitadas fueron también más comunes. Por el contrario, el caso índice se identificó solo en el 21,1% de los pacientes.

Discusión

La incidencia de TB en España en 2013 fue de 11,9 casos por 100.000 habitantes, un 8,3% inferior a la del año 2012.

Se declararon 383 casos en menores de 14 años y 498 en personas de 15 a 24 años⁵. En la Regió Sanitària Barcelona Sud, la incidencia media de TB en personas de ≤ 12 y 12-18 años en el periodo 2010-2014 fue de 8,4 y 8,6 casos por 100.000 habitantes, respectivamente. Sin embargo, para las mismas edades, la incidencia de TB bacilífera fue de 0,4 y 3,5 casos por 100.000 habitantes.

Las principales características de la serie que se presenta son equivalentes a las descritas en estudios recientes en países de baja endemia de TB, nacionales⁶ e internacionales⁷. En nuestro país, la TB pediátrica predominantemente afecta al niño preescolar previamente sano, de origen familiar inmigrante en el 50-70% de los casos, y que se diagnostica en el contexto de un estudio de contactos o por sospecha clínico-radiológica en proporciones parecidas. Se trata sobre todo de formas intratorácicas, afortunadamente sensibles a los fármacos anti-TB de primera línea en la mayoría de los casos y que evolucionan a curación con el tratamiento adecuado⁶. El niño con TB se considera un *caso centinela* de un brote en la comunidad; en nuestra serie, el diagnóstico de TB pediátrica permitió la identificación ulterior de hasta 22 (17,7%) casos índices contagiantes.

En el adolescente, la TB puede desarrollarse en los 1-3 años que siguen a la primoinfección, o como reactivación de una infección durante la infancia^{2,3,8}. Estudios recientes en brotes escolares han demostrado que también la primoinfección TB reciente puede cursar con afectación de lóbulos superiores en forma de consolidación, nódulos y cavernas⁹, en la llamada TBpTA. En contraposición al niño pequeño, la TBpTA del paciente adolescente suele cursar con síntomas respiratorios evidentes y expectoración bacilífera^{2,3}. Aunque el número de adolescentes con enfermedad cavitada en nuestro estudio fue pequeño, las diferencias entre grupos fueron significativas; además, el único paciente con enfermedad cavitada en el grupo de ≤ 12 años tenía 10,9 años al diagnóstico. Nuestra serie demuestra que la TB cavitaria contagiante puede afectar al escolar y al adolescente, con las importantes implicaciones que de esta se derivan a nivel de salud pública.

En nuestra serie, dos tercios de los pacientes adolescentes eran inmigrantes, lo que explica también las diferencias significativas en la tasa de vacunación con BCG y en la identificación del caso índice respecto a los niños más pequeños. La otra diferencia fundamental es que la práctica totalidad de los adolescentes se diagnosticaron por sospecha clínica o radiológica. Estos 2 aspectos tienen importantes implicaciones de salud pública. En primer lugar, se puede asumir que el adolescente con TBpTA ha puesto ya en riesgo de contagio de TB a sus contactos familiares y escolares en el momento del diagnóstico, como se ha descrito ya en otros estudios en países de baja endemia¹⁰. Además, las redes sociales del adolescente suelen ser más extensas que las del niño, con lo que el número de contactos susceptibles de haberse infectado es también mayor¹¹. En segundo lugar, si asumimos que algunos de estos pacientes se infectaron en su país de origen, el desarrollo ulterior de enfermedad TB pone de manifiesto fallos en el sistema de cribado de salud del recién llegado, que no detectó la infección TB latente.

Otra característica que acerca la TB en el adolescente a la enfermedad del adulto es la mayor prevalencia de comorbilidad al diagnóstico, que a su vez aumenta el riesgo de morbimortalidad asociada a la TB⁵. En nuestra serie,

aunque las diferencias entre grupos fueron significativas, dicha comorbilidad no mostró repercusión en el pronóstico de la enfermedad. En el adulto en España, la TB de cualquier localización es la enfermedad diagnóstica de sida más prevalente, junto con la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*¹². En el paciente pediátrico, en ausencia de otros factores de riesgo, no es común solicitar la serología a VIH; recientemente, De Pontual et al.¹³ reportaron una tasa de coinfección por VIH del 13%, especialmente entre adolescentes de origen africano y con formas extrapulmonares y más graves de TB. Aunque infrecuente, el enorme beneficio pronóstico asociado al diagnóstico precoz de la infección por VIH aconsejaría su estudio en el paciente pediátrico inmigrado con TB o aquel que presenta una forma grave de la enfermedad.

