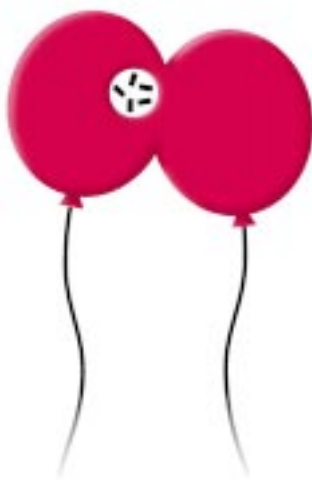


Guia
per a la prevenció
i el control de la
tuberculosi infantil



Guia
per a la prevenció
i el control de la
tuberculosi infantil



BIBLIOTECA DE CATALUNYA. DADES CIP

Guia per a la prevenció i el control de la
tuberculosi infantil

Bibliografia

ISBN 84-393-4421-X

I. Catalunya. Departament de Sanitat i
Seguretat Social II. Col·lecció 1.

Tuberculosi en els infants -- Prevenció

616-002.5-053.2-084

© Generalitat de Catalunya
Departament de Sanitat i Seguretat Social

1a. edició: Barcelona, desembre de 1997

Tiratge: 2.500 exemplars

ISBN: 84-393-4421-X

Dipòsit legal: B 48830-97

Correcció dels textos: Rosa Chico

Disseny original: Ideograma, S.A.

Adaptació de la coberta i maquetació: Ortega i Palau

Impressió: Novatesa Gràfiques, S.L.

Comitè de redacció

José Alcaide Megías
Neus Altet i Gómez
Josep Lluís Taberner i Zaragoza

Coordinació científica i tècnica

José Alcaide Megías
Neus Altet i Gómez

Participants en l'elaboració del text definitiu

Per part del Comitè d'experts en tuberculosi
de la Direcció General de Salut Pública:

José Alcaide Megías
Director del Programa de prevenció i control
de la tuberculosi

Neus Altet i Gómez
Centre de Prevenció i Control de la Tuberculosi
Dr. Lluís Sayé. Barcelona

Nicolás Cobos i Barroso
Hospital Universitari Maternoinfantil Vall d'Hebron.
Barcelona

Santos Liñán i Cortés
Hospital Universitari Maternoinfantil Vall d'Hebron.
Barcelona

Josep Llorens i Terol
Hospital del Mar. Barcelona

Carles Rodrigo i Gonzalo de Liria
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Badalona

Evaristo Tardío i Torío
Unitat Integrada Hospital Clínic - Hospital de Sant
Joan de Déu. Barcelona

Per part de l'Institut Català de la Salut:

Xavier Allué i Martínez
Hospital de Tarragona Joan XXIII

Jaume Macià i Martí
Hospital de Girona Doctor Josep Trueta

Rosa Maria Masvidal i Aliberch
Divisió d'Atenció Primària de l'Institut Català
de la Salut i CAP Dr. Lluís Sayé. Barcelona

Per part de centres hospitalaris de la XHUP:

Antoni Martínez i Roig

Hospital del Mar. Barcelona

Immaculada Puig de la Capilla

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Per part de la Societat Catalana de Pediatria:

Miquel Barnadas i Picó

CAP Casanovas

Per part de l'Àrea de Tuberculosi i Infeccions Respiratòries (TIR) de la Societat Espanyola de Pneumologia i Cirurgia Toràctica (SEPAR):

Neus Altet i Gómez

Centre de Prevenció i Control de la Tuberculosi de Barcelona

Josep M. Pina i Gutiérrez

Programa de prevenció i control de la tuberculosi de la Regió Sanitària Centre del Servei Català de la Salut

Per part de la Direcció General de Salut Pública del Departament de Sanitat i Seguretat Social:

Josep Lluís Taberner i Zaragoza

Subdirector general de Promoció de la Salut

Dissenyador dels esquemes originals

Evaristo Tardío Torío

Unitat Integrada Hospital Clínic - Hospital de Sant Joan de Déu. Barcelona

ÍNDIX

	Presentació	7
1.	Introducció	9
2.	Definició	11
3.	Epidemiologia	13
3.1.	Mortalitat	13
3.2.	Morbiditat	13
3.3.	Infecció	15
4.	Cadena epidemiològica	21
4.1.	L'agent causal	21
4.2.	Fonts i reservoris de la infecció	21
4.3.	Mecanismes i vies de transmissió	22
4.4.	L'hoste	23
5.	Patogènia	25
5.1.	Immunologia	27
6.	Clínica	31
6.1.	Signes i símptomes que poden acompanyar la tuberculosi pulmonar	31
6.2.	Formes clíniques de la tuberculosi infantil	33
6.3.	Història natural de la tuberculosi infantil	35
7.	Diagnòstic	37
7.1.	Diagnòstic per la imatge	38
7.1.1.	Evolució clinicoradiològica dels components del complex primari	41
7.2.	Diagnòstic immunològic	56
7.2.1.	Reacció tuberculínica	57
7.2.2.	Diagnòstic serològic	66
7.3.	Diagnòstic bacteriològic	67
7.3.1.	Obtenció de mostres per al diagnòstic	68

7.3.2.	Recollida i transport de mostres clíniques per a la detecció de micobacteris	68
7.3.3.	Mètodes diagnòstics bacteriològics	69
7.3.4.	Altres mètodes diagnòstics bacteriològics	70
7.4.	Mètodes diagnòstics indirectes	70
7.5.	Altres proves diagnòstiques	71
7.6.	Recomanacions addicionals per al diagnòstic	72
8.	Tractament	73
8.1.	Objectius	73
8.2.	Fonaments bacteriològics	73
8.3.	Esquemes terapèutics recomanats	85
8.3.1.	Corticoides en el tractament de la tuberculosi	87
8.3.2.	Tractaments intermitents	88
8.4.	Seguiment del nen en tractament antituberculós	88
8.5.	Situacions que es poden presentar en el transcurs del tractament antituberculós	91
8.5.1.	Malalties intercurrents durant el tractament antituberculós	91
8.5.2.	Tuberculosi i vacunació	91
8.5.3.	Tuberculosi i escola	91
8.5.4.	El règim de vida del nen afectat de tuberculosi	92
9.	Prevenició i control de la tuberculosi	93
9.1.	Recerca i tractament de malalts i infectats	94
9.2.	Control dels contactes	96
9.2.1.	Investigació de la font d'infecció del nen	96
9.3.	Quimioprofilaxi antituberculosa	98
9.3.1.	Seguiment de la quimioprofilaxi	100
9.4.	Vacunació antituberculosa	101
9.5.	Prevenició de la tuberculosi en el nounat de mare tuberculosa	102
10.	Bibliografia recomanada	105

Presentació

El Pla de salut de Catalunya constitueix el punt de referència obligat per a totes les activitats públiques en l'àmbit sanitari a Catalunya. Aquest pla es va elaborar per donar resposta a les necessitats sanitàries de la població catalana. La tuberculosi s'hi va catalogar com un problema de salut per al qual es van establir una sèrie d'objectius de salut i de reducció de risc, seguint l'estratègia de l'OMS-Europa "Salut per a tothom l'any 2000".

Està plenament demostrat que per a la tuberculosi l'activitat preventiva més eficient és el tractament dels malalts, incloent-ne el seguiment per tal d'aconseguir-ne i comprovar-ne la curació. Aquesta eficiència s'incrementa si el diagnòstic i el tractament dels malalts es fan precoçment. Aquesta peculiaritat relativa a la tuberculosi va ser la causa que aquesta malaltia no s'inclogués en el *Llibre blanc: Bases per a la integració de la prevenció a la pràctica assistencial*, publicat l'any 1993 pel Departament de Sanitat i Seguretat Social, tot i que és precisament aquesta peculiaritat la que condiona que, per aconseguir el control de la tuberculosi, sigui necessària una coordinació perfecta entre tots els serveis assistencials del sistema sanitari, tant de l'atenció primària com de l'assistència especialitzada i dels serveis de salut pública.

Per aconseguir aquesta coordinació és prioritària la informació i la formació del personal sanitari en aquesta matèria, ja que la tuberculosi no constitueix avui dia una malaltia de presentació freqüent (al voltant de 3.000 casos nous cada any a Catalunya). Per tant, el personal sanitari més jove difícilment pot adquirir l'experiència suficient per aconseguir una pràctica correcta en aquesta malaltia. D'altra banda, el fet que un malalt de tuberculosi compleixi correctament el tractament té una importància considerable per a ell mateix, però també en té per a la comunitat i, en aquest aspecte, el compliment correcte del tractament també passa a ser responsabilitat de l'equip sanitari que l'atén.

Basant-se en això, el Departament de Sanitat i Seguretat Social ha publicat recentment la *Guia per a la prevenció i el control de la tuberculosi*

(1992) i els *Protocol·s per a la prevenci3 i el control de la tuberculosi en l'atenci3 prim3ria de salut* (1994). En aquests moments, amb aquesta publicaci3 3s pret3n incidir sobre un problema, la tuberculosi infantil, que si b3 num3ricament 3s relativament poc important, comporta una dolorosa experi3ncia per als afectats i els seus familiars i tamb3 3s un indicador de la situaci3 epidemiol3gica, injustificable, d'aquesta malaltia a Catalunya. Per tant, la tuberculosi del nen s'erigeix com un repte que, entre tots, hem de superar. Es pret3n que la publicaci3 d'aquest llibre serveixi, en primer lloc, per reclamar l'atenci3 necess3ria sobre aquest problema de salut, i en segon lloc per ajudar per superar-lo.

Llu3s Salleras i Sanmart3
Director general de Salut P3blica

1. Introducció

A final del segle XX, en un país desenvolupat com és Catalunya, la tuberculosi infantil s'hauria de detectar de manera ocasional, en grups d'alt risc o en el transcurs d'una microepidèmia escolar. Aquest és l'objectiu que cal aconseguir i que es troba molt lluny de la nostra situació, en què la tuberculosi infantil encara és freqüent a causa de l'existència de nombroses fonts de contagi en el grup de població de 20 a 40 anys.

Respecte aquest punt, als Estats Units els darrers anys s'ha comprovat un increment important en el nombre i la taxa de malalts de tuberculosi en la població jove, fet que ha causat un increment paral·lel en la morbiditat tuberculosa en nens de 0 a 15 anys. Aquesta situació possiblement es reproduirà entre nosaltres si no s'aconsegueix més eficàcia en el control d'aquesta endèmia.

Com a conseqüència de la mala imatge que té aquesta malaltia en la nostra societat, en moltes ocasions el diagnòstic de la tuberculosi va lligat a un fort impacte emocional en el malalt. Quan l'individu diagnosticat és un nen l'impacte psíquic sol commoure la família, fet que repercuteix negativament en el nen, sorprèn per la preocupació que la seva malaltia produeix en els pares, tot i que a ell no el fa sentir tan malament.

Només aquests aspectes del problema justificarien que la tuberculosi infantil motivés el màxim interès del sistema sanitari. D'entrada no sembla necessari considerar aïlladament la tuberculosi infantil i dedicar-li una guia específica per a la seva prevenció i control. Com a molt, pot constituir un capítol propi dins de qualsevol text que tracti aquest tema en general. No obstant això, tant la situació epidemiològica de Catalunya, on persisteix la tuberculosi infantil (de manera que constitueix un reflex evident de la mala situació epidemiològica de la malaltia en la comunitat), com les seves peculiaritats clíniques i diagnòstiques, i el fet que, en el nostre sistema sanitari, la cura de la salut del nen depèn freqüentment de serveis assistencials especialitzats, justifiquen la publicació d'aquest text dirigit als serveis assistencials pediàtrics i a tot el personal sanitari preocupat pel tema. S'han intentat plasmar les peculiaritats de la tuberculosi del nen i les mesures de prevenció i control més adequades, per tal de servir de suport en la tasca assistencial i d'aconseguir l'objectiu desitjat: el control de la tuberculosi en els nostres nens.

2. Definició

La tuberculosi és una malaltia transmissible, produïda pel *Mycobacterium tuberculosis* complex, generalment d'evolució crònica, caracteritzada anatomicopatològicament per la formació de granulomes i per signes i símptomes que varien segons la localització orgànica de les seves lesions. La localització més freqüent és al pulmó, però pot afectar qualsevol altre òrgan. Segons el manual *Definició de cas de les malalties de declaració obligatòria*, del Departament de Sanitat i Seguretat Social (Barcelona 1993), es considera un cas confirmat de tuberculosi aquell en el qual es compleixen els criteris de laboratori per al diagnòstic:

- detecció de l'agent causal en una mostra clínica,
- demostració de bacils àcid alcohol resistents en una mostra clínica quan no es disposa de cultiu (diagnòstic de presumpció),
- evidència de granulomes en preparacions histològiques (diagnòstic de presumpció).

Es consideraran casos sospitosos aquells que siguin clínicament compatibles, sobretot si s'observen bacils àcid alcohol resistents en una mostra clínica o en granulomes de preparacions histològiques, canvis radiològics suggestius de tuberculosi activa i reacció tuberculínica positiva. És important valorar la història d'exposició a una font de contagi.

3. Epidemiologia

3.1. Mortalitat

En aquest aspecte, quant a la tuberculosi infantil s'ha fet un llarg i profitós camí. Avui sembla increïble que l'any 1950 als EUA es publicués la mort del 30% de 622 nens amb tuberculosi primària respiratòria detectable amb raigs X. Des de l'any 1990 a Catalunya no ha mort de tuberculosi cap menor de 20 anys.

3.2. Morbiditat

Des del punt de vista epidemiològic, la tuberculosi infantil té caràcter de malaltia sentinella, ja que el nombre de casos és directament proporcional al de fonts de contagi existents en la comunitat. Per això, la tuberculosi del nen es pot avaluar com a percentatge sobre el total de casos detectats, que estaria condicionat per la distribució etària de la població del país i el seu risc mitjà anual d'infecció (RAI), o bé com a taxes específiques per edats o grups d'edats, com també passa en les altres formes clíniques de la tuberculosi. El paper de la tuberculosi infantil com a vigilant epidemiològic està perdent importància, ja que la pandèmia VIH ha condicionat que el major risc d'infecció i de malaltia tinguin lloc entre els individus seropositius i/o usuaris de drogues per via parenteral (UDVP), de manera que actualment es considera que el paràmetre RAI dels nens no és útil per avaluar la situació epidemiològica d'una comunitat.

La morbiditat es pot referir a la incidència, és a dir, al nombre de casos nous diagnosticats o detectats en un any, o bé a la prevalença, que és el nombre de casos existents en el mateix any. Per tal de comparar la nostra situació, a continuació es revisen dades de la incidència a diferents països.

Als països desenvolupats la natalitat és baixa, la població infantil representa aproximadament el 20% del total i el RAI és baix ($<0,1\%$). En aquests països la tuberculosi en la població infantil autòctona és rara, sovint a conseqüència de brots epidèmics en col·lectivitats, o bé es produeixen casos esporàdics en famílies infradotades o en immigrants de zones d'alta endèmia. Com a exemple, vegeu les dades recollides a la taula 1.

Taula 1. Morbidity tuberculosa infantil en països desenvolupats

País	Any	Percentatge*	Taxa x 100.000 h.
Suècia	1980	1,8	1,0
Regne Unit	1988	-	3,1
França	1990	5,0	-
EUA	1994	7,0	2,85
Dinamarca	1984	-	1,0

* Percentatge sobre la totalitat de la morbiditat notificada.

En canvi, els països en procés de desenvolupament tenen una elevada taxa de natalitat, la població infantil aproximadament és un 45% de la total i el RAI és alt (> 1% o 2%). En aquests països la tuberculosi infantil és freqüent, encara que les dades que es publiquen no reflecteixen la situació real per les deficiències dels seus sistemes de vigilància epidemiològica. L'any 1991, es va calcular a l'Índia que l'1,8% dels nens més petits de 5 anys estaven afectats de tuberculosi pulmonar demostrada radiològicament. Durant el bienni 1985/87, en una regió de Sud-àfrica es va notificar una incidència anual de tuberculosi en individus de 0 a 14 anys de 130,7 per 100.000.

A Catalunya, la tuberculosi infantil (de 0 a 14 anys) notificada ha estat la que s'exposa a la taula 2.

Taula 2. Morbidity per tuberculosi infantil a Catalunya, 1990-1995

Any	Casos	Percentatge*	Taxa x 100.000 h.
1990	338	11,3	31,41
1991	295	9,4	27,41
1992	292	8,8	21,13
1993	246	8,2	26,48
1994	181	6,2	19,91
1995	240	8,1	25,83
1996	174	7,0	16,15

* Percentatge sobre la totalitat de la morbiditat detectada.

Hi ha un descens important que pel que fa a les taxes és estadísticament significatiu. Ara bé, si les mateixes dades s'analitzen en dos grups d'edat amb diferències en el seu valor i en la seva significació epidemiològica (taula 3), es comprova que en els nens més petits les taxes de tuberculosi oscil·len àmpliament, presentant una tendència decreixent menor que la que mostren les dels nens grans; això reflecteix la transmissió bacil·lar que

existeix en les famílies i en les institucions pròpies dels nens. Aquesta situació es correspon amb les altes taxes de tuberculosi existents en la població d'entre 20 i 40 anys.

Taula 3. Morbiditat per tuberculosi infantil a Catalunya, 1990-1995.
Distribució per grups d'edat

Any	Edat: 0 - 4 anys (taxes x 100.000 h.)	Edat: 5 - 14 anys (taxes x 100.000 h.)
1990	42,14	27,63
1991	39,63	23,11
1992	48,91	19,47
1993	40,71	20,43
1994	31,76	4,90
1995	37,18	21,04
1996	25,34	12,92

Les dades disponibles a Espanya són incompletes i difícils de valorar, ja que, per exemple, la definició de cas no és homogènia en totes les comunitats autònomes i la subnotificació és evident. El grup TIR (Tuberculosis e Infecciones Respiratorias) de la Societat Espanyola de Pneumologia i Cirurgia Toràcica està realitzant, des de fa uns anys, un esforç important per tal de conèixer l'epidemiologia de la tuberculosi a Espanya. Les dades que ha obtingut aquest grup són similars a les de Catalunya.

Per tant, la nostra situació és molt pitjor que la dels països als quals, en altres aspectes, ens podem comparar, i és similar a la de països pitjor dotats que el nostre.

3.3. Infecció

La infecció per un bacil del gènere *Mycobacterium* s'evidencia en la pràctica per la positivitat de la reacció a la tuberculina. Per la complexitat antigènica dels bacils d'aquest gènere, la prova de la tuberculina no té l'especificitat suficient, i en moltes ocasions les característiques d'aquesta reacció no permeten sospitar-ne la causa. Les causes de positivitat són:

- La infecció per micobacteris oportunistes, que són freqüents en determinades zones geogràfiques pròximes a l'equador, i que s'ha comprovat que s'incrementen a mesura que descendeix l'endèmia tuberculosa. Actualment sembla que entre nosaltres no són tan freqüents per interferir de manera significativa en els resultats dels estudis epidemiològics amb la reacció tuberculínica.
- La vacunació amb BCG fa molt difícil d'interpretar la reacció tuberculínica, ja que, a més d'induir una reacció tuberculínica indiferenciable de la

induïda per la infecció natural, no evita la infecció tuberculosa i la reacció tuberculínica BCG induïda s'exhaureix amb el pas del temps (el temps de durada és variable i no s'ha pogut determinar).

Des de final de l'any 1965 fins al 1974 a Barcelona, i fins al 1980-82 a la resta de Catalunya, es van vacunar 1.025.000 individus de 0 a 16 anys. Actualment aquests individus tenen una edat compresa entre els 13 i els 46 anys i la majoria d'ells entre els 20 i els 46 anys. No obstant això, a Catalunya alguns metges, pocs, han continuat la vacunació amb BCG en un nombre escàs de nens. El que sembla important és el nombre de nens residents a Catalunya que han estat vacunats a altres comunitats autònomes espanyoles on s'ha mantingut la vacunació durant més temps o on encara se segueix vacunant, i també els nens immigrants vacunats al seu país de procedència.

- La infecció tuberculosa és la causa de positivitat de la prova de la tuberculina més freqüent i la que té més interès, ja que un individu tuberculinopositiu significa que ha estat en contacte amb una font d'infecció, recentment o no. Com que en l'actualitat les úniques fonts de contagi d'interès en la pràctica són els malalts de tuberculosi bacil·lífers, la taxa d'individus tuberculinopositius en una comunitat és un indicador indirecte, però objectiu, del nombre de fonts de contagi que hi ha en el present i que hi ha hagut.

Un altre aspecte molt important de la infecció tuberculosa és que permet pronosticar el futur de l'endèmia, ja que molts dels malalts que sorgiran en la comunitat s'originaran a partir dels individus actualment infectats.

L'epidemiologia actual de la tuberculosi es basa, en gran part, en l'estudi dels indicadors de la infecció tuberculosa, que s'obté practicant la prova de la tuberculina sobre mostres de població d'una determinada edat, i excloent-ne, acuradament, els individus vacunats amb BCG o amb possibilitats d'haver-ho estat (per exemple s'exclouen els nascuts fora de Catalunya). Els índexs que s'obtenen s'han de referir a l'edat en què han estat estudiats, ja que l'edat és un factor que habitualment modifica els resultats en el sentit que en incrementar-se l'edat la taxa d'infecció tuberculosa és més elevada. D'aquesta manera s'obtenen els següents índexs:

- Incidència anual d'infecció: nombre de reactors a la tuberculina nous i atribuïbles a la infecció tuberculosa que apareixen en una unitat de temps en la comunitat. Avaluja la capacitat de contagi que tenen les fonts existents en la comunitat durant aquest temps. És un càlcul complex que obliga a repetir la prova de la tuberculina a tota la mostra d'individus en el interval de temps estipulat.
- Prevalença de la infecció: percentage d'individus infectats en una edat o en una població determinada.

- Risc mitjà anual d'infecció (RAI): és la probabilitat que té un individu de l'edat estipulada de ser infectat o reinfectat pel bacil tuberculós en la comunitat estudiada durant un any natural. Es calcula a partir de la prevalença de la infecció amb una complexa fórmula matemàtica o bé aplicant unes taules calculades amb aquesta fórmula. Aquest paràmetre s'utilitza com a equivalent de la incidència de la infecció.
- Declivi del risc anual d'infecció: és el percentatge mitjà de descens d'aquest indicador, també es calcula amb les taules esmentades a partir de dues prevalències de la infecció obtingudes en anys diferents. Serveix per avaluar l'eficàcia de la lluita antituberculosa d'una comunitat.

A Catalunya es disposa d'índexs epidemiològics de la infecció tuberculosa que s'exposen a les taules 4 a 7:

Taula 4. Evolució dels indicadors d'infecció tuberculosa a Catalunya, 1982-1989. Nens de 1r d'EGB

Curs escolar	Prevalença de la infecció en escolars de 6-7 anys %	RAI %	Descens anual Període	RAI %
1982-83	2,41*	0,25		
1983-84	2,51*	0,27		
1984-85	1,83*	0,19		
1985-86	1,60*	0,16		
1986-87	1,14	0,11		
1987-88	0,97	0,11		
1988-89	1,00	0,11	1982-1989	14,6

* Probable interferència de la vacunació BCG prèvia.
RAI: risc anual d'infecció.

Taula 5. Evolució dels indicadors d'infecció tuberculosa a Catalunya en la dècada de 1990. Nens de 1r d'EGB

Curs escolar	Prevalença de la infecció en escolars de 6-7 anys %	RAI %	Descens anual Període	RAI %
1990-91	0,80	0,08		
1991-92	1,00	0,11		
1992-93	1,10	0,13		
1993-94	0,97	0,11		
1994-95	1,15	0,12		
1995-96	1,04	0,11	1990-96	0

RAI: risc anual d'infecció.

Taula 6. Evolució dels indicadors d'infecció tuberculosa a Catalunya, 1987-1995. Nens de 5è d'EGB

Curs escolar	Mantoux realitzats	Prevalença infecció (%) (Edat: 10-11 anys)
1987-88	6.157	4,71
1988-89	6.482	2,76
1989-90	7.001	2,55
1990-91	4.760	2,56
1991-92	5.343	2,58
1992-93	6.652	1,77
1994-95	7.291	1,89
1995-96	7.518	1,73

RAI per al curs escolar 1995-96: 0,101%.
Declivi anual del RAI de 1990-91 a 1995-96: 12,8%.

Taula 7. Evolució dels indicadors d'infecció tuberculosa a Catalunya. 1987-1995. Nens de 8è d'EGB

Curs escolar	Mantoux realitzats	Prevalença infecció (%) (Edat: 13-14 anys)
1987-88	5.556	6,19
1988-89	5.934	3,99
1989-90	7.153	4,54
1990-91	5.142	4,10
1991-92	5.968	4,15
1992-93	7.812	3,13
1994-95	8.542	2,95
1995-96	8.120	2,52

RAI en el curs escolar 1995-96: 0,082%.
Declivi anual del RAI de 1990-91 a 1995-96: 11,68%.

Les dades d'aquestes taules s'han obtingut sempre sobre àmplies mostres representatives de Catalunya, i en l'últim curs escolar hi han quedat reflectides cadascuna de les regions sanitàries de Catalunya.

Cal destacar diversos aspectes que es dedueixen d'aquestes dades:

- La interferència de la campanya de vacunació BCG sobre les diferents sèries de prevalences de la infecció és evident i és l'única causa que justifica els freqüents canvis de tendència de les taxes trobades.
- Aquesta interferència de la vacunació és més notable en els nens de 10,5 anys (5è d'EGB) i, sobretot, en els de 13,5 anys (8è d'EGB), ja que

a Lleida, Girona i Tarragona es va mantenir la vacunació fins l'any 1980 i 1982 i alguns nois d'aquesta edat havien estat vacunats en néixer. Les dades obtingudes en aquestes sèries no són vàlides com a indicadors epidemiològics de la infecció fins al curs 1990-91 en què la mostra està més depurada de vacunats.

- Per aquesta mateixa raó s'ha de considerar que la sèrie de 1r d'EGB, amb una edat mitjana de 6,5 anys, es manté bastant lliure d'interferència vacunal a partir del curs escolar 1986-87. S'observa que des d'aquell any la prevalença de la infecció s'estabilitza al voltant de l'1%, amb un declivi del RAI nul.
- Durant el curs escolar 1989-90 es va utilitzar una tuberculina del mercat que va produir moltes reaccions positives falses. Aquests resultats, que van incidir únicament en el cribratge de nens de 1r, no s'han inclòs a la sèrie. Tampoc existeixen dades del curs escolar 1993-94 dels nens de 5è i 8è d'EGB, ja que en aquell curs no es van explorar.
- Fins al curs escolar 1988-89 la prova de Mantoux s'efectuava amb la dosi de 5 UT de PPD RT 23; des del curs 1990-91 es fa amb una dosi de 2 UT de la mateixa tuberculina. S'ha demostrat que amb aquesta dosi la reacció és menor i el nombre d'individus reactors, especialment entre els qui tenen antecedent de vacunació BCG. També reaccionen en menor nombre els individus no vacunats, però les diferències observades, encara que importants, no arriben a ser estadísticament significatives.
- Fins al curs 1991-92 es considerava que el llindar de positivitat de la reacció tuberculínica era de 6 mm. A partir del següent curs s'acceptà com a llindar 5 mm. Aquest canvi de criteri té poca influència en les dades. Per tal d'avaluar-lo es van analitzar els resultats de 7.887 proves de Mantoux en escolars d'EGB i ensenyament mitjà i es va veure que si s'hagués considerat el llindar de positivitat en 6 mm la prevalença hauria estat del 5,01%; amb el llindar de 5 mm la prevalença era del 5,21%.

De l'estudi de les dades, i analitzades les observacions fetes es dedueix que la infecció per tuberculosi en els infants de 6-7 anys es manté estabilitzada, fins i tot amb una petita tendència ascendent que s'hauria de vigilar. Però en els infants de 10-11 anys i 13-14 anys el RAI decreix a un bon ritme que pot estar sobreestimat pel fet que es va partir de prevalències de la infecció més altes pel fet d'haver inclòs reactors positius a la tuberculina per una prèvia vacunació de BCG. També aquest punt s'ha de comprovar.

4. Cadena epidemiològica

4.1. L'agent causal

L'agent causal és l'anomenat complex *M. tuberculosis* complex, que comprèn:

- *M. tuberculosis*, bacil humà o de Koch.
- *M. bovis*, bacil dels bòvids, així com la seva soca, el BCG o bacil de la vacuna.
- *M. africanum*, que és resistent a la tiocetazona.

Característiques destacables del bacil

És àcid alcohol resistent.

Es transmet entre éssers vius, pràcticament interpersones.

Pot romandre temps en bacteriostasi intracel·lular.

És aerobi estricta, de creixement lent i virulència variable.

La seva estructura antigènica és molt complexa, i comparteix nombrosos antigens amb altres espècies del gènere *Mycobacterium*.

4.2. Fonts i reservoris de la infecció

En la pràctica l'única font de contagi és l'ésser humà amb tuberculosi pulmonar i laringea. Els que tenen més capacitat de contagiar són els que presenten microscòpia directa de l'esput positiva (BK+). Aquests malalts acostumen a tossir persistentment i a tenir lesions cavitàries en la radiografia de tòrax. Els qui tenen microscòpia negativa (BK-) tenen menys bacils en l'esput i per poder-los detectar és necessari que n'augmenti el nombre mitjançant cultius. Si els pacients tenen cultiu positiu (C+) i BK- contagien unes 10 vegades menys que els que tenen BK+. Si són reiteradament BK i C- no contagien, però en l'evolució natural de la malaltia es poden convertir en BK+ i/o C+.

La tuberculosi també afecta nombroses espècies d'animals, però l'home rarament se'n contagia.

En la contagiositat d'una font influeixen també altres circumstàncies:

- Desconèixer la condició de malalt. La majoria dels contagis es produeixen abans del diagnòstic.
- Tractament inadequat, que pot transformar el pacient en excretor crònic de bacils.
- Existència de lesions residuals, no tractades amb quimioteràpia, que poden ser motiu d'excreció intermitent de bacils.

4.3. Mecanismes i vies de transmissió

Se n'han descrit molts. El mecanisme de transmissió habitual és el següent: el malalt amb tuberculosi pulmonar contagiante (BK+), amb els moviments espiratoris (en ordre decreixent d'importància: esternudar, tossir, riure, cantar i parlar) expulsa partícules de secrecions respiratòries a l'exterior que perden el seu contingut d'aigua i queden reduïdes a petits nuclis goticulars (d'1 a 10 micres) que contenen alguns bacils. Aquest nucli formen un aerosol contaminant que es manté en suspensió en l'aire ambiental durant algunes hores. La inspiració d'aquest aire contaminat pot suposar la inhalació dels nuclis goticulars que, a causa de les reduïdes dimensions, eludeixen els sistemes defensius de l'aparell respiratori i penetren fins als alvèols, on els bacils troben unes condicions idònies per multiplicar-se.

La transmissió per via digestiva, a partir de llet de vaca contaminada, ha perdut importància des que es va generalitzar el consum de llet pasteuritzada o bullida correctament. Altres vies i mecanismes de transmissió descrits són la cutaneomucosa, per inoculació accidental en anatomopatòlegs, veterinaris, treballadors d'escorxadors, etc., la injecció amb material no estèril, la via transplacentària de la tuberculosi congènita. Els professionals dels laboratoris de microbiologia tenen un alt risc professional, ja que es troben exposats a diverses vies de contagi.

Factors que condicionen la contagiositat

No tots els individus exposats a una font de contagi s'infecten. En termes generals això dependrà de:

- La densitat de partícules contaminants en l'aire compartit.
- El temps que comparteixen l'aire contaminat.
- Un malalt sense tos difícilment transmet la tuberculosi.

Augmenten el risc de contagi:	Disminueixen el risc de contagi:
• Tos i esternuts	• Protegir-se les vies respiratòries en la tos i els esternuts
• Falta de tractament	• Tres setmanes de tractament que inclou la associació isoniazida i rifampicina
• Amuntegament	• Aïllament (almenys respiratori)
• Temps de contacte superior	• Temps de contacte inferior
• Habitatge reduït amb ventilació, assolellament i neteja deficient	• Habitatge espaiós amb bona ventilació, neteja (no fer pols) i assolellament

Els sistemes d'aire condicionat, sense l'adequada filtració o esterilització, poden facilitar la transmissió del bacil.

És important l'edat de la persona exposada. En la nostra situació epidemiològica, es considera que el 40% dels contagis s'han produït abans del 4 anys, el 80% abans dels 15 anys i el 95% abans dels 25 anys. Entre els 25 i els 50 anys s'infecten un 5%. A causa del dèficit immunitari, en els primers anys de vida la major possibilitat d'infecció va lligada a un risc superior d'evolució cap a la malaltia i al fet que presenti formes més greus (miliar, meningia, etc.).

4.4. L'hoste

No tots els individus infectats emmalalteixen. En circumstàncies epidemiològiques similars a les mostres, s'accepta que sense tractament profilàctic arribarien a emmalaltir de tuberculosi un 10% dels infectats, i tot i que el risc de fer-ho persisteix durant tota la vida, la taxa dels qui ho fan durant els 5 primers anys després de la infecció és més elevada, especialment durant el primer i el segon any. Aquest percentatge s'incrementa notablement en situacions de subdesenvolupament i en èpoques de crisis socioeconòmiques greus. La pandèmia del VIH ha contribuït a augmentar considerablement aquesta proporció.

En general, hi ha dos factors que condicionen l'aparició o no de la malaltia:

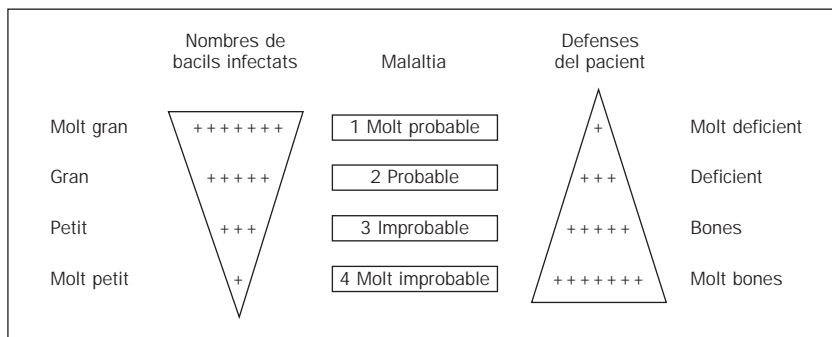
- *La dosi infectant:* tradicionalment s'ha admès que com més elevat és el nombre i/o la virulència dels bacils que es reben més possibilitats hi ha

d'emmalaltir. Actualment es considera que l'exposició repetida a dosis infectants petites té un efecte equivalent.

- *La immunitat de la persona infectada*, determinada per la història d'exposició al bacil de la seva raça o grup (immunitat natural) i per les condicions personals (nutrició, estrès, fatiga, hàbits tòxics, edat, sexe), malalties (sida, tumors, insuficiència renal, diabetis, silicosis i altres pneumoconiosis, tos ferina, xarampió, etc.) i tractaments (glucocorticoides, radiacions, antitumorals, trasplantaments d'òrgans, hemodialisi, gastrectomia, etc.).

Figura 1. Infecció i malaltia tuberculosa

Probabilitat de desenvolupar la malaltia tuberculosa, influència del nombre de bacils infectats i importància de les defenses del pacient.



Font: J. Crofton, N. Horne, F. Miller: *Tuberculosis clinica*. Editors Uicter Talc. París, 1994.

L'edat és un factor molt important. En els primers cinc anys de vida, especialment en els dos primers, la susceptibilitat a la tuberculosi és molt alta; freqüentment la infecció va seguida de malaltia, que cursa amb formes clíniques molt greus. Durant el període escolar es presenta la major resistència a la tuberculosi. La pubertat porta un important increment de la susceptibilitat, que decreix i s'estabilitza en l'edat adulta, i que es torna a incrementar a partir dels 60-70 anys. *El sexe* també modifica la susceptibilitat respecte a la malaltia, que entre nosaltres és predominantment masculina (raó de masculinitat 3), tot i que en els primers anys de vida no hi ha diferències i fins i tot és superior el nombre de casos entre les dones, sobretot en l'adolescència i la joventut. A partir de la segona dècada de vida s'inicien les diferències a favor dels homes, que s'accentuen en el transcurs dels anys.

5. Patogènia

Si un individu no infectat s'exposa a una font d'infecció pot rebre bacils o no rebre'ls. Si els rep, es desenvoluparan en els alvèols. Aleshores es posa en marxa una resposta defensiva que pot prendre diferents vies:

- a) Destruir tots els bacils i impedir la infecció.
- b) Fagocitar els bacils, que poden sobreviure en l'interior dels macròfags i ser transportats als ganglis limfàtics mediastítics.
- c) Fagocitar els bacils, que en multiplicar-se a l'interior dels macròfags els acaben destruint.

A través dels mecanismes b) i c), els bacils, per via limfàtica, arriben a la sang venosa (*bacterièmia silenciosa*) i es disseminen per tot l'organisme (*sembres orgàniques silencioses de la tuberculosi primària*). Aquestes sembres arrelen en els òrgans amb abundant sistema reticuloendotelial i suficient pressió parcial d'oxigen. En la majoria dels individus, els bacils d'aquestes sembres resten durant molt de temps latents en l'interior d'estructures anatomopatològiques molt complexes i eficaces per aïllar-los (*fol·licles de Köester*), sense que progressin ni determinin malaltia. Aquesta situació només es demostra perquè l'individu s'ha convertit en reactor positiu a la prova de la tuberculina.

La reacció positiva a la prova de la tuberculina indica que l'individu ha estat infectat, és a dir que té o ha tingut bacils del complex tuberculosi vius en alguna part del seu organisme.

L'estat descrit produeix una immunitat important, encara que no absoluta, enfront de posteriors contactes amb els bacils. Quan la resposta immunitària de l'hoste enfront del bacil és insuficient sorgeix la malaltia tuberculosa, que es manifesta per la presència de símptomes i signes clínics, encara que només es pot confirmar amb el cultiu i la tipificació del *M. tuberculosis*. La malaltia es pot desenvolupar a continuació de la infecció, que dona lloc a la *tuberculosi primària*, que comprèn els casos de malaltia que es manifesten en els cinc anys següents a la infecció. No obstant això, és molt més freqüent i característic d'aquesta malaltia que alguns anys després, durant la resta de la vida, es manifesti la *tuberculosi postprimària, secundària* o *de tipus adult*.

Així, de manera molt esquemàtica, es pot dir que la infecció pel bacil tuberculós pot progressar. També pot restar latent, en lesions actives però

subclíniques, en equilibri amb el sistema immunitari de l'hoste, durant setmanes, mesos, anys o decennis. Aquest equilibri es pot trencar per declivi del sistema immunitari en qualsevol moment de la vida (es parla llavors de *tuberculosi secundària per reactivació endògena* dels bacils procedents de la primoinfecció). I també es pot alterar perquè l'individu continuï exposat a abundants i/o repetides sobreinfeccions bacil·lars, tot i que habitualment la immunitat aconseguida amb la primoinfecció sol ser suficient per impedir la implantació dels bacils d'infeccions posteriors (es tracta de la *tuberculosi secundària per superinfecció exògena*).

Atesa l'alta incidència d'infecció antiga no tractada en persones adultes, les quals tenen un risc baix de desenvolupar la malaltia (màxim d'1,5% anual), però que persisteix durant tota la seva vida, la tuberculosi secundària suposa un 90% de tots els casos existents. El risc de desenvolupar tuberculosi primària és molt alta en els anys següents a la primoinfecció. Quan el RAI d'una comunitat és elevat, és a dir, quan el nombre de malalts bacil·lífers és alt, la tuberculosi primària té lloc quasi exclusivament en nens, però quan el RAI descendeix aquesta forma clínica es presenta també en adolescents i adults joves.

La taula 8 exposa la llei de Rich, que condiciona la magnitud i les característiques de la lesió tuberculosa.

Taula 8. Llei de Rich

$$L = \frac{n \cdot V \cdot H}{Rn + Ra}$$

L: lesió

H: hipersensibilitat

n: nombre de gèrmens

Rn: resistència natural

V: virulència

Ra: resistència adquirida

Esquemàticament, pel que fa a la tuberculosi, la població es pot agrupar en diverses categories que obliguen a diferents actituds de control, seguiment i tractament, que s'exposen a la taula 9.

Taula 9. Classificació de la població en referència a la tuberculosi

Grup 0: no exposició a la tuberculosi, no evidència d'infecció.

Grup I: exposició a la tuberculosi sense evidència d'infecció (prova de la tuberculina negativa).

Grup II: infecció tuberculosa sense malaltia (prova de la tuberculina positiva sense símptomes clínics ni descobriments radiològics o bacteriològics compatibles amb la malaltia).

Grup III: malaltia tuberculosa. Es distingeix entre malalts antics, correctament o incorrectament tractats, i malalts actuals, en tractament o no.

Font: *American Thoracic Society* (modificada).

5.1. Immunologia

Pel fet que es tracta d'un patògen intracel·lular, la immunitat davant del *M. tuberculosis* és de tipus cel·lular, atès que hi estan involucrats els fagòcits mononuclears (monòcits, macròfags), els limfòcits i en menor grau els granulòcits i les cèl·lules assassines (*natural killer*). Darrere la infecció micobacteriana, el bacil és fagocitat per les cèl·lules mononuclears (monòcits sanguinis i macròfags alveolars). El macròfag alveolar és a la vegada una cèl·lula hoste (immunitat natural) i l'encarregat de processar i presentar els antígens micobacterians als limfòcits T (immunitat adquirida). Perquè s'activi el limfòcit T₀ (precursor), el macròfag alveolar haurà de:

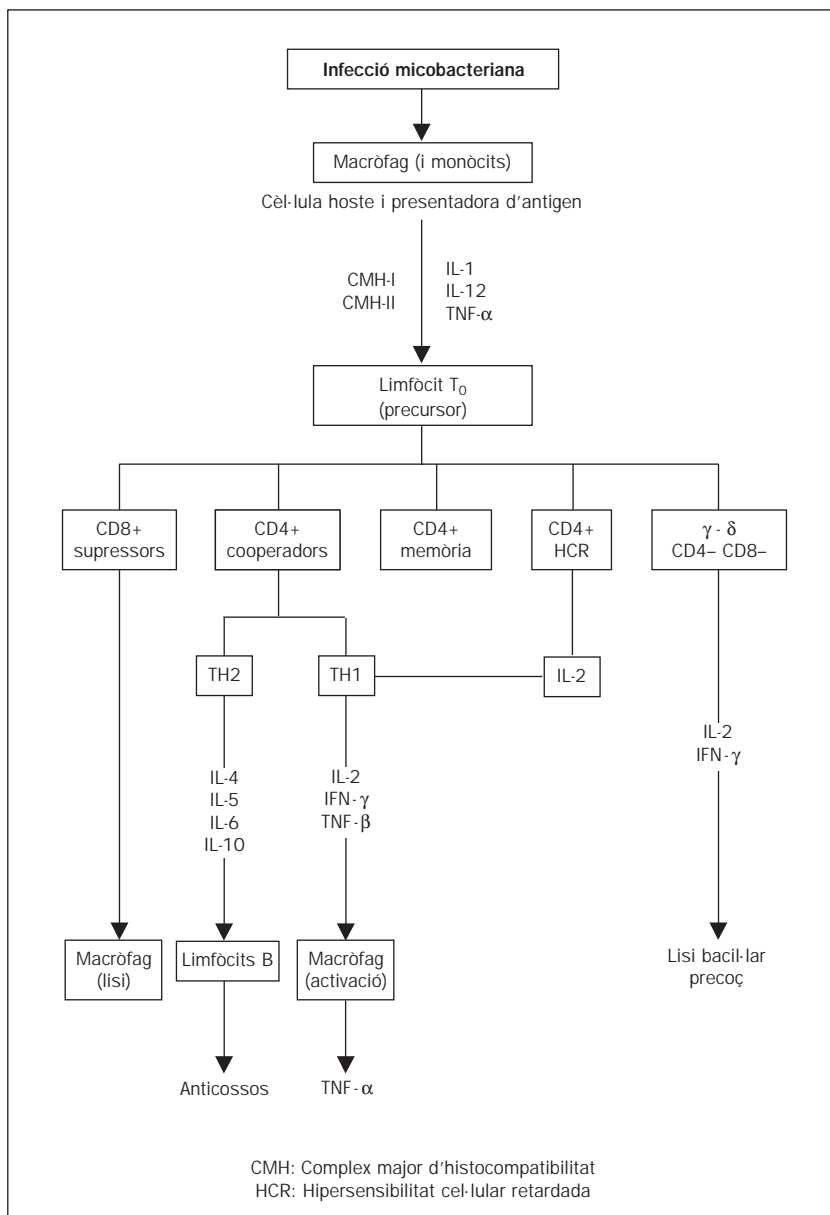
1. Processar els antígens micobacterians en el fagolisosoma i transportar-los a la superfície. Els antígens, per ser reconeguts, s'han d'unir a les molècules del complex major d'histocompatibilitat (CMH): els que s'uneixen als de la classe I indueixen a la proliferació dels limfòcits TCD8+ (supressors) i els que s'uneixen a les molècules del CMH-classe II induiran predominantment al desenvolupament dels limfòcits TCD4+ (cooperadors).
2. Secretar substàncies (interleucines) que proporcionen senyals a les cèl·lules T per activar-les i fer-les proliferar. Les més importants són les interleucines-1 (IL-1), la IL-12, el factor de necrosi tumoral- α (TNF- α) i l'interferó- α (IFN- α).