En ausencia de tratamiento directamente observado, la adolescencia es uno de los factores de riesgo clásicos de mala adherencia al tratamiento de la TB¹⁴. En nuestro estudio, no se dispuso de datos específicos de adherencia al tratamiento anti-TB. Sin embargo, los porcentajes de curación al finalizar el tratamiento fueron $> 95\%$ en ambos grupos, lo que demuestra que la adherencia entre los adolescentes fue adecuada, como han reportado recientemente otras series^{10,11,13,15}.

Nuestro estudio retrospectivo presenta diversas limitaciones. El bajo número de pacientes adolescentes incluidos puede haber reducido la posibilidad de encontrar una asociación verdadera. Asimismo, no se realizó cultivo de secreciones respiratorias en todos los pacientes, bien por su baja rentabilidad, bien por conocer la sensibilidad de la cepa del caso índice; ambas circunstancias ocurren con mayor frecuencia en el paciente ≤ 12 años, lo que podría representar un sesgo de procedimiento. La prueba de la tuberculina, que sigue siendo la principal herramienta diagnóstica de la TB en el niño, fue negativa en 13/124 pacientes (10,5%). En el periodo de estudio no disponíamos aún de los test *interferon-gamma release assays* ni de las pruebas de diagnóstico molecular que, en los últimos años, han aumentado las posibilidades de llegar a un diagnóstico de certeza de la TB en la edad pediátrica.

En conclusión, en los países de baja endemia, la TB en el adolescente puede presentarse en forma de TBpTA, asociar comorbilidad y diagnosticarse de forma tardía, lo que implica mayor riesgo de contagio en el entorno del paciente. El diagnóstico precoz y el seguimiento terapéutico, así como las intervenciones comunitarias para evitar el contagio de la TB del adolescente, son responsabilidad conjunta de las autoridades sanitarias y el pediatra, que debe conocer las peculiaridades de la TBpTA.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Red Española de Estudio de la Tuberculosis Pediátrica (pTBred) [consultado 1 Feb 2016]. Disponible en: https://twitter.com/ptbred_spain

2. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Starke JJ, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: A critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8:392–402.
3. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med.* 2012;367:348–61.
4. Wiseman CA, Gie RP, Starke JR, Schaaf HS, Donald PR, Cotton MF, et al. A proposed comprehensive classification of tuberculosis disease severity in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:347–52.
5. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2013. Madrid, 2014 [consultado 31 Jul 2015]. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/TB_Informe_2013_CNE_9febrero2015.pdf
6. Santiago B, Baquero-Artigao F, Mejías A, Blázquez D, Jiménez MS, Mellado-Peña MJ, EREMITA Study Group. Pediatric drug-resistant tuberculosis in Madrid: Family matters. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33:345–50.
7. 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;93:1017–21.
8. Donald PR, Marais BJ, Barry CE 3rd. Age and the epidemiology and pathogenesis of tuberculosis. *Lancet.* 2010;375:1852–4.
9. Koh WJ, Jeong YJ, Kwon OJ, Kim HJ, Cho EH, Lew WJ, et al. Chest radiographic findings in primary pulmonary tuberculosis: Observations from high school outbreaks. *Korean J Radiol.* 2010;11:612–7.
10. Steppacher A, Scheer I, Relly C, Začek B, Turk A, Altpeiter E, et al. Unrecognized pediatric adult-type tuberculosis puts school contacts at risk. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33:325–8.
11. Cruz AT, Hwang KM, Birnbaum GD, Starke JR. Adolescents with tuberculosis: A review of 145 cases. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32:937–41.
12. Área de Vigilancia de VIH y Conductas de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH/sida en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Madrid: Plan Nacional sobre el Sida - S. G. de Promoción de la Salud y Epidemiología/Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII; 2014 [consultado 31 Jul 2015]. Disponible en: http://www.mssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIHSida_Junio2014.pdf
13. De Pontual L, Balu L, Ovetchkine P, Maury-Tisseron B, Lachassinne E, Cruaud P, et al. Tuberculosis in adolescents: A French retrospective study of 52 cases. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:930–2.
14. Guix-Comellas EM, Rozas-Quesada L, Force-Sanmartín E, Estrada-Masllorens JM, Galimany-Masclans J, Noguera-Julian A. Influence of nursing interventions on adherence to treatment with antituberculosis drugs in children and young people: Research protocol. *J Adv Nurs.* 2015;71:2189–99.
15. Marais BJ, Gie RP, Hesselning AH, Beyers N. Adult-type pulmonary tuberculosis in children 10-14 years of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:743–4.