Les cèl·lules T reconeixen l'antigen a través d'un receptor que tenen a la seva superfície (cadena $\alpha\beta$ i cadenes $\gamma\delta$). La majoria dels limfòcits T $\alpha\beta$ porten determinants CD4+ i CD8+. Per això, en la proliferació apareixen els següents clons de limfòcits T:

- Limfòcits TCD4+ cooperadors (limfòcits T_H, *helper*) amb dos tipus de resposta:
 - a) Resposta TH2: els limfòcits TH2 secreten IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 i IL-13, que estimularan els limfòcits B per induir la producció d'anticossos.
 - b) Resposta TH1: els limfòcits TH1 produeixen IL-2, IFN- γ i TNF- β . L'IFN- γ secretat produeix l'activació dels macròfags infectats per destruir els bacils que es troben en el seu interior.
 Que la resposta sigui predominantment TH1 o TH2 depèn de:
 - el tipus i la dosi d'antigen,
 - la citoquina que activa el limfòcit precursor (L₀). Així, la IL-1 afavoreix el desenvolupament de la TH2 i la IL-12 afavoreix la TH1,
- Limfòcits TCD4+ de memòria (vida llarga, circulants),
- Limfòcits TDTH o d'hipersensibilitat cel·lular retardada (HCR), que són un subpoblació CD4 +,
- Limfòcits TCD8 + supressors o citolítics, que destrueixen els macròfags que no s'han activat i que per tant són incapaços de destruir els bacils que contenen,
- Cèl·lules $\gamma\delta$ CD4-/CD8-, que són uns limfòcits que apareixen precoçment darrera de la infecció.

La infecció per *M. tuberculosis* provoca la secreció de grans quantitats d'IFN- γ i baixes concentracions d'IL-4 i IL-5. L'IFN- γ amb combinació amb el TNF- β augmenta l'activitat dels macròfags, els quals alliberen grans quantitats de TNF- α que és la responsable de la necrosi en el centre dels granulomes (caseificació), de certs símptomes de la malaltia (febre i pèrdua de pes) i de les reaccions amb vesiculació i necrosi a la prova cutània de la tuberculina.

Figura 2. Esquema de la reacció immunitària davant la tuberculosi



6. Clínica

No hi ha una forma clínica específica de tuberculosi infantil. El nen pot patir totes les formes anatomicoclíniques i totes les localitzacions orgàniques de la malaltia. Ara bé, la localització més freqüent, al voltant del 85% dels casos, és la pulmonar, ja que el contagi es produeix habitualment per via aèria i en la infància la malaltia sol ser conseqüència del primer contacte amb el bacil. Per tant, és habitual que les formes primàries siguin les més comunes.

La clínica de la tuberculosi és un reflex del mecanisme patogènic exposat. Cal distingir dos conceptes:

- a) La *infecció tuberculosa*, també anomenada *primoinfecció subclínica* o *latent* o *viratge tuberculínic*. Es caracteritza per l'absència de símptomes i signes clínics, radiologia i bacteriologia propis de la malaltia. L'individu només presenta la prova de tuberculina positiva.
- b) *Malaltia tuberculosa*: si la primoinfecció tuberculosa no és controlada per l'organisme es presenta la *tuberculosi primària*, caracteritzada per l'existència d'alguna o diverses manifestacions clíniques, radiològiques, bacteriològiques, anatomopatològiques, humerals i immunològiques.

La simptomatologia de la tuberculosi és polimorfa i inespecífica. Tradicionalment s'ha considerat la tuberculosi com la "gran simuladora". A Catalunya el 60% dels casos notificats presenten simptomatologia en el moment del diagnòstic; n'hi ha alguns que mostren símptomes inicialment no valorats, que es perceben quan desapareixen per efectes del tractament.

Es poden considerar dos grups de símptomes i signes de la tuberculosi: uns de propis de la malaltia i uns altres que depenen de l'òrgan afectat.

6.1. Signes i símptomes que poden acompanyar la tuberculosi pulmonar

S'han descrit els símptomes i signes clínics següents, que poden aparèixer conjuntament, associats en diverses formes o independentment:

- a) *Síndrome d'impregnació bacil·lar*: irritabilitat, canvis de caràcter, astènia, anorèxia, caiguda o aplanament de la corba de pes, dolors articulars, palidesa per anèmia tòxica o carencial, sudoració nocturna, etc.
- b) *Síndrome febril*: és més freqüent la febrícula inconstant. També s'ha assenyalat la febre alta o moderada, contínua, discontinua, intermitent, de predomini vespertí i també matutí. Freqüentment la febre es confon amb una infecció aguda de les vies respiratòries altes.

Sempre cal tenir en compte la tuberculosi en el diagnòstic diferencial d'una síndrome febril.

- c) *Síndrome respiratòria*: depèn del tipus i l'extensió de les lesions. Es presenten:
- **Tos**, poc freqüent, atribuïda a la compressió de les adenopaties sobre els bronquis o sobre els nervis recurrent (tos bitonal) o pneumogàstric (tos quintosa). Els complexos primaris molt grans poden cursar tos permanent i irritativa. L'afecció pleural produeix tos seca amb dolor toràcic.
 - **Estridor**, freqüent en les formes extenses del lactant.
 - **Síndrome asmàtic** per compressió o afectació de grans bronquis, pot causar sibilació localitzada, dispnea important i signes d'emfise-ma obstructiu.
 - **Dolor toràcic** si hi ha afectació pleural i, de vegades, en les grans adenopaties.
 - **Expectoració**, molt rara en la tuberculosi primària, apareix temporalment per la fistulització d'un gangli caseós en un bronqui. Si està en relació amb la ingesta d'aliments, suggereix una fístula adenobronquiesofàgica.
 - **Hemoptisi** excepcional en la forma primària, apareix en les destruccions de parènquima extenses.
- d) *Síndrome d'hipersensibilitat* a les tuberculoproteïnes. Encara que amb discrepàncies, s'admeten com a tal:
- **Eritema nodós**: habitualment és una manifestació precoç de la resposta immunitària a la primoinfecció. Es tracta de nòduls dermoepidèrmics ubicats en les zones d'extensió dels membres, sobretot a les crestes de les tíbies, amb freqüència bilaterals, dolorosos a la pressió i de vegades també espontàniament. Tenen l'aparença i evolucionen com els hematomes postcontusionals, d'aquí que s'anomeni també eritema contusifor-me. De vegades van acompanyats de síndrome febril i poliartràlgies i/o artritis. És més freqüent en nens grans i entre el sexe femení. No és una manifestació exclusiva de la tuberculosi primària. En l'actualitat la tuberculosi ha perdut protagonisme en l'etiologia d'aquest quadre.
 - **Queratoconjuntivitis flictenular**: també és una manifestació d'hipersensibilitat d'etiologia variada, que en l'actualitat és poc freqüent. En la conjuntiva o en la còrnia apareixen flictenes, úniques o múltiples, de color grogós, voltades d'una zona congestiva, que es poden ulcerar. Produeixen fotofòbia intensa, llagimeig continu i blefarospasmes, però no són doloroses.

6.2. Formes clíniques de la tuberculosi infantil

a) *Primoinfecció subclínica*: acostuma a ser asimptomàtica, com a màxim presenta un quadre inespecífic similar a una virosi de vies respiratòries altes. El seu diagnòstic es basa en l'existència d'una prova de tuberculina positiva i una radiografia de tòrax normal.

b) *Tuberculosi pleuropulmonar primària activa*: pot ser asimptomàtica o pot cursar símptomes inespecífics: febrícula, palidesa, astènia, anorèxia i pèrdua de les ganes de jugar, detenció o declivi de la corba del pes, eritema nodós. De vegades la febre és alta i persistent.

La afectació pleural apareix en el 8-12% dels individus infectats recentment, però també apareix en les formes pulmonars postprimàries. És rara en menors de 5 anys. Es manifesta inicialment per símptomes generals acompanyats de dolor toràcic, de vegades d'instauració paulatina, i tos seca, i seguidament per la semiologia del vessament pleural.

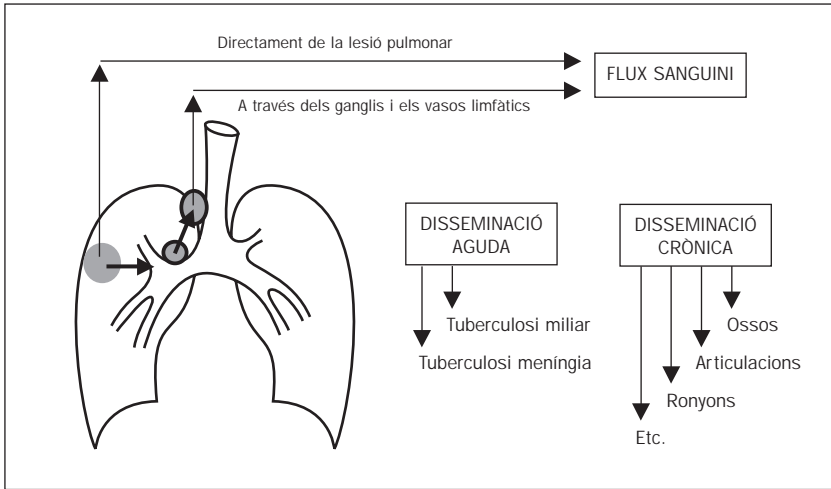
d) *Tuberculosi postprimària o de tipus adult*: aproximadament un 4% dels nens desenvolupen aquestes formes després d'alguns anys d'haver-se infectat, freqüentment durant l'adolescència. En la pubertat aquesta forma clínica es presenta amb més freqüència i gravetat; també en aquesta edat és més freqüent després de la infecció primària. Cursen els signes habituals de la tuberculosi de tipus adult: febre moderada i vespertina, astènia, anorèxia, pèrdua de pes, toracoàlgies i tos inicialment seca, que es fa productiva, de vegades amb esput hemoptoic.

e) *Disseminacions limfohematogèniques precoces*: la tuberculosi miliar i la meningitis tuberculosa són dues formes especialment greus. Es presenten a partir de la bacterièmia inicial en alguns dels nens que s'infecten durant els primers anys de la vida. També es poden presentar en altres edats i per altres mecanismes patogènics, tal com s'exposa en l'esquema de la figura 3.

La tuberculosi miliar pot aparèixer precoçment, abans que es positiu la reacció a la tuberculina i es manifesta com una malaltia sistèmica, amb febre alta, estupor, símptomes digestius (nàusees, vòmits, o diarrees), els símptomes respiratoris, no sempre presents, són dispnea, cianosi o destret respiratori. Si hi ha sembres bacil·lars en altres òrgans es poden trobar signes o símptomes referits als afectats: síndrome meningoencefàlica, hepatoesplenomegàlia, pleuritis, pericarditis, etc.

La meningitis tuberculosa s'inicia amb febre irregular, alteracions del comportament i de l'humor, trastorns del son (vigília nocturna intermitent i endormiscament diürn) que duren aproximadament una setmana, i els signes majors: cefalees, vòmits i febre alta, que aviat s'acompanyen de signes neurològics: estrabisme, ptosi palpebral i/o convulsions.

Figura 3. Mecanismes patògens de les disseminacions limfohematogèniques



La disseminació sanguínia del bacil tuberculós pot ocórrer:

- directament cap al flux sanguini des de la lesió pulmonar, o
 - des de la lesió pulmonar a través dels limfàtics cap als ganglis limfàtics, i, llavors, des dels ganglis limfàtics a través dels vasos limfàtics, que eventualment es poden buidar cap al flux sanguini.
- La disseminació aguda de nombrosos BK pot provocar una tuberculosi miliar o una meningitis tuberculosa, de vegades fatals. La disseminació crònica de pocs BK pot provocar més tard una malaltia òssia, articular, renal, etc.

L'evolució natural és l'afectació progressiva de la consciència fins al coma i l'*exitus* molt freqüent o la curació amb seqüeles greus i irreversibles.

- Tuberculosi extrapulmonar*: els bacils tuberculosos, en la bacterièmia inicial, o en les disseminacions limfohematogèniques de les lesions primàries o postprimàries, o bé per progressió local des d'una lesió, poden arrelar i lesionar qualsevol òrgan del cos humà. En el nen les formes extrarespiratòries més freqüents són les limfàtiques, les osteoarticulars, les seroses i les genitourinàries, a més de la meningia.

- Tuberculosi dels ganglis limfàtics*: afecta preferentment els ganglis cervicals i supraclaviculars, que s'endureixen, no estan adherits, i no mostren signes d'inflamació aguda. Evolucionen reblanint-se i adherint-se a la pell i plans profunds, i es poden fistulitzar a l'exterior. La curació espontània sol deixar unes cicatrius retràctils antiestètiques. En els menors de 5 anys, a mesura que descendeix l'etiologia deguda al *M. tuberculosis complex* s'incrementa la causada per micobacteris am-

bientals també denominats atípics o oportunistes, com *M. aviumintracelulare* o *M. scrofulaceum*, que són poc sensibles als fàrmacs habituals. Per això cal practicar l'estudi anatomopatològic conjuntament amb el bacteriològic de la peça biopsiada o extirpada, i també cal aconseguir la identificació del germen i, si és necessari, el corresponent antibiograma.

- *Tuberculosi osteoarticular*: cursa febre i símptomes de osteïtis o artritis, generalment monoartritis. És comú que, a més d'impotència funcional, hi hagi dolor que cedeix fent repòs. Les localitzacions més freqüents són a la columna vertebral (mal de Pott), que afecta les vèrtebres i els discs intervertebrals, al maluc i als ossos de les mans (espinà ventosa).
- *Tuberculosi de les seroses*: la pericarditis és rara, s'acompanya de grans lesions pulmonars i alta letalitat. La peritonitis és molt poc freqüent, es caracteritza per ascites amb febre. La pleuritis ja ha estat esmentada.
- *Tuberculosi genitourinària*: infreqüent en l'edat pediàtrica, ja que es sol manifestar molts anys (15 i més) després de la primoinfecció.

6.3. Història natural de la tuberculosi infantil

Des de fa molt de temps s'ha establert la cronopatologia de la tuberculosi, l'esquema de la qual és el que es representa a les figures 4 i 5.

Figura 4. Cronopatologia de la tuberculosi

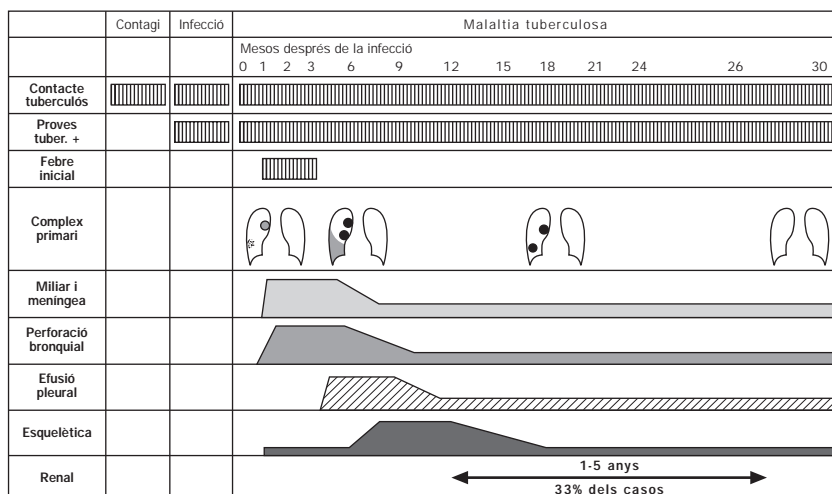
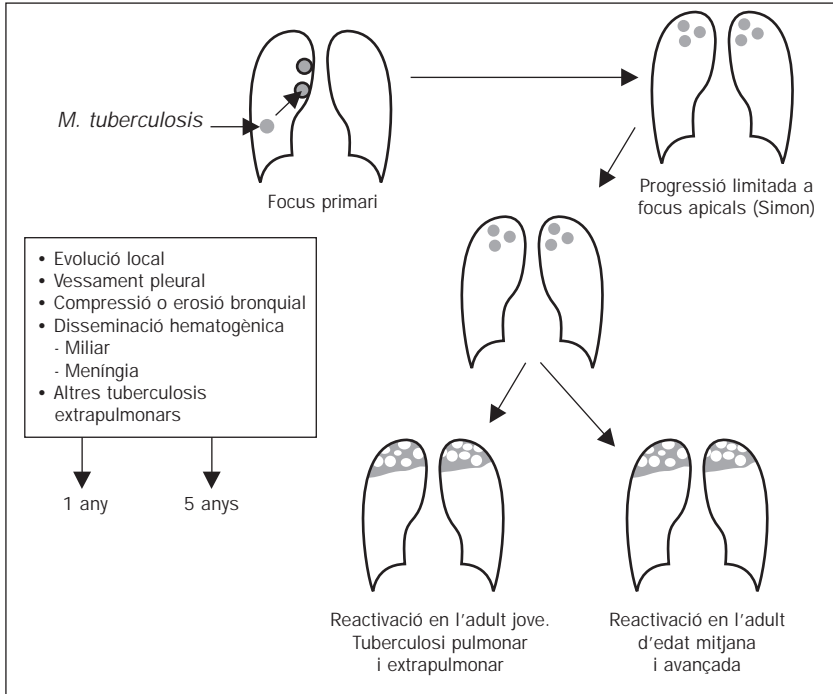


Figura 5. Història natural de la tuberculosi



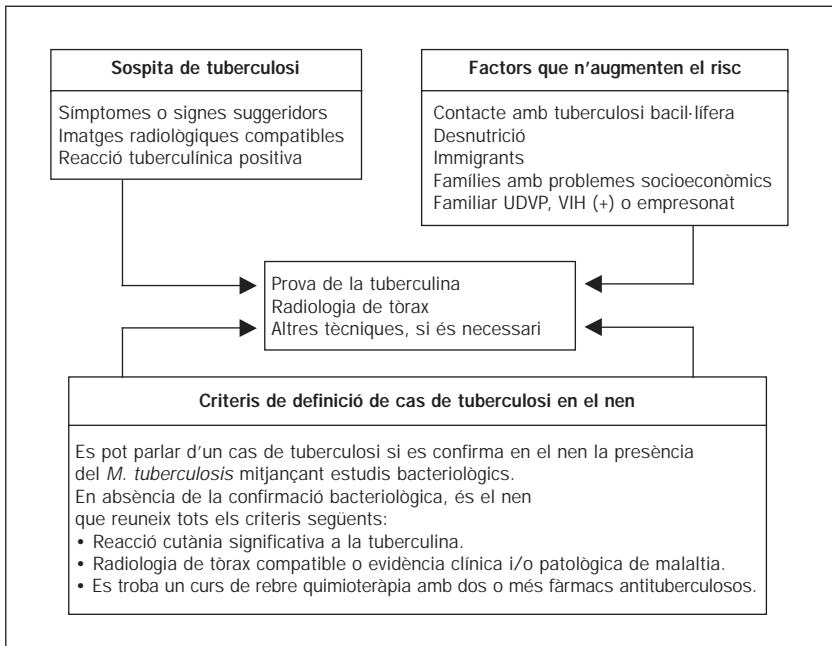
7. Diagnòstic

El diagnòstic de certesa de la tuberculosi requereix la identificació del *M. tuberculosis*. També són criteris diagnòstics els següents:

- Lesions radiològiques pulmonars o d'altres òrgans, suggeridores de la tuberculosi, i bacil·loscòpia positiva.
- Existència de granulomes en l'examen histològic, en especial si són caseïficans i amb tinció de Ziehl-Neelsen o similar positiva.
- ADA elevada en líquids pleural, pericàrdic, cefaloraquidi, articular o peritoneal, en pacients amb reacció positiva a la tuberculina.

A partir de la definició de cas de tuberculosi pediàtrica, l'algoritme de la figura 6 exposa els criteris de sospita diagnòstica i el procediment clínic que cal seguir.

Figura 6. Algoritme diagnòstic de la tuberculosi en el nen



En el **diagnòstic de la tuberculosi infantil** s'ha de tenir present que:

- a) **Les dades epidemiològiques** tenen gran valor orientatiu. Cal investigar l'antecedent de:
- Contacte amb un cas de tuberculosi bacil·lífera.
 - Augment de la infecció o malaltia tuberculosa en els nens del seu entorn.
- b) La **clínica** no té especificitat, i el seu valor diagnòstic és escàs, tot i que alguns dels símptomes, com l'eritema nodós i la febre prolongada, poden orientar el diagnòstic si coincideixen amb antecedents epidemiològics.

7.1. Diagnòstic per la imatge

La radiologia és un mètode de diagnòstic de la tuberculosi molt sensible i poc específic.

Cap imatge radiològica és patognomònica de tuberculosi.

La tuberculosi pulmonar amb radiologia normal és rara, excepte en la sida.

El diagnòstic radiològic de tuberculosi necessita experiència i prudència.

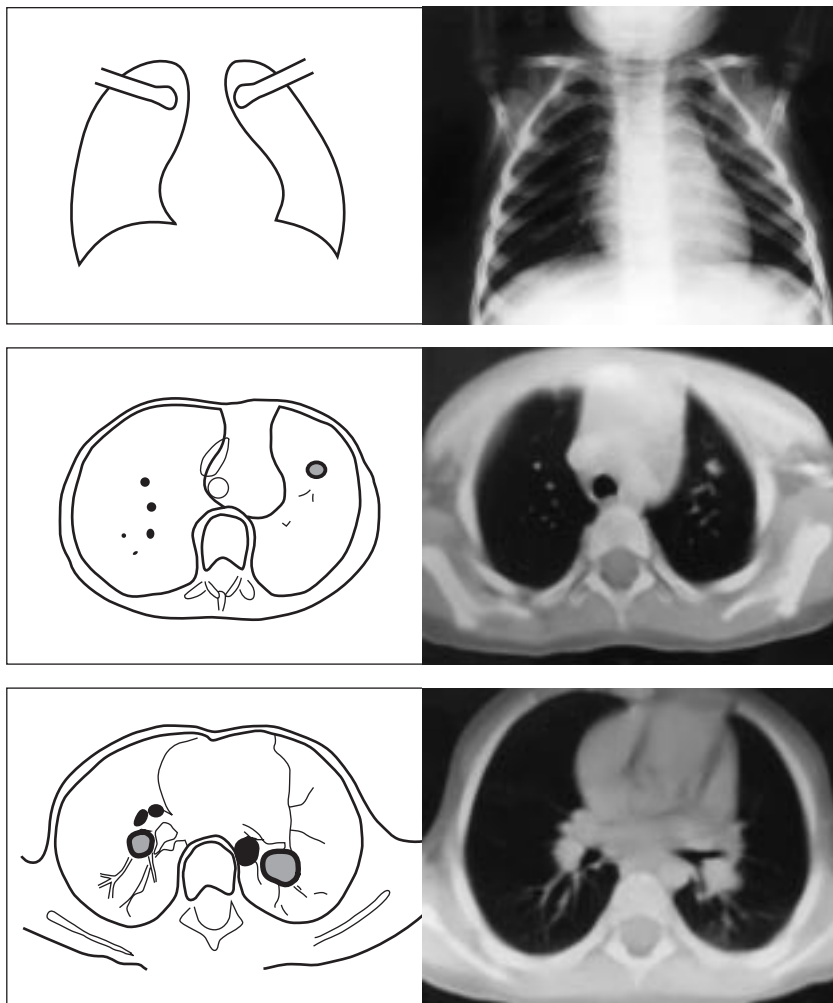
Tècniques recomanades

Quasi sempre és suficient amb la radiografia simple de tòrax antero-posterior i lateral. Ocasionalment cal que es faci en posicions o amb tècniques especials.

La tomografia axial computada (TAC) és útil per visualitzar imatges amagades darrere d'estructures, cosa que succeeix freqüentment al mediastí, i per a l'estudi dels nens menors de 5 anys d'alt risc, amb prova de tuberculina positiva (sense antecedent de vacunació) i sense lesions apreciables a la radiografia convencional del tòrax.

Per exposar la radiologia de la tuberculosi pulmonar infantil, encara que sigui esquemàticament, és necessari recordar el drenatge limfàtic dels lòbuls pulmonars que s'exposa a la figura 8, així com també la projecció antero-posterior i lateral dels esmentats lòbuls que es representa esquemàticament a la figura 9.

Figura 7. Utilitat del TAC en el diagnòstic de la tuberculosi primària pulmonar



Nens de 18 mesos, antecedens de contagi i Mantoux de 19 mm amb vesiculació. Radiografia de tòrax normal. TAC amb infiltració i adenopatia hilar que comprimeix el bronqui principal esquerre.

Figura 8. Drenatge limfàtic dels pulmons

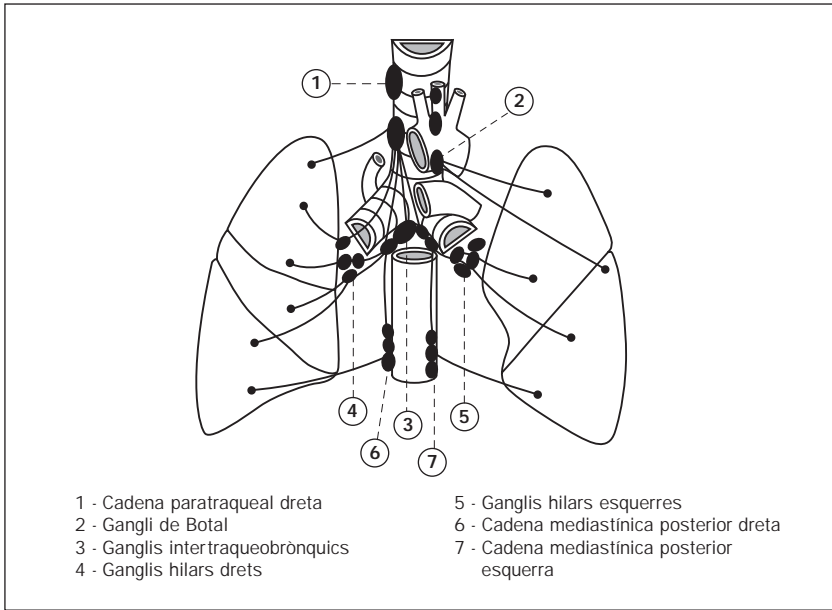
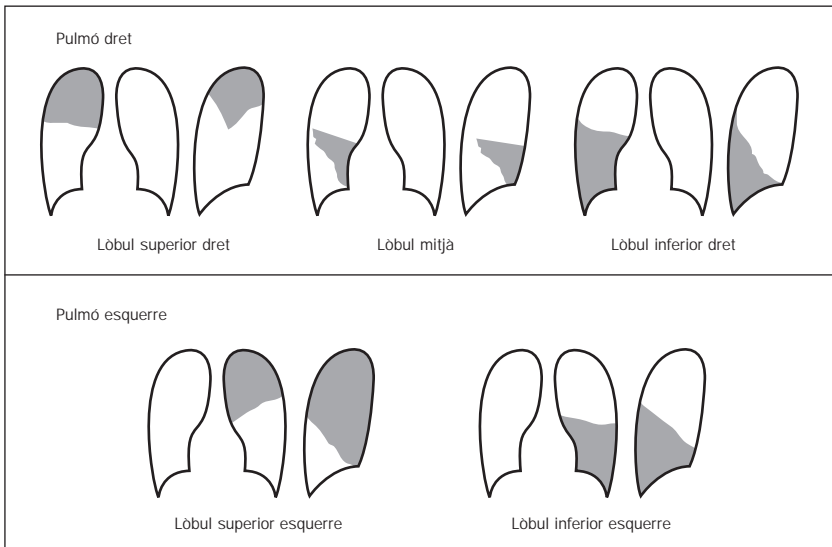


Figura 9. Esquema de la projecció radiològica dels lòbuls pulmonars



La primoinfecció pulmonar, quan té transcendència radiològica, es manifesta per tres components que rarament s'observen conjuntament: el *complex primari de Ranke*, constituït pel *nòdul*, (*infiltrat*, *xancre de Ghon* o *focus primari pulmonar*), la *limfangitis* i l'*adenopatia* en l'hil o mediastí, que constitueixen la imatge radiològica *bipolar*.

Té gran interès conèixer-la:

7.1.1. Evolució clinicoradiològica dels components del complex primari

a) Focus d'inoculació o xancre d'inoculació

També conegut com *node de Küss* o *xancre de Ghon*.

La penetració del *M. tuberculosis* en l'interior de l'alvèol va produir una pneumonitis inespecífica. L'alvèol s'omple d'exudat i apareixen paulatinament les cèl·lules habituals, de descamació de l'alvèol, leucòcits, glòbuls vermells, monòcits, histiòcits i macròfags. El predomini de macròfags constitueix l'alveolitis macròfàgica. Els macròfags fagociten part dels *M. tuberculosis* que són destruïts, una part s'escapen d'aquesta destrucció i deixen en llibertat els seus lípids de superfície, que actuen com a cossos estranys i produeixen la transformació dels mononuclears en cèl·lules epitelioïdes i cèl·lules gegants multinuclears de Langhans, de manera que es posa en marxa l'al·lèrgia tuberculínica. L'arribada d'aquests focus de major nombre de leucòcits condicionarà la formació de petits nòduls o abscessos necròtics.

En finalitzar el període d'inoculació, quan apareix l'al·lèrgia tuberculínica, es produeix una reacció perifocal que envolta ambdós pols de la infecció. Aquesta reacció ha rebut diversos noms: infiltració primària de Redeker, reacció perifocal de Schmink, pneumònia perifocal d'Orth, inflamació de Ranke, etc.

El xancre pot presentar diverses formes d'evolució: a) reabsorció total i *restitutio ad integrum*, que constitueix una evolució favorable; b) esclerosi; c) calcificació, que té lloc al voltant dels 2 mesos però que no s'evidencia radiològicament fins als 6 mesos; d) evolució progressiva amb diverses manifestacions; e) regressió amb alteracions en les cicatrius i compromís bronquial (atelectasi, hiperclaredat per emfisema valvular, bronquièctasi, etc.).

De forma primària, encara que s'observa rarament, el focus d'inoculació es pot establir en un bronqui i constituir el *granuloma d'inoculació bronquial*, en aquests casos les manifestacions clíniques corresponen a un quadre de tipus valvular, i presenten com a complicació més freqüent la disseminació broncògena fina, limitada a la zona del bronqui afectat. La seva curació pot condicionar l'aparició de lesions del tipus bronquièctasi.

Si el component pulmonar no segueix el curs benigne que hem descrit i, al contrari, progressa localment i es caseifica, es constitueix la *tuberculosis pulmonar primària progressiva*, que pot evolucionar:

- 1) Constituint la *pneumònia caseosa*.
- 2) Buidant el casí en un bronqui i formant una zona cavitària que constitueix una *caverna primària*.
- 3) Disseminant el casí pels bronquis, *sembla broncogènica*.
- 4) Pas de micobacteris a la sang. *Disseminació limfohematogènica*. Podrà ser disseminació múltiple, de focus fins (*tuberculosi miliar* o *granúlia*).
- 5) Afectació pleural per contigüitat o per sembra hematogènica (*pleuritis* o *pleuresia primària*).

1) *Pneumònia i broncopneumònia caseosa*

Generalment afecta un lòbul. El seu quadre és greu i en destaquen dues síndromes: a) la septicotòxica, amb greu afectació de l'estat general, temperatura elevada, anorèxia i desnutrició, etc.; excepcionalment el quadre passa desapercebut. b) la respiratòria, la componen la dificultat respiratòria, tiratge, dispnea, etc.

L'exploració radiològica només demostra una opacitat densa difusa mal delimitada o limitada per les condicions anatòmiques del lòbul, si afecta tota aquesta regió pulmonar.

Pot presentar abundants focus d'aquestes característiques, que generalment tenen dimensions menors i constitueixen la broncopneumònia caseosa. Són produïts per disseminació broncogènica a partir de la mateixa pneumònia caseosa o del component adenopàtic.

L'evolució espontània és fatal, i és excepcional la regressió, la reabsorció o la calcificació. Amb el tractament el pronòstic és bo.

2) *Tuberculosi cavitària primària*

És una complicació de la forma anterior del xancre d'inoculació. S'hi poden observar caverne úniques o múltiples de dimensions variables (localització en els camps pulmonars mitjans o en els lòbuls inferiors). La seva simptomatologia és variable i poques vegades es descobreix en l'inici de la malaltia. El diagnòstic és radiològic.

3) *Sembra broncogènica*

Es produeix per obertura de la lesió pulmonar en un bronqui. Pot afectar un pulmó o bé tots dos. Els nòduls que componen la sembra-disseminació són menors que quan la disseminació bronquial es produeix des de l'obertura de l'adenopatia en un bronqui. L'extensió i la localització de la sembra és complexa i variable, difícil de precisar.

4) *Disseminació limfohematogènica*

Correspon al pas del *M. tuberculosis* a la sang, i té lloc en el període que el complex primari és actiu. L'època de més perill correspon al pri-

mer any de malaltia i sobretot els tres primers mesos. Podrà constituir una disseminació múltiple, de focus fins (*tuberculosi miliar* o *granúlia*). Té una distribució variada, que afecta principalment el pulmó, la melsa i els ganglis limfàtics. La localització també és difícil d'establir ja que no tots els bacils disseminats pel seu pas a la sang arriben a constituir fol·licles tuberculosos.

La radiografia mostra la imatge miliar característica d'aquests processos, disseminada per ambdós camps pulmonars principalment localitzats en els camps superiors, les dimensions poden ser diverses segons l'estat evolutiu.

En circumstàncies especials poden evolucionar cap a la formació de caveres hematògenes.

5) *Pleuresia*

Correspon a la inflamació de les membranes pleurals amb producció d'èxsudat serofibrinós que es dona com a reacció a un procés tuberculós de veïnat (focus d'inoculació o ganglionar), encara que en ocasions poden ser conseqüència de la disseminació hematogènica o de la invasió bacteriana de l'espai pleural.

b) *Adenopatia*

És constant en la tuberculosi primària. Apareix des del principi i és absent en la reinfecció tuberculosa. Inicialment queden afectats els ganglis satèl·lits al xancre d'inoculació i posteriorment es disseminen pels ganglis veïns. En aquests ganglis regionals es produeixen les mateixes lesions que s'han descrit en el focus parenquimàtic encara que la seva curació és més lenta i causa de la majoria de les complicacions que presenta el complex primari.

Si l'adenopatia no segueix un curs benigne similar al descrit en el focus d'inoculació, amb regressió sense seqüela, fibrosi i calcificació (imatge de mòrula), es poden condicionar tres processos:

- 1) Reacció i *infiltrat periaadenopàtic* que pot produir fenòmens de compressió.
- 2) *Perforació* en òrgans veïns (bronquis, esòfag, pleura mediastínica, pericardi, etc.), de manera que es veu una imatge cavitària en el gangli, signe de NÜSELL.
- 3) *Disseminació limfohematogènica*. Podrà ser disseminació múltiple de focus fins (tuberculosi miliar o granúlia).

1) *Infiltrat periaadenopàtic*

La compressió pot afectar estructures de l'arbre bronquial o de l'aparell digestiu, segons l'adenopatia afectada. En les paratraqueals i bron-

quals, la compressió causarà trastorns de la ventilació, que seran de dos tipus: a) valvular, amb la consegüent hiperinsuflació pulmonar; b) compressió, que originarà l'atelectasi de la regió compromesa. Ambdues circumstàncies actualment tenen una evolució favorable.

Dins dels quadres secundaris a la compressió de l'adenopatia cal esmentar com a recordatori l'alteració del plexe nerviós bronquial, que produeix un broncoespasme que s'acompanya d'imatge d'atelectasi transitòria. En ocasions s'ha descrit la parèsia diafragmàtica (Síndrome adenofrènica).

2) Perforació de les adenopaties

- En l'arbre bronquial. L'obertura del gangli en l'interior de l'arbre bronquial per perforació que produeix la disseminació broncogènica corresponent. El casí, per un sistema d'aspirat, s'extén per l'espai aeri i pot afectar ambdós camps pulmonars produint un quadre de broncopneumònia caseosa o tuberculosa. La major quantitat de casí vessat en els bronquis fa que la disseminació produeixi focus més grans que els observats en la disseminació bronquial procedent del focus d'inoculació.

La perforació pot establir una fistula gangliobronquial.

- En l'aparell digestiu. La patologia de l'aparell digestiu constitueix la síndrome adenoèsòfàgica; per una part la compressió de l'èsòfag per l'adenopatia, sobretot els ganglis intertraquiobronquials, poden produir les deformitats esofàgiques que condicionen trastorns de la deglució i en altres ocasions, tot i que actualment és molt rara aquesta eventualitat, es pot perforar l'èsòfag produint una fistula adenoèsòfàgica.

3) Disseminació linfohematogènica

És similar a la descrita en les complicacions del focus d'inoculació, si bé el quadre és molt més greu i la disseminació més generalitzada en tot l'organisme.

c) Component limfàtic del complex primari

El component limfàtic passa desapercebut en la majoria de les ocasions. Generalment no dona manifestacions ni complicacions.

d) Repercussions de les adenopaties en els bronquis

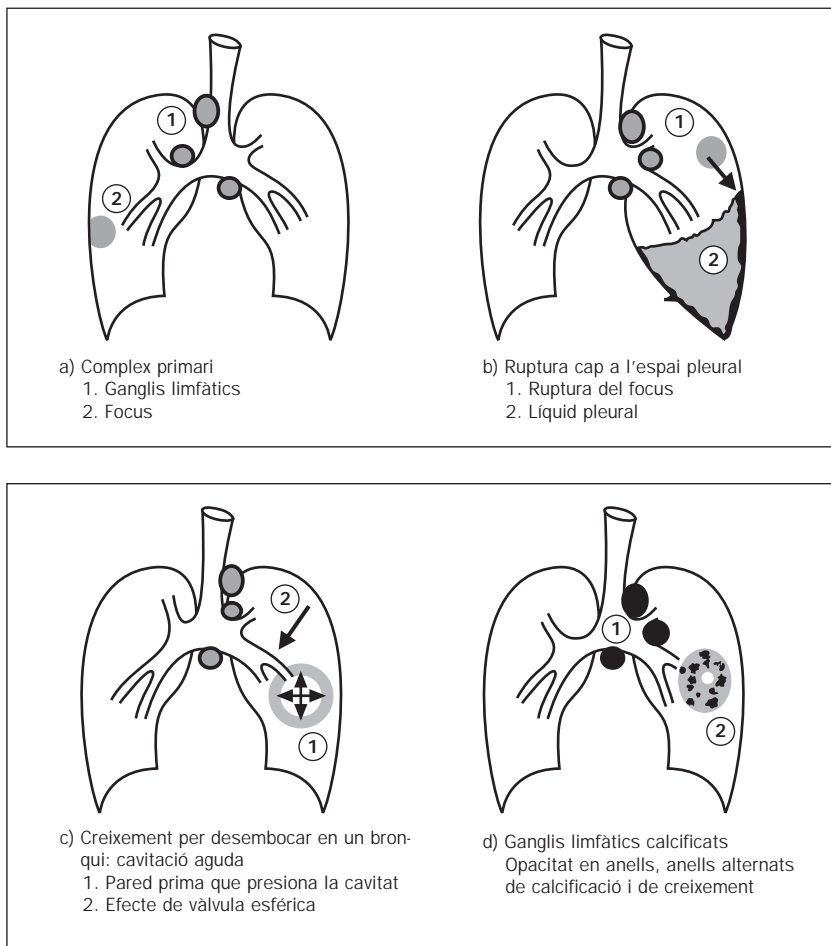
Tot i que algunes de les situacions que s'esmenten a continuació ja han estat mencionades, és oportú exposar-les un altre cop correlacionades. Habitualment els ganglis augmenten de dimensions i de vegades s'estoven, la qual cosa pot repercutir sobre els bronquis pròxims mitjançant diversos mecanismes:

- Per compressió, estrenyent les vies aèries. Si això impedeix l'entrada d'aire causarà col·lapse del pulmó subjacent. Si l'aire pot entrar però té dificultats per ser expirat, conduirà a un emfisema valvular obstructiu localitzat. Ambdues situacions acostumen a ser reversibles (*epituberculosi*)
- Per afectació de la paret bronquial per contigüitat, que pot originar una fístula gangliobronquial a través de la qual el contingut de l'interior del gangli es buida en el bronqui. Si el contingut és fluid la inspiració ajuda a dispersar aquest material amb bacils pel pulmó i produeix una broncopneumònia o pneumònia caseosa o tuberculosa ja comentada. Aquest mecanisme és més freqüent en nens petits, malnodrits o immunodeprimits. En nens amb un estat immunitari més bo, únicament es produeix un extens exsudat de líquid i cèl·lules cap a la zona del pulmó corresponent que es tradueix en extenses imatges radiològiques que desapareixen espontàniament (*epituberculosi*). Quan el contingut és dens s'adhereix a la paret dels bronquis i també causa un emfisema obstructiu.
- Per alteració del plexe nerviós bronquial a causa de les modificacions fisicoquímiques de la zona inflamatòria pròxima, que produiria un broncospasme reflex localitzat que es pot acompanyar també d'imatge d'atelectasi transitòria pròpia de l'*epituberculosi*.

Qualsevol d'aquestes modificacions bronquials pot conduir a lesions irreversibles i cicatricials, que provoquen la formació de bronquièctasi o a la coneguda síndrome del lòbul mitjà.

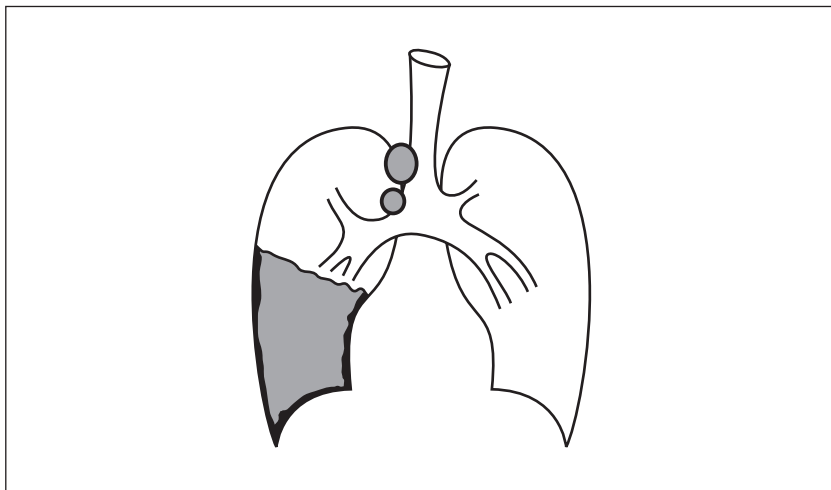
En les figures 10 a 20 s'exposen esquemes patogènics d'algunes de les lesions radiològiques descrites de la tuberculosi pulmonar.

Figura 10. El complex primari i la seva evolució



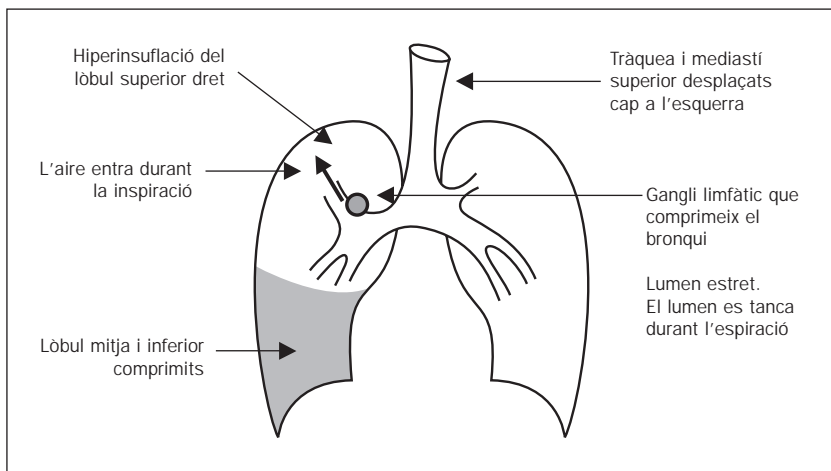
- a) Complex primari en el pulmó dret. L'infiltrat sovint és poc evident. L'hil i els ganglis limfàtics paratraqueals augmenten de mida.
- b) Vessament pleural produït per la ruptura del nòdul pulmonar primari.
- c) Caverna primària: cavitat de parets fines que resulta de la ruptura de la lesió pulmonar primària cap al bronqui. Sovint s'acompanya de la denominada disseminació broncogènica de casi i bacils.
- d) Guarició del complex primari: la calcificació dels ganglis del mediàstí origina la imatge de mòrula. La infiltració primària pot causar el tuberculoma: imatge de moneda amb anelles alternants de calcificació i creixement.

Figura 11. Mecanisme patogènic de l'epituberculosi



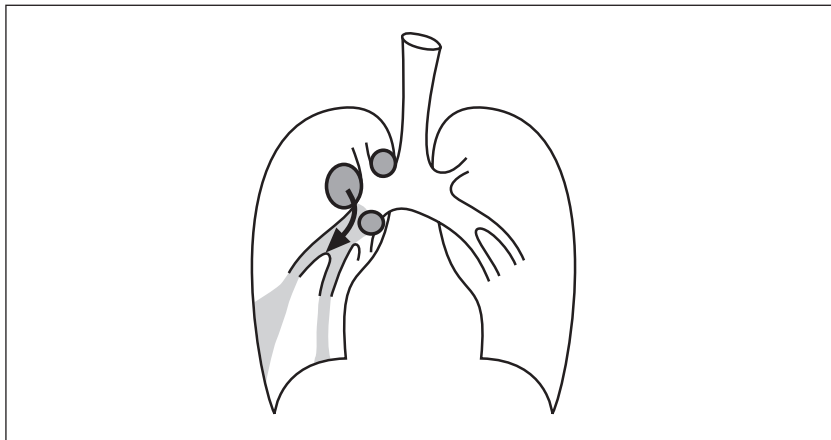
Complicacions causades pels ganglis limfàtics tuberculosos del complex primari (epituberculosi): buidament dels ganglis limfàtics tuberculosos en els bronquis i inhalació del seu contingut. Això ha provocat un exsudat extens (secreció de líquid) en el lòbul inferior dret. El nen pot semblar menys malalt del que poden suggerir les imatges radiològiques. Les opacitats poden desaparèixer lentament però completament en poc temps. Si ens basem exclusivament en la radiologia no és possible distingir aquesta opacitat d'una pneumònia tuberculosa extensa. Tanmateix, amb una pneumònia tuberculosa el nen estarà més malalt. Ambdues malalties es diferencien d'una pneumònia bacteriana que es desenvolupa ràpidament i que millora ràpidament amb antibiòtics. El ganglis limfàtics hilars i paratraqueals observats a la radiologia fan la tuberculosi més probable.

Figura 12. Mecanisme patològic del emfisema obstructiu



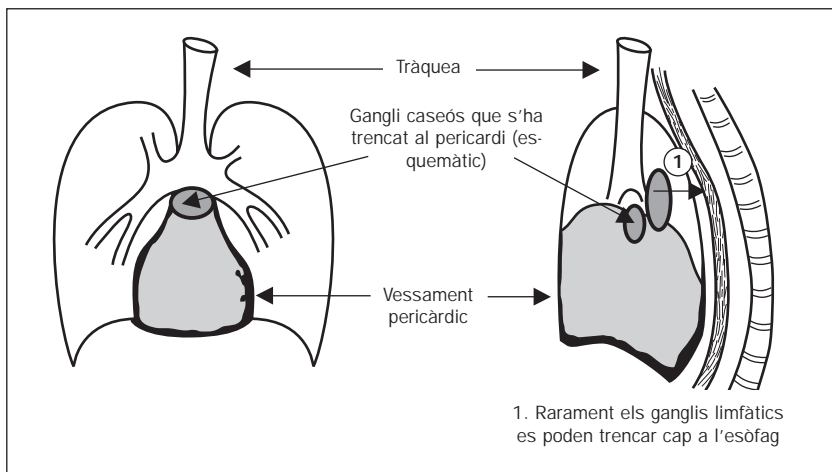
Complicacions causades pels ganglis limfàtics tuberculosos del complex primari: obstrucció del tipus vàlvula esfèrica del bronqui del lòbul superior per un gangli hilar que ha augmentat de mida. El lòbul superior dret és distès per un *emfisema obstructiu*. Observeu els lòbuls mitjà i inferior comprimits i la tràquea que és desplaçada fins l'altra banda. Als raigs X les àrees inflamades semblen més negres que la resta del pulmó i presenten una trama pulmonar menys evident.

Figura 13. Mecanisme patològic de la sembra broncogènica



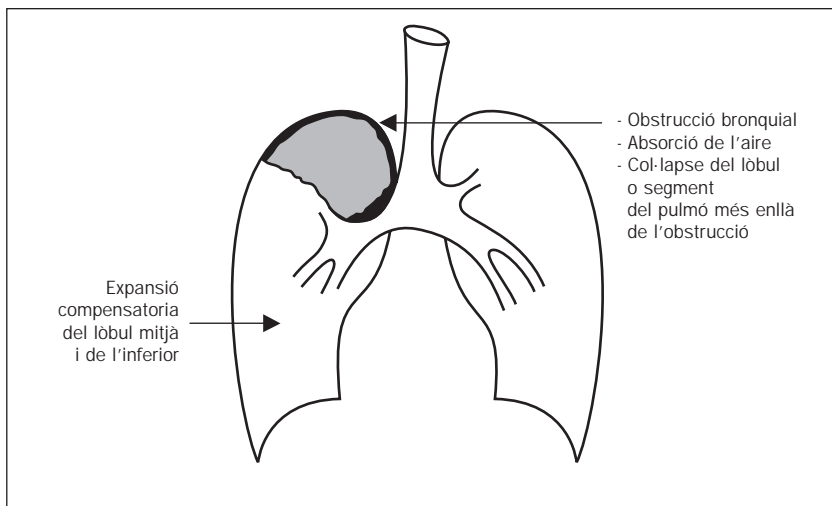
Complicacions causades pels ganglis limfàtics mediàstics del complex primari: erosió (irrupció) del material de ganglis limfàtics a l'interior del bronqui. Part d'aquest material s'ha escampat pel bronqui més enllà del vessament. Si hi ha bacils abundants es pot presentar una broncopneumònia tuberculosa. La broncopneumònia pot provocar una destrucció pulmonar o una cicatrització amb retracció (reducció) del pulmó.

Figura 14. Mecanisme patogènic de la pericarditis



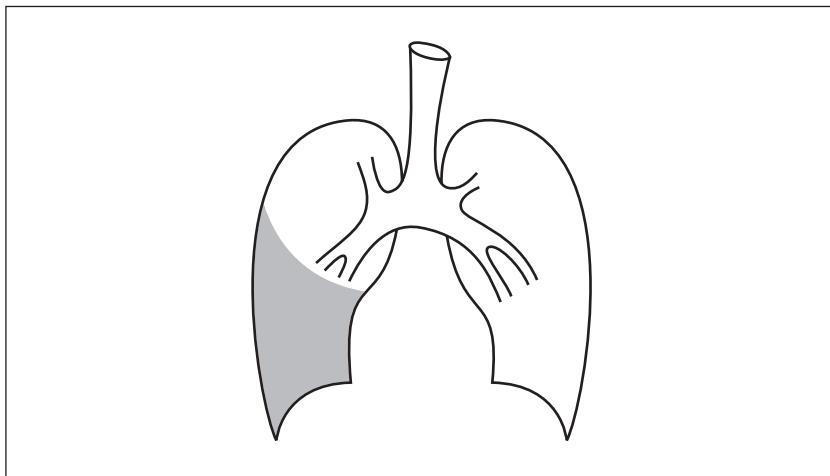
Complicacions causades pels ganglis limfàtics tuberculosos del complex primari: vessament pericàrdic per la ruptura d'un gangli tuberculós en el pericardi. Es mostra el gangli en el dibuix, però no sol ser visible als raigs X.

Figura 15. Mecanisme patogènic de l'atelectàsia lobular



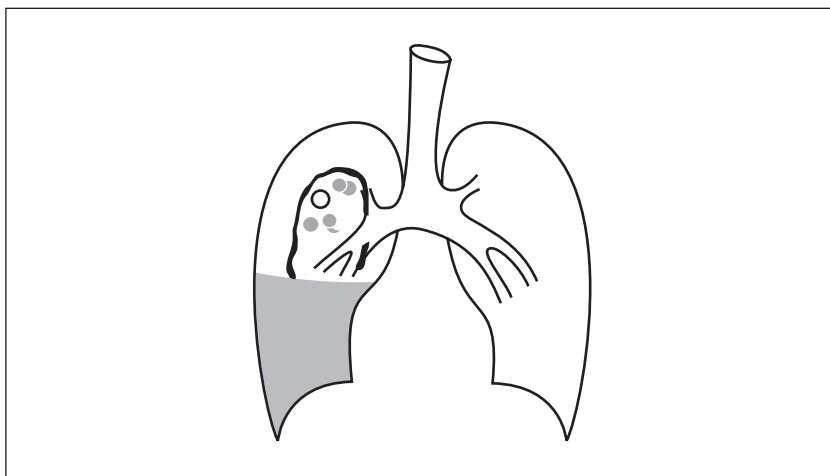
Complicacions causades pels ganglis limfàtics mediàstítics del complex primari: col·lapse del lòbul superior dret amb expansió del lòbul mitjà i de l'inferior per tal de compensar.

Figura 16. Vessament pleural



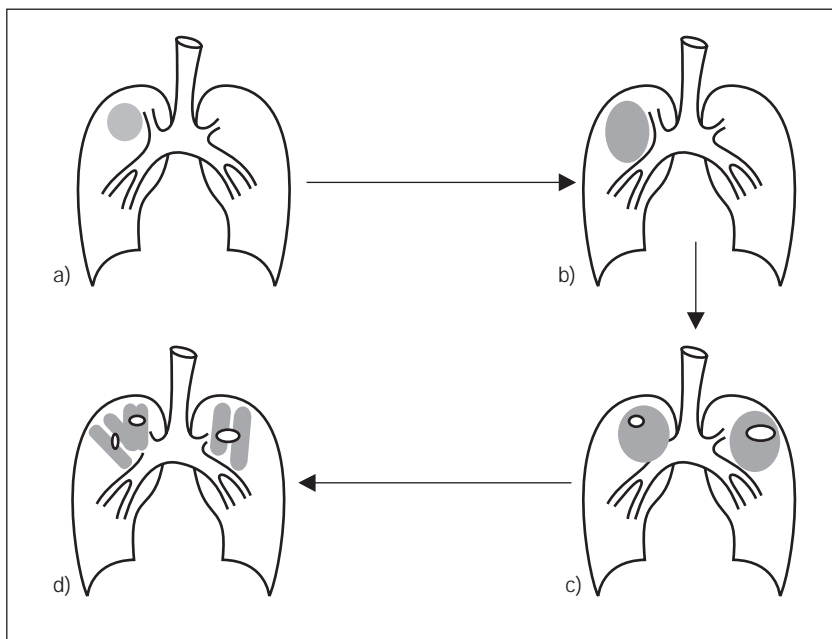
Gran vessament pleural dret. La traquea, el cor i el mediastí es desplacen cap a l'esquerra.

Figura 17. Piopneumotòrax tuberculós



Una cavitat s'ha trencat cap a la pleura. Trobem la presència tant d'aire com de líquid. D'aquesta forma, la vora superior del líquid serà plana. El líquid sovint es transforma en pus (piopneumotòrax).

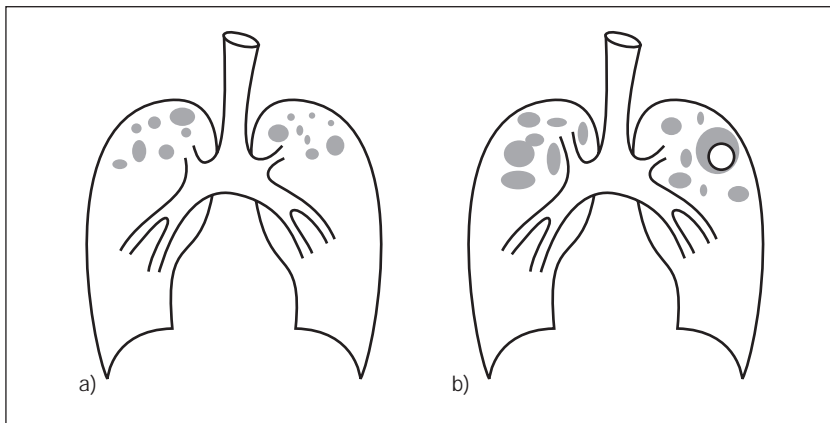
Figura 18. Patogènia de la tuberculosi postprimària



Imatges radiològiques de la progressió d'una lesió tuberculosa postprimària.

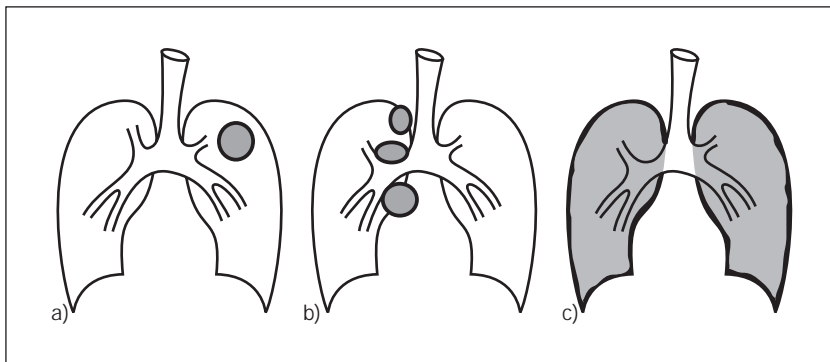
a) Lesió primària pulmonar. Les lesions pulmonars i ganglionars sovint es curen i posteriorment es poden calcificar. També hi pot haver: b) un augment progressiu de la mida de la lesió pulmonar; c) caseificació de la lesió. El material caseós licuïficat pot ser expectorat, la qual cosa provoca l'aparició d'una cavitat. La disseminació dels bacils des de la cavitat per produir altres lesions en el pulmó lesionat i també en l'altre (amb l'aparició de noves cavitats addicionals desenvolupant-se en el pulmó); d) després d'1 any o 2 (si el pacient sobreviu), el desenvolupament de fibrosi (cicatris) que desvia cap amunt l'hil dret i comprimeix la tràquea cap a dreta. La calcificació està començant en les lesions apicals més antigues. Vegeu que les cavitats encara estan obertes. Aquest tipus de sobrevivent crònic és un focus important d'infecció.

Figura 19. Patogènia de la tuberculosi postprimària



Imatge radiològica del desenvolupament d'alguns tipus de tuberculosi pulmonar a partir de la disseminació sanguinària. a) Disseminació sanguinària dels bacils a partir de la lesió primària (invisible) per formar petites lesions a l'apex d'ambdós pulmons. b) Les lesions poden haver confluit. Una cavitat ha desenvolupat a l'esquerra. La malaltia s'ha disseminat a la zona intermèdia de cada pulmó.

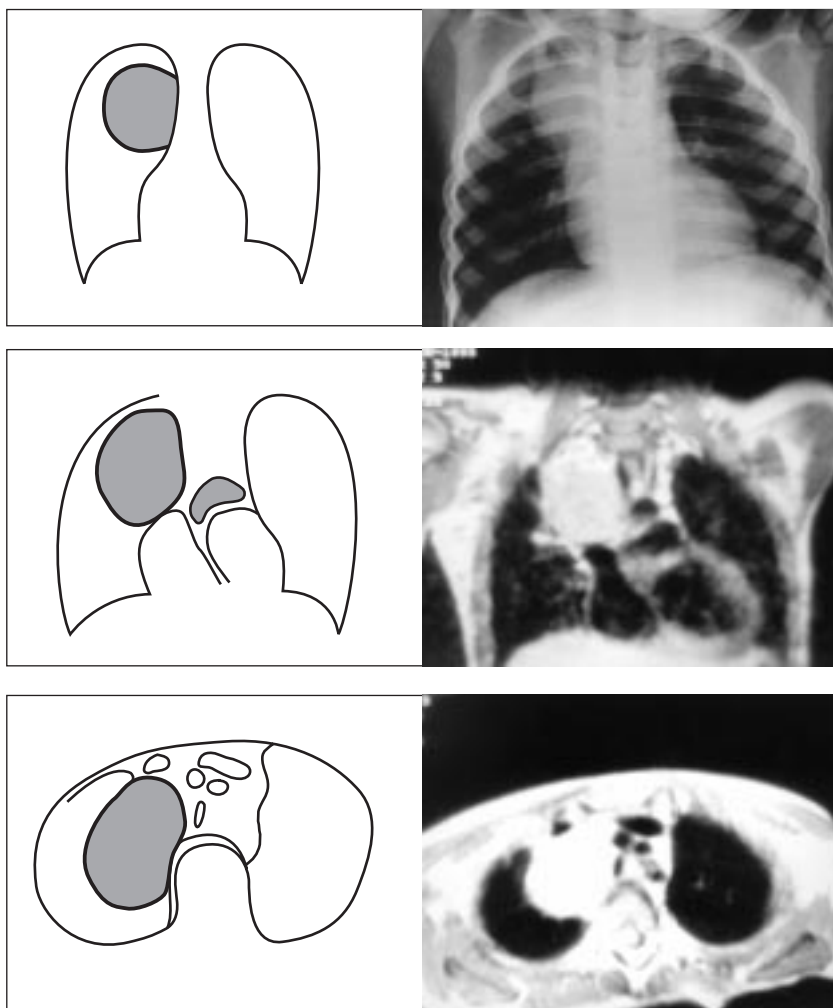
Figura 20. Representació esquemàtica d'altres lesions tuberculosos



Algunes presentacions radiològiques de tuberculosi pulmonar. a) Tuberculoma o lesió en forma de moneda, zona superior del pulmó esquerre. b) Ganglis limfàtics del complex primari de l'hil dret i paratraqueals de dimensions augmentades (perquè presenten un component pulmonar evident o no el presenten). c) Les lesions nodulars petites, difuses, distribuïdes homogeniament, de la tuberculosi miliar. En els estadis més inicials poden ser difícils de detectar.

Com a exemples d'aquests esquemes exposem radiografies de tòrax i altres mètodes de diagnòstic per la imatge corresponents a diferents patrons de tuberculosi del nen.

Figura 21. Cas clínic: gran adenopatia paratraqueal



Malalt de 2 anys amb febre, anorèxia i tos de nou dies.

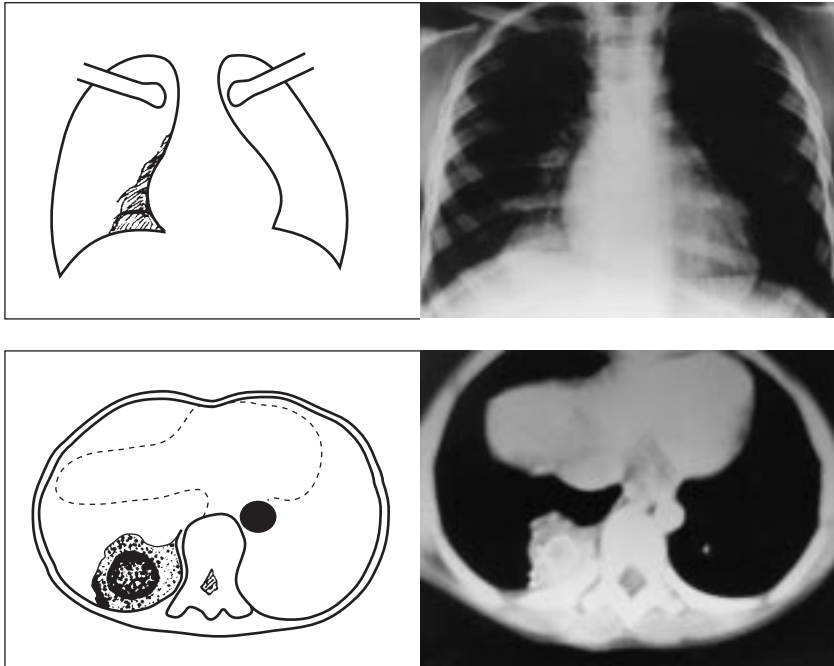
Radiografia: imatge de condensació dreta que comprimeix la tràquea.

Ressonància nuclear magnètica i TAC: imatge cervicomediatínica de contingut líquid, amb septes a l'interior, compatible amb adenopatia tuberculosa caseificada, quist broncògen o limfagioma.

En l'estudi de contactes es descobreixen dues nenes (cosines) malaltes de tuberculosi i un adult amb tuberculosi bacil·lífera, que confirma el diagnòstic de tuberculosi primària.

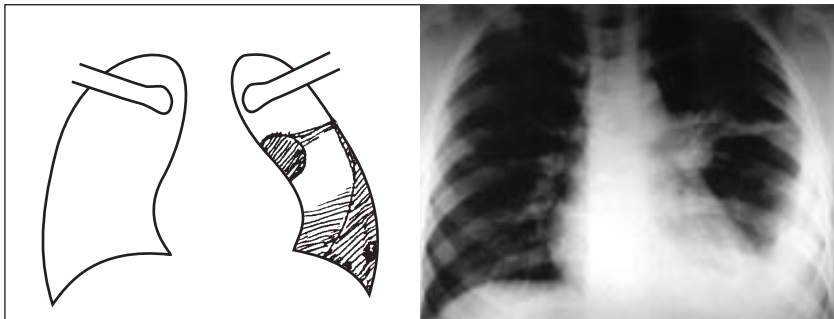
En el transcurs del tractament es presenta un destret respiratori greu que obliga l'ús de corticoides. L'evolució va ser favorable i es va guarir sense seqüeles ni lesions radiològiques residuals.

Figura 22. Cas clínic: infiltrat basal dret



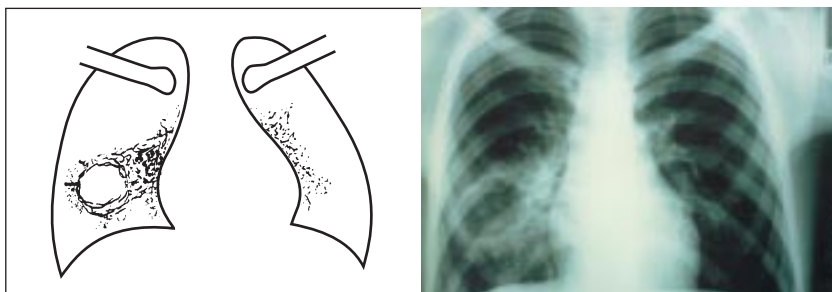
Malalt asimptomàtic de 6 anys. Mantoux de 12 mm practicada en el col·legi.
Radiografia: infiltració rodona basal dreta que ressalta en la sembra hepàtica.
TAC: imatge en moneda de voravius nítids amb calcificacions que limiten una zona de menor densitat: possible caverna.

Figura 23. Cas clínic: complex primari amb pleuritis



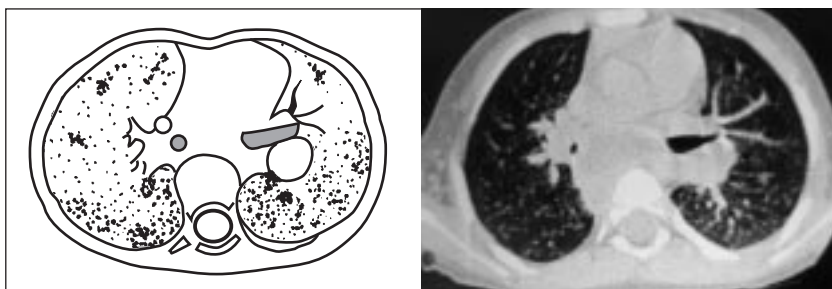
Nena de 10 anys amb febre de tres mesos de durada. Mantoux de 15 mm.
Radiologia: adenopatia hilar amb infiltració-atelèctasi i vessament pleural esquerre.

Figura 24. Cas clínic: caverna primària



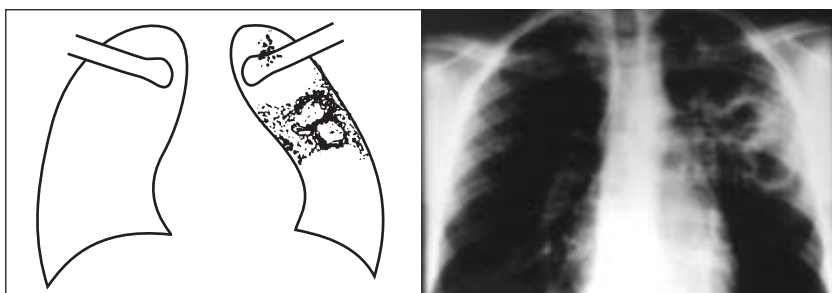
Home de 15 anys amb tos i febre de diverses setmanes de durada.
Radiografia: imatge de caverna primària: voravius fins, localització basal.

Figura 25. Cas clínic: tuberculosi miliar



Nen de 2 anys, amb tos i obstrucció bronquial de diversos dies de durada. El diagnòstic per la imatge demostra nòduls miliars disseminats per ambdós camps pulmonars amb adenopaties hilars que comprimeixen la llum bronquial.

Figura 26. Cas clínic: tuberculosi postprimària



Escolar de 14 anys amb tos i malestar general no valorat d'unes dues setmanes de durada. A l'estudi d'una microepidèmia escolar va presentar una prova de Mantoux de 5 mm.
Radiografia amb tuberculosi infiltrativocavitària de tipus postprimària o d'adult.
Abundants bacils àcid alcohol resistent en l'esput i cultiu positiu en *M. tuberculosis*.

Recentment s'ha analitzat la utilitat de l'ecografia en l'estudi del mediastí amb resultats esperençadors. L'ecografia mediastínica, a més de ser innòcua, permet una visualització directa del contingut del mediastí, especialment en els nens en els quals la presència del timus, l'absència de calcificacions condroesternals i les reduïdes mides de la caixa toràcica en faciliten l'accés. Pot arribar a ser la tècnica d'elecció abans de procedir a la realització d'una tomografia computada, en els casos en què hi hagi dubtes en la radiografia de tòrax o bé que es vulgui confirmar o descartar la presència d'adenopaties en el mediastí (figura 27).

Figura 27. Cas clínic: ecografia mediastínica en el diagnòstic de tuberculosi primària



Pacient infectat de 10 anys. Secció ecogràfica supraesternal parasigital obliqua de la regió de la finestra aortopulmonar on hi ha gangli traqueobronquial d'11 mm (senyalat amb una sageta) situat per sobre del bronqui principal esquerre.

AO: cossa de l'aorta. PD: artèria pulmonar dreta. AE: aurícula esquerra. ST: porció horitzontal del si transvers del pericardi. BE: artefacte ecogènec amb ombra posterior que produeix el bronqui principal esquerre.

7.2. Diagnòstic immunològic

Es refereix a la reacció tuberculínica i a la serologia. Tots dos tenen importants limitacions perquè el bacil tuberculós comparteix nombrosos antigens amb els microorganismes del seu mateix gènere i, fins i tot, amb altres gèneres diferents.

7.2.1. Reacció tuberculínica

Fonament

Tot individu que ha estat infectat per un bacil del gènere *Mycobacterium* es sensibilitza davant dels seus antigens i produeix dos tipus de resposta: una d'induïda pels limfòcits T i una altra pels limfòcits B.

La resposta dels limfòcits T, que és d'immunitat cel·lular, es detecta habitualment per la reacció tuberculínica, que consisteix a posar en contacte el subjecte en estudi amb antigens bacil·lars, amb la qual cosa li provoquem una reacció de tipus retardat mediada per cèl·lules.

Tècnica

- Vies d'administració de l'antigen: han variat molt amb el pas del temps. La recomanada és la via intradèrmica amb la tècnica Mantoux.
- Preparats antigènics utilitzats: extractes de cultiu de bacils. Si són del *M. tuberculosis* s'anomena *tuberculina*, si es tracta de qualsevol altre micobacteri s'anomena *sensitina*. Actualment només s'utilitzen tuberculines fabricades amb el mètode que la Dra. Seiber va emprar per obtenir el derivat proteic purificat (PPD). Les tuberculines són productes sòlids que cal diluir per utilitzar-los. Tant el diluent utilitzat com el mètode de preparació de les tuberculines els confereix propietats biològiques diferents de gran interès.

És molt important conèixer quina tuberculina s'utilitza i quina és la seva bioequivalència amb el patró internacional de les tuberculines de mamífers, que s'anomena PPD-S.

Les tuberculines més conegudes i utilitzades actualment són les següents:

- 1) La *PPD-S*, el lot núm. 49.608 de la qual és el patró internacional, que només s'utilitza diluïda per a l'estandardització d'altres tuberculines. Amb ella es va definir la unitat internacional (UT) i es va calcular la dosi més específica i sensible per a la prova de Mantoux, que és de 5 UT.
- 2) La *PPD RT 23*, fabricada per l'Institut Serològic de Dinamarca. L'actual lot, núm. 23, molt abundant, es va preparar l'any 1958 per encàrrec de l'OMS. Per a la seva utilització es dilueix en un preparat especial que conté Twen 80 (un detergent per prevenir l'adsorció de la tuberculina al vidre). És la tuberculina més utilitzada al món, la recomanada pel Comitè d'experts en tuberculosi a Catalunya i per la Conferència de Consens per al Control de la Tuberculosi a Espanya.

1 UT de PPD RT 23 amb Tween 80 és bioequivalent a 2,5 UT de PPD-S. Per tant, la dosi indicada per a aquesta tuberculina és de 2 UT per 0,1 ml (equivalent a la dosi de 5 UT de la tuberculina patró).

- 3) La *PPD CT 68*, canadenc, que difereix en el procediment d'obtenció, en les soques bacil·lars i en el diluent que s'hi utilitza.

5 UT de PPD CT 68 és bioequivalent a 5 UT de PPD-S. Per tant, la dosi indicada per a ambdues és la mateixa: 5 UT per 0,1 ml.

No s'ha establert la bioequivalència entre les tuberculines PPD RT 23 i PPD CT 68.

- Conservació i utilització
 - Comprovar la data de caducitat, que sol ser de 6 mesos a partir de la data de preparació. No utilitzar una tuberculina passada aquesta data.
 - Emmagatzemar-la i transportar-la a temperatures d'entre 4º i 8º C, no congelar-la mai ni exposar-la a temperatures superiors a 20º C.
 - Evitar l'exposició intensa o prolongada a la llum diürna, fluorescent o ultraviolada.
 - Durant l'extracció del producte del vial vigilar que entri el mínim possible d'aire.

Tots aquests factors físics adversos causen una pèrdua paulatina de la potència biològica de la tuberculina, que és proporcional a la durada del temps en què està sotmesa a les condicions inadequades.

Tot i que els diluents de totes les tuberculines porten antiadherents, és recomanable agitar enèrgicament el flascó de tuberculina diluïda abans d'utilitzar-la i deixar transcórrer el menor temps possible entre el moment d'omplir la xeringa i la realització de la prova (màxim 30 minuts).

Mètode d'aplicació (tècnica de Mantoux)

- Elecció d'una àrea de pell en la cara anterior (la posterior sol tenir més borrisol) del braç esquerre (així, en el moment de la lectura no es confon el braç i s'evita haver de marcar la zona de la prova. D'altra banda, les reaccions intenses són molestes i s'acostumen a tolerar millor en aquest braç que en el dret, sotmès a major movilitat, excepte en els esquerrans).
- Utilitzar una xeringa de tuberculina (d'1 cm³, graduada en dècimes i amb dispositiu que n'impedeixi el retrocés) amb agulla intradèrmica (de bisell curt) del calibre 26 o 27 i 10 mm de llarg. Utilitzar material d'un sol ús.
- Injectar lentament amb el bisell de l'agulla girat cap amunt 0,1 ml de la

solució de tuberculina per via intradèrmica, amb la qual cosa s'ha de produir una pàpula cutània de 5-6 mm de diàmetre. Si no hi apareix és que la prova està mal realitzada, s'ha injectat subcutàniament i part de la tuberculina passarà al torrent circulatori, la qual cosa pot causar error (figura 28).

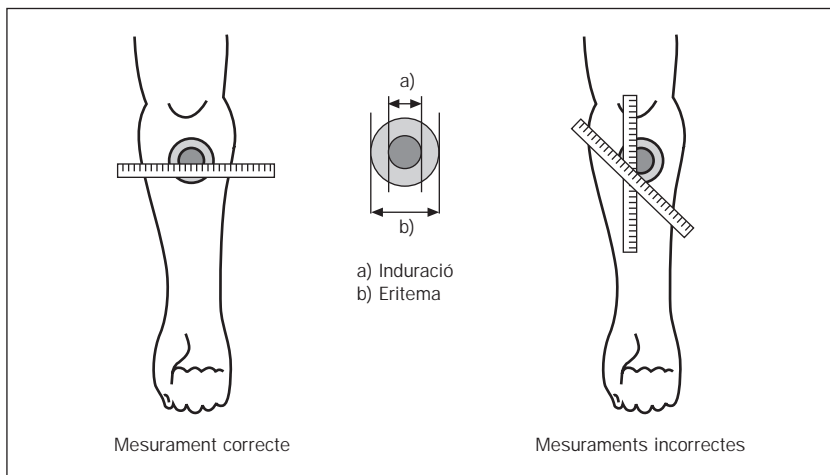
Figura 28. Tècnica de Mantoux



Lectura

Es farà entre les 48 i les 96 hores, tot i que s'aconsella que sigui a les 72 hores. Si hi ha hagut reacció es notarà una zona d'eritema (envermelliment) i una altra, habitualment més petita, d'induració (engrossiment). S'han de marcar les vores d'aquesta última i mesurar-ne amb un regle transparent el diàmetre en l'eix transversal del braç, tal com s'indica a la figura 29.

Figura 29. Lectura de la prova de Mantoux



Valorar el Mantoux a les 72 hores mesurant l'amplada de la induració (l'engrossiment de la pell, no l'envermelliment). Anotar només els mil·límetres del diàmetre transversal, encara que sigui el menor. Abandonar les creus i l'ús dels termes positiu o negatiu.

Interpretació

La reacció tuberculínica pretén classificar els individus en els que estan infectats pel *M. tuberculosis* i els que no ho estan: la separació entre les dues categories s'estableix per un diàmetre mínim d'aquesta reacció, a partir del qual aquesta prova serà catalogada com a positiva o significativa d'infecció tuberculosa. Com menor sigui la xifra en què s'estableix aquest límit, menor serà el nombre d'individus infectats que no es detectin i major el d'individus classificats erròniament com a infectats, i passarà a l'inrevés quan s'ampliï aquest llindar de positivitats.

El llindar de positivitats és difícil d'establir perquè la reacció tuberculínica no és prou específica. En efecte, tant la infecció per micobacteris ambientals com la vacunació BCG poden produir les anomenades reaccions encreuades de la prova de la tuberculina, que no es poden diferenciar de la positivitats causada per la infecció del bacil de Koch, tot i que amb freqüència produeixen una induració de petita o mitjana intensitat. Cada país ha d'establir el seu propi llindar de positivitats. Entre nosaltres, sobre la base que la in-

fecció per micobacteris atípics encara no és abundant, però on hi ha hagut molts individus vacunats amb BCG, s'han acceptat els criteris de la Conferència de Consens per al Control de la Tuberculosi a Espanya.

Criteris de positivitat de la reacció tuberculínica

No vacunats amb BCG: 5 mm o més.

Vacunats amb BCG: 15 mm o més, o la presència de vesiculació o necrosi (vegeu la figura 30)*.

Contactes amb malalts bacil·lífers (estiguin vacunats o no ho estiguin): 5 mm o més.

Malalts de sida: qualsevol mida d'induració.

* És difícil establir-ne un límit exacte. Com més gran és el diàmetre de la induració i més temps ha passat des de la vacunació, hi ha més probabilitats que la positivitat de la prova sigui per infecció tuberculosa.

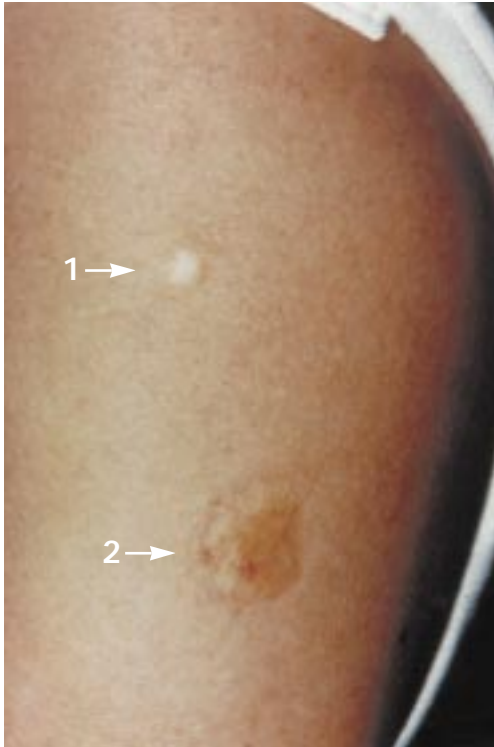
Figura 30. Mantoux amb vesiculació i gran halo eritematós



La vacunació BCG constitueix, en la pràctica, la principal causa d'interferència en la interpretació de la prova de tuberculina, ja que entre final de l'any 1965 fins al 1982 (febrer de 1974 a Barcelona) se'n van vacunar a Catalunya més d'un milió de nens, entre nadons i escolars. A més d'aquests individus, cal sospitar la vacunació BCG en tots els immigrants de països en vies de desenvolupament i els procedents dels països de l'Est d'Europa, França i Suïssa i en nens nascuts en algunes comunitats autònoms d'Espanya com el País Basc, Astúries i Navarra.

Per demostrar aquest antecedent es pot comprovar la presència de la característica de la cicatriu produïda per la vacunació (figura 31), que es va detectar en quasi el 90% dels individus vacunats, habitualment en la regió deltoïdal, encara que pot desaparèixer amb el temps.

Figura 31. Cicatriu de la vacunació BCG



Fotografia del braç d'un individu amb la cicatriu de la vacuna BCG (1) i la de la vacuna antivariòlica (2)

Indicacions

a) Diagnòstic de la infecció tuberculosa

És necessari en els casos següents:

- Si hi ha sospita de contagi (contactes amb un cas índex).
- En situacions que incrementen el risc de patir la malaltia (població en perill que cal protegir).
- En aquells individus que, si emmalalteixen, tenen una alta capacitat de transmissió de la infecció (població perillosa que cal vigilar).
- En els estudis epidemiològics.
- Abans de la vacunació BCG (en algunes campanyes de vacunació no es va utilitzar la prova de la tuberculina prèviament).

La reacció tuberculínica és el mètode més objectiu i més utilitzat per al diagnòstic de la infecció tuberculosa, tot i que no té la sensibilitat suficient, i hi ha moltes circumstàncies que, en teoria, poden motivar reaccions tuberculíniques negatives falses. Moltes d'elles, però, com les vacunacions víriques i les malalties infeccioses agudes, en la pràctica rarament es comprova que causin una negativització de la prova, encara que poden causar una disminució de la mida de la induració.

Factors que poden causar reaccions tuberculíniques negatives falses:

1) En relació amb el subjecte explorat:

- Infeccions:
 - víriques (VIH, xarampió, parotiditis, varicel·la)
 - bacterianes (febre tifoide, brucel·losi, tifus, lepra, tos ferina)
 - fúngiques (blastomicosi)
- Vacunació amb virus vius (xarampió, parotiditis, rubèola, varicel·la)
- Alteracions metabòliques (insuficiència renal crònica)
- Alteracions nutricionals (desnutrició proteica greu)
- Malalties d'òrgans limfàtics (limfoma, malaltia de Hodgking, leucèmia)
- Sarcoidosi
- Tractaments (corticoides, fàrmacs immunodepressors)
- Edat (nadons, vells)
- Infecció recent o disseminada per *M. tuberculosis* i en alguns casos de pleuresia tuberculosa
- Estrès (cirurgia, cremades, malaltia mental, reacció de l'empelt enfront de l'hoste)

2) En relació amb la tuberculina emprada:

- Exposició prolongada o intensa a la llum i la calor
- Dilució inadequada

- Desnaturalització química
 - Contaminació
 - Adsorció (controlada però no totalment, amb Tween 80)
- 3) En relació amb el mètode d'administració:
- Injecció de poc antigen (mesurar menys de 0,1 ml, perdre líquid en injectar o en retirar l'agulla)
 - Injecció excessivament profunda
 - Injectar passats 30 minuts d'haver carregat la xeringa
- 4) En relació amb la lectura i el seu registre:
- Manca d'experiència del lector
 - Error en el registre

Possiblement els més freqüents són els atribuïbles a la manca d'experiència del lector.

En els casos en què se sospiti que es tracta d'una infecció tuberculosa recent (fase preal·lèrgica) cal repetir la prova després de 8-12 setmanes com a màxim. Si es sospita anèrgia es pot demostrar estudiant l'individu amb altres antigens als quals s'ha exposat habitualment.

b) Ajuda diagnòstica de la malaltia tuberculosa

Les dosis habituals de tuberculina resulten de baixa sensibilitat en la clínica, de manera que un 10-20% dels malalts són tuberculinonegatiu en el moment del diagnòstic. No obstant això, no és recomanable l'ús de dosis o de concentracions de tuberculina diferents a la indicada, que és 2 UT de PPD RT-23 per 0,1 ml.

A més d'aquesta, la reacció tuberculínica té importants limitacions en aquest aspecte, com ara:

- La fase d'anèrgia preal·lèrgica, anteriorment esmentada, durant la qual es poden detectar lesions radiològiques de tuberculosi primària.
- Les reaccions tuberculíniques positives d'origen no tuberculós, com són les causades per la vacunació BCG o per la infecció de micobacteris ambientals.
- Les reaccions tuberculíniques positives falses, els factors de les quals són:
 - Una tècnica deficient
 - Un hematoma local
 - Una infecció piògena local
 - Una transfusió de sang (limfòcits o factor de transferència) de donant sensibilitzat
 - Sensibilitat als components de la tuberculina o mala preparació del producte (provoca reaccions precoces i de menor durada)

No obstant això, en les formes primàries i extrarespiratòries de la tuberculosi, la negativitat de la prova de tuberculina és rara, excepte en la fase preal·lèrgica de la primoinfecció. La negativitat de la reacció tuberculínica ha d'orientar el diagnòstic cap a una altra patologia. En canvi, en pediatria, la positivitat de la reacció tuberculínica té un valor diagnòstic molt alt.

c) Diagnòstic de la infecció recent (conversió tuberculínica)

Parlem de conversió tuberculínica quan un individu passa de ser tuberculinonegatiu a tuberculinopositiu en dos anys. A més de l'alarma epidemiològica que suposa, ja que aquesta situació està produïda pel contacte amb una font d'infecció, els convertors de la prova tuberculínica tenen un risc molt elevat d'emmalaltir de tuberculosi. Per això n'és tan convenient el diagnòstic.

Però tampoc en aquest aspecte la prova de la tuberculina és perfecta. Aquesta prova, en un individu no sensibilitzat, es pot repetir tantes vegades com es cregui oportú i sense necessitat de respectar pautes entre elles, ja que a partir dels antigens de la tuberculina, de baix pes molecular (unes 10.000), un individu no es pot sensibilitzar i convertir-se en tuberculinopositiu. Però aquesta tècnica de proves de tuberculina repetides, de vegades, és font d'error per l'anomenat efecte de sumació o d'empenta (*booster effect*), que es presenta quan la sensibilització tuberculínica es debilita en el transcurs de la vida i amb el temps pot arribar a ser indetectable, de manera que si es fa llavors una prova de tuberculina serà considerada negativa. No obstant això, com que l'individu conserva la seva capacitat de resposta, els antigens que se li introdueixen amb el PPD de la prova a la qual ha reaccionat d'una manera no significativa d'infecció actuen com a estímul anamnèstic, de manera que una segona prova de tuberculina donarà una reacció francament positiva i l'individu serà catalogat erròniament de convertor.

El debilitament de la sensibilitat tuberculínica depèn del temps transcorregut des del seu establiment i es pot observar a qualsevol edat, però és més freqüent a partir dels 55-60 anys. Això succeeix tant si el desencadenant de la sensibilització ha estat el *M. tuberculosis* com si ho ha estat el BCG o micobacteris atípics. El fenomen d'empenta no s'aprecia fins que han passat set dies des de la prova aparentment negativa, i des d'aquest moment es detecta durant 1, 2 o més anys.

En els nens vacunats amb BCG, i en tot individu del qual es sospiti que el resultat negatiu d'una reacció tuberculínica hagi estat causat per la feblesa de la seva resposta immunològica, se'ls realitzarà una segona prova de tuberculina una setmana després, el resultat de la qual definirà l'individu com tuberculinonegatiu o tuberculinopositiu.

Si no s'ha practicat la segona prova per descartar l'efecte d'empenta i posteriorment (fins a dos anys o més) es torna a realitzar una prova de tuberculina, es considerarà que és molt probable que la resposta es degui a infecció per *M. tuberculosis* si la induració obtinguda és igual o superior a 18 mm de diàmetre o si entre les dues proves el diàmetre de la induració ha passat de menys de 5 mm a més de 5 mm amb un increment de 15 mm.

7.2.2. Diagnòstic serològic

És un camp molt prometedor que busca proves diagnòstiques ràpides i incruentes, especialment útils en les formes no bacil·líferes de la tuberculosi. Pretén la identificació i la quantificació d'anticossos específics per als antigens del *M. tuberculosis*, o bé la detecció dels antigens del bacil en diversos espècimens orgànics utilitzant anticossos. Ambdós camins es troben encara en fase experimental. Possiblement el problema més gran sigui que es desconeix el mecanisme de la immunitat humoral en la tuberculosi.

La situació actual en aquest camp i els problemes pendents de resoldre són els següents:

- El llindar de positivitat de la prova (*cut-off*), que està condicionat per nombrosos factors, com el nivell d'endèmia tuberculosa, la cobertura de vacunació BCG, etc., i que cal establir per a cada regió.
- Les tècniques utilitzades, que condicionen fonamentalment l'especificitat del test. Totes han presentat inconvenients:
 - Tècniques d'aglutinació. La més utilitzada, la d'hemoaglutinació, ha presentat un alt percentatge de falsos positius i no pot diferenciar entre malalts i infectats. Els resultats milloren en utilitzar antigens purificats.
 - Tècniques de precipitació que han demostrat una sensibilitat baixa i que han donat falsos positius en pacients amb sarcoidosi i lupus eritematós sistèmic.
 - Tècniques d'immunoanàlisi amb indicadors marcats. Les més utilitzades són: la radioimmunoanàlisi (RIA), les proves immunoenzimàtiques, la radioimmunodifusió, la radioimmunolectroforesi i, especialment, l'ELISA (*Enzymelinked Immuno-absorbent Assay*) que és el més utilitzat perquè se n'ha millorat considerablement la sensibilitat i no presenta

grans dificultats per a la seva realització. També s'estan utilitzant molt en els últims temps les tècniques d'immunotransferència (*Western Blot*, *Immuno Blot*).

- Anticossos estudiats: la quantificació de les immunoglobulines A i de les immunoglobulines M no ha estat capaç de diferenciar la tuberculosi activa de la residual i s'han trobat valors molt elevats en la sarcoidosi, la micobacteriosi i la malaltia de Crohn. Els valors més discriminatius en tuberculosi s'han aconseguit amb la mesura d'immunoglobulines que es lliga a antígens preseleccionats.
- Antígens utilitzats: l'estructura antigènica del bacil de Koch, comuna a altres microorganismes, motiva reaccions encreuades i dona lloc a falsos positius que disminueixen l'especificitat del test. No es disposa encara d'un antígen específic del *M. tuberculosis* com el que aconsegueixi una especificitat del 100%.
- Altres variables que influeixen en els resultats:
 - La formació de complexos immunes (antígens + anticossos) circulants en els malalts, que deixen lliure poca quantitat d'anticossos, amb la qual cosa se'n dificulta la detecció.
 - La vacunació BCG prèvia, que indueix anticossos.
 - El tractament antituberculós, que sembla que incrementa el títol d'anticossos durant els 3 primers mesos, i declina a partir dels 3-6 mesos fins als 3 anys.
 - La tuberculosi residual, quan es determina la immunoglobulina G els títols d'anticossos són similars als obtinguts en l'activa, ja que descendeixen lentament amb el pas del temps.
 - La tuberculosi BK-, ja que els majors títols d'anticossos s'obtenen en els malalts amb lesions exudatives, cavitades i de major extensió, amb BK+, mentre que en els qui tenen BK- els títols d'anticossos són més baixos.
 - La situació de la reacció tuberculínica: s'han publicat estudis en els quals hi havia un nombre superior de falsos positius entre individus sans amb tuberculina positiva que entre els qui la tenien negativa.
 - Altres patologies: s'han descrit títols d'anticossos elevats en lepra lepromatosa, micobacteriosis no tuberculoses, algunes micosis, altres malalties granulomatoses i en pacients hipergammaglobulinèmics.

7.3. Diagnòstic bacteriològic

L'aïllament i la identificació del bacil de Koch és la condició necessària per al diagnòstic etiològic i de certesa de la tuberculosi. Però aquest requisit no es pot exigir en tots els casos de tuberculosi infantil, la forma clínica

més freqüent de la qual, la gangliopulmonar, habitualment no entra en contacte amb les vies aèries i té una població bacil·lar baixa. Altres formes clíniques que es poden presentar en nens es comporten, en aquest aspecte, com les formes habituals dels adults.

7.3.1. Obtenció de mostres per al diagnòstic

L'expectoració espontània és el millor mètode de recollida d'esput, però en els primers anys de vida el nen no té expectoració, sinó que degluteix les secrecions broncopulmonars. Per tant és necessari recórrer a diverses tècniques per obtenir aquestes secrecions.

- La més útil és l'aspirat gàstric en dejú a primeres hores del matí. Se n'augmenta la rendibilitat obtenint mostres en 3 dies consecutius i processant-les separatament. Pel fet que es tracta d'una tècnica enutjosa i molesta s'haurà d'efectuar quan es consideri imprescindible per la situació clínica i/o epidemiològica del pacient.
- Espot induït amb nebulització d'una solució tèbia i estèril de clorur sòdic al 15% i que produeix un accés de tos amb expectoració que es recull. A més cal recollir i processar tota l'expectoració que hi hagi en les 24 hores següents, encara que presenti l'aspecte de saliva. Aquest és l'esput induït tardà, que té un rendiment diagnòstic bastant superior a l'esput induït precoç i lleugerament superior al rentat gàstric.
- Aspiració faríngea simple amb sonda i flascó recol·lector, recollint el material després d'induir un reflex tussigen útil. Alguns autors consideren aquest mètode com el més indicat en els lactants.
- Broncoaspirat i rentat broncoalveolar, i rarament la biòpsia transbronquial, són tècniques útils però cruentes i altament qualificades, la qual cosa dificulta la seva utilització.

En els líquids pleural i cefaloraquidi difícilment es demostra el bacil. La biòpsia pleural té més utilitat diagnòstica.

7.3.2. Recollida i transport de mostres clíniques per a la detecció de micobacteris

Consideracions generals prèvies

- Pel que fa als contenidors: han de ser estèrils, amb tanca hermètica i mai encerats. La sang i els líquids sistèmics hemàtics o rics en fibrinogen es poden inocular directament en flascons específics per a hemocultiu. Si això no és possible s'han de recollir en tubs estèrils amb anticoagulant (polianetol-sulfonat-sòdic [SPS], o heparina. No s'ha d'utilitzar mai citrat).
- Cal evitar sempre que es pugui:

- La recollida de les mostres amb escovillons.
- La barreja de les mostres amb solució salina. Per evitar la dessecació de les mostres, si escau, afegir aigua destil·lada estèril.

El suc gàstric i les mostres que es barregen amb anestèsics (broncoaspirats i altres) s'han de remetre al laboratori i processar-los abans de 4 hores per evitar l'acció letal del pH àcid i dels anestèsics.

Recollida de mostres

- *Esputs*: Recollir al matí i en dejú 3 espuds en dies consecutius i evitar la contaminació amb la flora sapròfita de la boca (no raspallar-se les dents però sí fer glopeigs de boca). Els espuds produïts després de la broncoscòpia acostumen a presentar millor rendiment.
- *Broncoaspirats*: Volum: > 5 ml. Remetre abans de 4 h (anestèsics).
- *Suc gàstric*: Volum: 5-10 ml. Enviar abans de 4 h. Prendre la mostra en dejú a primera hora del matí. Neutralitzar amb 100 mg de bicarbonat sòdic, si no es processa abans de 4 hores.
- *Orina*: Volum mínim: 40 ml. Neteja de genitals abans de la recollida. No utilitzar mostres "d'orina de 24 h" recollides per a bioquímica.
- *Femta*: Volum mínim: 1 g. No utilitzar escovillons.
- *Líquids corporals*: No oblidar que el rendiment és millor en proporció al volum processat. Líquid cefaloraquidi. Volum mínim: 2 ml.
- *Biòpsies i teixits*: Quantitat idònia mínima: 1 g.
- *Sang i moll d'os*: Inocular 5-10 ml directament en un flascó d'hemocultiu o en tub amb anticoagulant estèril.

Conservació fins a l'arribada al laboratori

Els hemocultius o la sang s'han de mantenir a temperatura ambient.

Per a la resta de mostres cal atendre els punts següents:

- Mantenir-les humides, si cal amb unes gotes d'aigua destil·lada estèril.
- Mantenir-les a la nevera (entre +4°C i -6°C) si no es poden enviar al laboratori abans de 4h.

7.3.3. Mètodes diagnòstics bacteriològics

Totes les mostres han de ser processades simultàniament per a microscòpia i cultiu.

- Bacil·loscòpia o microscòpia directa de l'esput, per la tècnica de Ziehl-Neelsen o la de fluorescència. La probabilitat de ser positiva és directament proporcional al nombre de bacils existents en l'esput, de manera que entre 5.000 i 10.000 bacils per ml hi ha un 50% de probabilitats de detectar-los amb la bacil·loscòpia.

- Cultiu que obté positivitats en mostres amb més de 10 bacils/ml, amb la qual cosa s'augmenta el rendiment del diagnòstic bacteriològic en el 20% o més. A més permet la identificació del bacil i els estudis de sensibilitat als fàrmacs. Els cultius més comuns són els que utilitzen medis sòlids, com el de Löwenstein-Jensen, el de Middlebrook que tenen el greu inconvenient que retarden el resultat entre 3 i 8 setmanes. Per escurçar aquest temps es pot utilitzar la tècnica de cultiu en làmines amb medis líquids, o bé els cultius amb medis radiomètrics (BACTEC)[®], que permeten obtenir resultats en pocs dies d'incubació, o el cultiu bifàsic no radiomètric (Roche-MB-Chek System), o els mètodes específics per a hemocultius com la tècnica de liscicentrifugació i la radiometria tipus BACTEC[®].
- Identificació o tipificació del bacil: tradicionalment es fa observant la morfologia, el color, la velocitat de creixement i altres característiques de les colònies, complementades amb una bateria de proves bioquímiques que fan el procés considerablement més lent. Actualment hi ha mètodes més ràpids, com ara les sondes genètiques o els medis específics per a les espècies més comunes de micobacteris que existeixen per a BACTEC[®]. És important la identificació del bacil en les mostres clíniques detectades per el diagnòstic histològic en el qual sempre s'haurà de fer bacteriologia. Aquestes mostres es procesen amb aigua estèril per tal de reduir el risc de contaminació per micobactèries ambientals.

7.3.4. Altres mètodes diagnòstics bacteriològics

Generalment es basen en la demostració d'un component específic de l'estructura del bacil. Per exemple: àcids micòlics i tuberculoesteàrics en líquid cefaloraquidi, pleural o en l'aspirat broncoalverolar, etc. (aquest mètode ha millorat notablement amb la utilització de la *High Performance Liquid Chromatography*, que és capaç de detectar quantitats infinitesimals d'àcids micòlics específics per a diferents espècies micobacterianes). També es poden basar en la demostració d'àcids nucleics o material genètic del bacil, que és la base d'una tècnica de gran futur, la *reacció en cadena de la polimerasa (PCR)*, i d'una altra que ha comportat una revolució en els estudis epidemiològics: l'*anàlisi del polimorfisme de longitud dels fragments d'inserció (RFLP)* o empremta genòmica que permet distingir entre diverses soques bacil·lars i així analitzar la seva transmissió entre diferents malalts.

7.4. Mètodes diagnòstics indirectes

Així es podran catalogar, tot i que de manera poc correcta segurament, mètodes com la inoculació en animals d'experimentació, que actualment es troba en desús. Les tècniques histològiques, que demostren les lesions causades per la presència del germen (granulomes, cèl·lules epitelioides,

etc.), són molt útils en la tuberculosi extrapulmonar (pleural, limfàtica, osteoarticular, etc.). La determinació de la xifra d'adenosindesaminasa (ADA), enzim produït en el metabolisme de les purines dels limfòcits T activats i que es troba elevat, és actualment el mètode més utilitzat per al diagnòstic de les serositis.

7.5. Altres proves diagnòstiques

La tuberculosi, especialment si es greu, extensa o amb temps llarg d'evolució, va acompanyada amb freqüència, tot i que no sempre, de diverses alteracions de l'hemograma i de la bioquímica sanguínia. Aquestes dades són molt inespecífiques i no tenen utilitat diagnòstica. La VSG acostuma a estar elevada en la fase inicial de la malaltia, però són molt freqüents els casos que cursen VSG normal i els casos dubtosos, en què no es confirma el diagnòstic i en què la VSG està elevada. L'elevació de les xifres de VSG és molt freqüent en nombrosos processos aguts.

La taula 10 exposa una valoració esquemàtica i pràctica dels mètodes diagnòstics disponibles.

Taula 10. Valoració dels mètodes diagnòstics de la tuberculosi

Mètodes clàssics	Avantatges	Desavantatges
Signes clínics	Baix cost. Ràpid	No específic
Radiologia	Baix cost. Ràpid	No específic Instal·lació cara i no desplaçable
Microscòpia	Baix cost. Ràpid	No sempre possible
Prova tuberculínica	Baix cost. Ràpid	No específic
Cultiu	Específic	Lent (4-8 setmanes) No possible en tots els casos
Mètodes moderns	Avantatges	Desavantatges
Reaccions en cadena de la polimerasa	Ràpid. Molt específic	Car. Poc sensible Tecnologia molt qualificada Pot detectar malaltia inactiva
BACTEC [®] Cultiu radiomètric	Específic. Més ràpid que els cultius convencionals	Car Utilitza medi líquid radioactiu
Determinació d'interferó	Bastant ràpid (18 hores)	Molt variable No sensible No específic
Enzimoimmunoanàlisi (ELISA)	Ràpid Reproducible Sensible Específic	Instal·lació qualificada En fase experimental: diversos factors encara no aclarits que impedeixen la seva recomanació en la pràctica clínica

7.6. Recomanacions addicionals per al diagnòstic

A vegades el diagnòstic de la tuberculosi infantil és difícil. En aquests casos cal tenir presents les recomanacions següents:

- La tuberculosi, excepte en situacions greus i pocs freqüents, permet esperar durant setmanes abans d'iniciar una quimioteràpia, que és prolongada i potencialment tòxica.
- Pocs dies de tractament específic dificulten el diagnòstic de la tuberculosi (dues setmanes de tractament impedeixen detectar el bacil i quatre fan inidentificables les lesions histològiques).

La indicació d'una quimioteràpia antituberculosa basada només en la positivitat de la prova tuberculínica i en la radiologia de tòrax ha de complir unes determinades regles:

- Existència de lesions radiològiques molt suggeridores de tuberculosi activa, que no desapareixen després d'algunes setmanes d'observació i/o després d'un tractament antibiòtic adequat, en un pacient sense història de quimioteràpia antituberculosa.
- Control radiològic després de dues setmanes d'haver iniciat el tractament, per comprovar que les imatges no han desaparegut en tan poc temps, la qual cosa indicaria que no eren d'origen tuberculós.
- Si després de 2-3 mesos de tractament específic no s'han modificat les alteracions radiològiques, cal replantejar-se el diagnòstic de lesions tuberculoses inactives o pensar en possible mala col·laboració, resistències bacterianes, epituberculosi o error en el diagnòstic.

8. Tractament

La tuberculosi, a diferència de la majoria de les malalties infeccioses, cal tractar-la sempre utilitzant simultàniament diferents fàrmacs i durant un temps molt prolongat, a causa de les peculiaritats del germen i de les seves relacions amb l'hoste. La localització de la malaltia o l'edat del malalt no fan variar essencialment el tractament.

Una quimioteràpia correctament prescrita pel metge i ben complida pel malalt ha de curar sempre la malaltia, amb l'única excepció que els bacils siguin inicialment resistents als medicaments. No obstant això, a causa de les peculiaritats del bacil de Koch, qualsevol error en el plantejament terapèutic pot conduir-lo al fracàs amb conseqüències, de vegades, irreparables.

8.1. Objectius

Els objectius del tractament antituberculós són els següents:

- Curar el pacient amb la menor interferència possible en la seva vida.
- Evitar la mort en els pacients greument malalts.
- Prevenir seqüeles funcionals en l'òrgan afectat.
- Evitar recaure en la malaltia.
- Prevenir el desenvolupament de bacils resistents als fàrmacs utilitzats.
- Protegir la família i la comunitat de la transmissió de la infecció.

8.2. Fonaments bacteriològics

a) Per què cal associar diferents fàrmacs?

Per prevenir l'aparició de resistències als medicaments

En la tuberculosi, no tots els bacils procedents de la mateixa colònia tenen un comportament homogeni davant els diferents fàrmacs específics. Quan aquesta colònia assoleix un determinat nombre de bacils, variable per a cada fàrmac (*taxa de mutació*: 10^m), apareix una mutació cromosòmica natural i irreversible (*mutants resistents naturals*). La probabilitat que aparegui un bacil amb resistència simultània a dos fàrmacs (*dobles mutant resistent*) és igual a la suma de dues potències (10^{m+n}) i per a una *triple mutant*, la suma de tres potències comporta una quantitat tal de bacils que no es poden allotjar en el cos humà.

L'aparició d'aquests mutants resistents està relacionada amb la població bacil·lar inicial de la lesió (taula 11) i la seva velocitat de creixement, així com també amb les característiques pròpies de cada medicament (taula 12).

Si tractem una lesió que contingui una població bacil·lar de 10^9 amb un sol fàrmac com la isoniazida, davant la qual apareixen mutants resistents a partir de poblacions bacil·lars de 10^6 , com es representa de forma esquemàtica en la figura 32, inicialment s'eliminaran gran quantitat de bacils sensibles, amb la qual cosa el malalt millorarà i es negativitzarà la bacteriologia, però els bacils espontàniament resistents a la isoniazida se seguiran multiplicant aliens al tractament. Quan arribin a ser suficients, el malalt recaurà i la bacteriologia tornarà a ser positiva. Però des d'aquest moment, la malaltia no millorarà amb la isoniazida perquè s'haurà produït una selecció dels bacils resistents a aquest fàrmac, que ara són majoria. Aquest és el *fenomen de caiguda i elevació (fall and rise)* descrit el 1947 quan es va començar la quimioteràpia amb estreptomícina i es va demostrar que aquest fenomen també es presentava quan s'utilitzaven un per un els diferents medicaments que s'anaven introduint en la quimioteràpia de la tuberculosi. El més greu d'aquest fenomen és que **els fàrmacs, una vegada utilitzats en monoteràpia, queden inutilitzats per sempre**, ja que les resistències en els micobacteris són cromosòmiques, hereditàries i irreversibles.

Per tractar una lesió amb una població bacil·lar superior a 10^5 , que és una població en la qual ja hi pot haver bacils resistents als fàrmacs de primera línia, s'han d'utilitzar simultàniament dos fàrmacs per tal que un d'ells elimini les soques resistents a l'altre, i viceversa. Si la població bacil·lar és molt elevada, hi pot haver bacils amb mutants resistents dobles envers dos fàrmacs, per tant, el seu tractament exigeix l'ús simultani de, com a mínim, tres fàrmacs. Només la primoinfecció subclínica, amb una població bacil·lar inferior a 10^5 , i per tant sense l'existència de mutants resistents naturals, es pot tractar amb un sol medicament, la isoniazida.

Per això es va establir que la quimioteràpia ha de constar de dues fases. Una d'inicial o d'atac, en què cal utilitzar tres medicaments, ja que en iniciar el tractament la població bacil·lar és més abundant i cal cobrir el risc que existeixin mutants resistents dobles. En la segona fase o de consolidació cal utilitzar dos fàrmacs, mai un de sol, per la possibilitat que persisteixin bacils resistents al medicament utilitzat.

La primera fase pretén eliminar, al més ràpidament possible, la màxima quantitat de bacils en multiplicació activa (*acció bactericida*), tant si són doblemutants com si són monomutants. En aquesta fase cal utilitzar els fàrmacs amb major poder bactericida: la rifampicina i la isoniazida i, a distància, l'etambutol, l'estreptomícina i la pirazinamida per aconseguir una ràpida reducció de la població bacil·lar. La segona fase busca eliminar els bacils que han sobreviscut a la primera, els quals, en ser menys nombrosos, només poden contenir monomutants, per la qual cosa es poden tractar amb dos fàrmacs, però mai amb un de sol.

Taula 11. Població bacil·lar estimada segons el tipus de lesió

Infecció subclínica	$< 10^2$
Lesions nodulars	$10^2 - 10^3$
Massa caseosa sòlida	$> = 10^5$
Pell, gangli, pleura i meninge	$10^2 - 10^5$
Lesió genitourinària	10^5
Lesió osteoarticular	$10^6 - 10^8$
Tuberculosi cavitària (BK +)	$10^7 - 10^9$
Tuberculosi BK - i C +	$10^2 - 10^4$

Taula 12. Característiques dels fàrmacs antituberculosos

Fàrmac	Taxa de mutació	Potència terapèutica	Marge terapèutic	Toxicitat
Rifampicina (R)	$1/10^8$	100	2-3	Baixa
Isoniazida (H)	$1/10^6$	100	3-4	Baixa
Pirazinamida(Z)	$1/10^3$	5-10	1-2	Baixa
Etambutol (E)	$1/10^6$	3-4	1-2	Baixa
Estreptomicina (S)	$1/10^6$	30	1	Mitjana

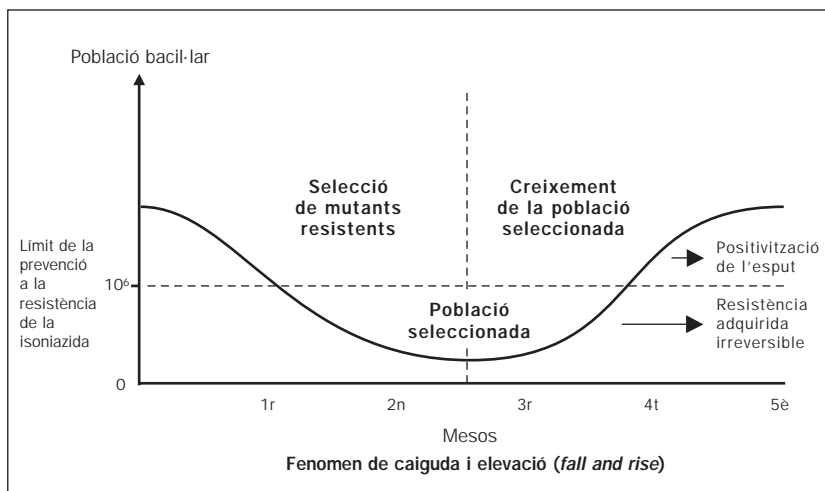
Taxa de mutació: nombre de bacils de les lesions a partir del qual sorgeixen de forma natural i espontània mutants resistents al fàrmac.

Potència terapèutica: relació entre la concentració sanguínia del fàrmac i la seva concentració inhibidora mínima *in vitro*.

Marge terapèutic: relació entre la dosi tòxica i la dosi útil.

Toxicitat: valoració global dels seus efectes adversos.

Figura 32. Tractament amb monoteràpia



b) Tipus de resistències bacil·lars als fàrmacs

En la pràctica, resistència significa que el malalt no respon al tractament com ho fa l'infectat amb bacils sensibles. A més de la resistència natural hi ha altres tipus de resistències:

- *L'adquirida o secundària*, que és producte d'una quimioteràpia incorrecta, per causa de l'ús d'un sol fàrmac (*monoteràpia*), i també per l'ús de fàrmacs associats però que no siguin tots ells eficaços, perquè ja s'hagin utilitzat anteriorment en monoteràpia o perquè les dosis o la pauta siguin incorrectes, etc. (*monoteràpia encoberta*). Per a tots dos mètodes es fa una selecció de mutants resistents a tots els fàrmacs que s'utilitzen.

Això obliga a assegurar-se que els medicaments que s'indiquen a un pacient no s'hagin utilitzat prèviament, i si s'han utilitzat, que s'han associat correctament. Una monoteràpia durant uns 15 dies invalida un fàrmac.

- *La resistència primària* és la que presenten les soques aïllades de pacients que mai no han estat tractats amb fàrmacs antituberculosos. Sembla provocada pel contagi de bacils amb resistències adquirides. A Catalunya, les dades existents indiquen que la prevalença de resistències primàries és baixa. *La resistència inicial* es refereix a la resistència primària, a més de l'adquirida amb quimioteràpies prèvies ignorades, falsejades o desconegudes.
- *La resistència encreuada*, d'escàs interès, és la que es presenta amb fàrmacs d'estructura química similar, per exemple l'estreptomicina i la capreomicina; si hi ha resistència a la segona també n'hi haurà a la primera, però no en el cas contrari.
- *La resistència transicional* és una falsa resistència que es detecta quan en el transcurs del tractament es practica un antibiograma, i és deguda al fet que els bacils que són mutants naturals resistents triguen més a ser eliminats que els que són sensibles.

c) Proves de sensibilitat

La correlació amb la clínica és bona, però les seves dificultats tècniques i el temps que es triga a disposar-ne fan que sigui més útil una anamnesi correcta dels fàrmacs presos anteriorment pel pacient.

Actualment en el nostre país no està indicat l'antibiograma inicial dels malalts perquè la resistència inicial a la isoniazida no supera el 4%. Es farà en cas de recidiva, si als tres mesos de quimioteràpia amb rifampicina se segueix presentant microscòpia positiva, en immigrants de països en pro-

cés de desenvolupament i quan es sospiti de resistència adquirida en el cas índex.

d) Per què ha de durar tant el tractament?

Per tal d'eliminar les diferents poblacions de bacils i evitar així les recidives. Experimentalment s'ha establert que en les lesions tuberculoses hi ha quatre tipus diferents de poblacions bacterianes, les peculiaritats biològiques de les quals condicionen diferents maneres d'aconseguir-ne l'extinció, ja que els fàrmacs només són actius sobre els bacils durant la seva reproducció. Aquestes poblacions que es representen en les figures 33 i 34 són:

- Població A: bacils en *creixement continu*, localitzats en les parets de les caveres, amb molta oxigenació i amb pH neutre. Són bacils extracel·lulars, molt nombrosos i per tant amb freqüents mutants resistents. Aquesta població és responsable de la gravetat de la malaltia i del contagi.
- Població B: bacils en *creixement lent*, localitzats en l'interior dels macròfags amb pH àcid.
- Població C: bacils en *creixement intermitent o semidorments*, que estan en bacterostasi amb accessos ocasionals d'activitat metabòlica. Es localitzen en el citosol a pH neutre.
- Població D: bacils *latents o dorments* per períodes de temps tan llargs que no serien atacats pels fàrmacs, i controlats únicament pel sistema immunitari. Es considera que aquesta població no té importància clínica, però se'n desconeix el paper en els malalts amb sida.

Com s'indica a la figura 35:

Els bacils de la població A condicionen el fracàs terapèutic quan una quimioteràpia incorrecta permet que la multiplicació selectiva dels mutants resistents substitueixi la població bacil·lar sensible. Els bacils de les poblacions B i C són els responsables de les recidives si la quimioteràpia no té prou durada, ja que en tenir un creixement lent o a intervals, obliguen a prolongar la quimioteràpia fins aconseguir-ne l'extinció.

Figura 33. Esquema patogènic i poblacions bacil·lars de la tuberculosi humana

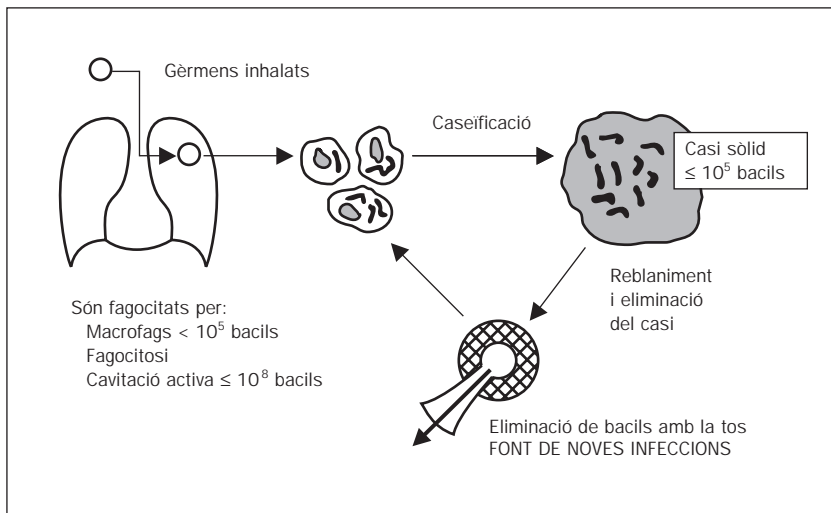


Figura 34. Poblacions bacterianes en les lesions tuberculoses

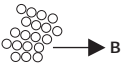
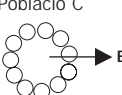
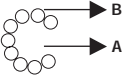
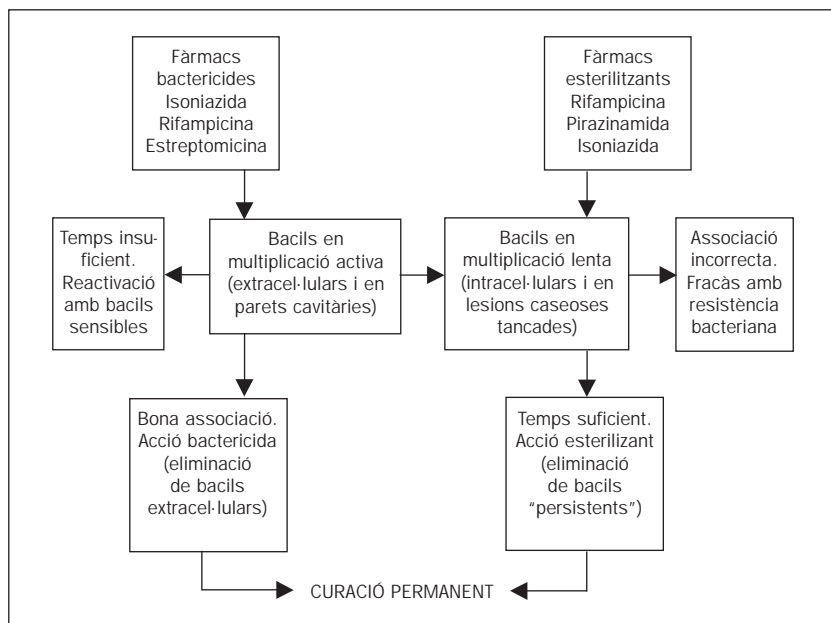
Granuloma TBC (2 cm de diàmetre)	Població bacteriana	Característiques
Fase I (10^2 bacils) Agrupació de macròfags	Població B 	Intracel·lular medi àcid Creixement lent Reservori de la A i la C Afectada per la pirazinamida
Fase II (10^{3-4} bacils) Caseificació central	Població C 	Extracel·lular. Anòxia Creixement lent i intermitent Afectada per la rifampicina (menys per la isoniazida)
Fase III Obertura al bronqui (10^8 bacils)	Població A 	Extracel·lular. Aeròbia Creixement ràpid i continu És el 95% -99% del total Afectada per la isoniazida (menys per la rifampicina)
D'ubicació desconeguda	Població D	Aturada metabòlica (bacils en estat latent) Només afectada per immunitat

Figura 35. Mecanisme de la quimioteràpia: fracàs i recaiguda



e) L'acció dels fàrmacs

- **Acció bactericida:** és la capacitat de destrucció bacil·lar, que s'exerceix principalment sobre la població A, i en menor mesura sobre la B. Els més actius són la isoniazida i la rifampicina, i després l'estreptomicina.
- **Acció esterilitzant:** és la capacitat de destruir bacils de les poblacions B i C. Els més actius són la rifampicina i la pirazinamida (que actua sobre els bacils intracel·lulars amb pH àcid), i en menor grau la isoniazida.
- **Acció de prevenció de les resistències:** és la propietat de prevenir la selecció de mutants resistents als fàrmacs que acompanyen en la pauta terapèutica. Els de major acció són la isoniazida i la rifampicina, i en segon lloc l'etambutol i l'estreptomicina, mentre que la pirazinamida té poca acció.
- **Acció bacteriostàtica:** consisteix a inhibir el desenvolupament bacil·lar sense aconseguir la seva destrucció. Aquesta acció la té l'etambutol a dosi baixa (15 mg/kg/dia).

En resum, la rifampicina és l'únic fàrmac que actua sobre les tres poblacions accessibles, la isoniazida ho fa sobre les poblacions A i B, l'estreptomicina i l'etambutol només destrueixen la població A i la pirazinamida la B.

Basant-se en això, es va demostrar que la combinació de fàrmacs amb elevat poder bactericida (la isoniazida i la rifampicina) i esterilitzant (la rifampicina i la pirazinamida) era la millor manera de tractar la tuberculosi en el menor temps. Així, associant la isoniazida, la rifampicina i la pirazinamida s'aconsegueix la negativització de la bacteriologia en el 85-90% dels malalts bacil·lífers en dos mesos. Posteriorment, la prolongació de quatre mesos més amb isoniazida i rifampicina aconsegueix la curació de pràcticament el 100% dels pacients, amb una taxa de recaigudes als cinc anys inferior al 3%.

f) Per què cal administrar la medicació en una sola presa

Perquè és més eficaç, ja que el germen es reproduïx cada 18-24 hores, resulta més còmode i el pacient l'accepta millor, facilita el control i evita oblits.

Aconseguint concentracions elevades de medicació en sèrum s'obté més activitat inhihitòria del lent creixement dels micobacteris, que persisteix entre 3 i 9 dies, la qual cosa ha permès l'ús de tractaments intermitents.

g) Fàrmacs antituberculosos

Es classifiquen en dos grups segons l'eficàcia, l'efecte tòxic i la tolerància. Els de primera línia són la rifampicina, la isoniazida, la pirazinamida, l'etambutol i l'estreptocimina, que s'utilitzen per al tractament inicial de la tuberculosi, les dosis habituals dels quals s'exposen a la taula 13. Els fàrmacs de segona línia s'utilitzen per al tractament de la tuberculosi resistent als de primera línia, o com a alternativa en situacions clíniques especials. Cal enviar el pacient a un centre especialitzat si s'han de fer servir.

- La *rifampicina* és un antibiòtic actiu contra nombrosos gèrmens. Només presenta resistència encruada davant de les altres *rifamicines*. S'absorbeix bé per via digestiva i es difon bé per tot l'organisme, encara que travessa amb dificultat la barrera hematoencefàlica, circumstància que millora quan hi ha una meningitis. S'elimina principalment per via biliar, competint amb la bilirubina. Tenyeix de color vermell taronjat els líquids corporals (la comprovació de la coloració de l'orina que apareix entre una i dues hores després de la presa i dura algunes hores serveix per confirmar el compliment del tractament; les llàgrimes tenyides poden deteriorar les lents de contacte). S'administra per via oral i, excepcionalment, intravenosa. L'absorció oral disminueix amb antiàcids i amb aliments rics en greixos, i millora si es pren en dejú.

Interfereix l'acció de nombrosos fàrmacs, com ara anticonceptius hormonals, corticosteroides, digitàlics, ketoconazol, ciclosporina, metadona, etc.

- La *isoniazida* no presenta resistència encreuada amb altres antituberculosos. S'administra per via oral i excepcionalment parenteral (intramuscular o intravenosa) i es distribueix bé per tot l'organisme. S'elimina per via renal després que es metabolitzi al fetge per acetilació, activitat que està determinada genèticament, de manera que hi ha individus acetiladors lents (2/3 de la població espanyola) i ràpids, tot i que aquesta peculiaritat no sembla influir en l'eficàcia del fàrmac ni en la incidència o la gravetat de les reaccions adverses. En els nounats s'ha demostrat una considerable prolongació del temps de vida mitjana en sèrum, per la qual cosa se'n recomana reduir la dosi. La isoniazida augmenta l'excreció renal de piridoxina, però amb les dosis recomanades això no té transcendència clínica, excepte en situacions especials (desnutrició, insuficiència renal, embaràs, diabetis, alcoholisme, edat avançada) en les quals es recomana donar 10 mg/dia de piridoxina. S'elimina per la llet materna, però no comporta cap risc per al lactant.

Taula 13. Dosis dels fàrmacs antituberculosos*

Fàrmac	Règim diari	Règim bisetmanal
Rifampicina	10 mg/kg (màx. 600 mg)	10 mg/kg (màx. 900 mg)
Isoniazida	5 mg/kg (màx. 300 mg)	15 mg/kg (màx. 900 mg)
Pirazinamida	30 mg/kg (màx. 2.500 mg)	60 mg/kg (màx. 3.500 mg)
Etambutol	25 mg/kg**	50 mg/kg
Estreptomicina	20 mg/kg*** (màx. 1.000 mg)	25-30 mg/kg*** (màx. 1.000 mg)

* Dosis recomanades per: l'OMS, la Unió Internacional contra la Tuberculosi, la Oficina Sanitària Panamericana, la Societat Espanyola de Patologia i Cirurgia Toràcica (SEPAR), la Conferència de Consens per al Control de la Tuberculosi a Espanya, la Societat Espanyola de Pneumologia Pediàtrica, el Comitè d'Experts en Tuberculosi de Catalunya, etc.

** 25 mg/kg els dos primers mesos de tractament. En endavant 15 mg/kg.

*** En pacients amb menys de 50 kg de pes, dosi màxima 750 mg.

- La *pirazinamida* és activa enfront del *M. tuberculosis* però no del *M. bovis* i altres micobacteris oportunistes. No presenta resistència encreuada amb altres fàrmacs. Només es pot administrar per via oral, i s'elimina pel fetge.
- L'*etambutol* es pot administrar per via oral o parenteral, encara que es prefereix la primera. Tampoc té resistències encreuades amb la resta de fàrmacs. Presenta una bona absorció i distribució orgànica, tot i que no travessa la barrera hematoencefàlica. En cas de meningitis s'aconsegueixen concentracions acceptables en líquid cefaloraquídi. S'elimina per l'aparell excretor.

- L'*estreptomycina* presenta resistència encreuada amb la capreomicina i la kanamicina (fàrmac molt poc utilitzat contra la tuberculosi). Aquesta resistència és unidireccional, de manera que els bacils resistents a l'*estreptomycina* no ho serien a la capreomicina, però sí a l'inrevés. Només és útil per via parenteral, es distribueix bé per l'organisme però en líquid cefaloraquídi assoleix concentracions mínimes. S'elimina per filtració glomerular. És l'únic fàrmac antituberculós de primera línia que té efectes teratògens.
- *Altres fàrmacs*. Últimament s'estan introduint com a fàrmacs de la segona línia medicaments que s'han utilitzat en altres patologies, per la qual cosa no es disposa de prou experiència del seu ús en el tractament de la tuberculosi. Es pot destacar l'*amikacina*, la *clorfacimina*, les *fluorquinolones* (l'*ofloxacina*, la *ciprofloxacina*, la *levofloxacina* i la *sparfloxacina*), *rifamicines* (la *rifabutina* i la *rifapentina*), els *macròlids* (la *claritromicina* i l'*azitromicina*), els *aminoglicòcids* (la *paromomicina*), els *inhibidors betalactàmics* (l'*àcid clavulànic*), etc.

h) Reaccions adverses als fàrmacs antituberculosos

Tots els fàrmacs tenen una quota d'efectes indesitjables que poden reduir la taxa d'eficàcia del tractament si indueixen el pacient a cometre irregularitats en la seva presa. Per evitar això, cal informar el pacient i la seva família de la possibilitat que apareguin reaccions adverses i dels símptomes habituals d'aquestes reaccions, advertir-los que consultin amb el metge si aquests apareixen i que no prenguin cap iniciativa en aquest sentit.

Sempre és preferible que se suspengui la presa de tots els medicaments simultàniament al fet que se segueixin prenent de manera irregular, que se n'abandonin uns i que se'n prenguin uns altres.

Les reaccions adverses són les següents:

- Reaccions d'intolerància, relacionades amb la via o la forma d'administració.
- Reaccions tòxiques (taula 14), generalment dosidependents.
- Reaccions d'hipersensibilitat, causades per un mecanisme immunològic.

Les primeres són les més freqüents i es controlen fàcilment ajustant la dosi, modificant la forma de prendre la medicació, utilitzant medicació simptomàtica o interrompent transitòriament tota la medicació.

Taula 14. Reaccions adverses dels fàrmacs antituberculosos

Isoniazida	Hepatitis Neuropatia perifèrica i central Lesions cutànies Reacció d'hipersensibilitat Pel-lagra Anèmia hemolítica Artràlgies Pseudolupus Gastritis
Rifampicina	Colostati hepàtica Hepatitis Reaccions cutànies Gastritis Púrpura trombocitopènica Síndrome pseudogripal Anèmia hemolítica Insuficiència renal aguda Dispnea i estat de xoc
Pirazinamida	Hepatitis Artràlgies Hiperuricèmia asimptomàtica Poagre en malalts gotosos Fotosensibilitat Trastorns gastrointestinals Dificultat en el control de la diabetis
Estreptomicina	Trastorns vestibulars Ototoxicitat Nefrotoxicitat Reaccions d'hipersensibilitat Bloqueig neuromuscular Alteracions hemàtiques: anèmia aplàstica i agranulocitosi Parestèsies peribucals Teratogènesi
Etambutol	Neuritis òptica

Les reaccions tòxiques comprometen l'estructura o la funció d'un òrgan determinat i en general estan relacionades amb un metabòlit o la forma d'excreció del fàrmac. Solen ser dosidependents, i el millor mètode de prevenir-les és indicar-ne les dosis correctes, sense passar dels màxims establerts a la taula 13.

L'increment de les dosis indicades no s'acompanya de més eficàcia terapèutica, però sí de més toxicitat.

Una forma extrema de toxicitat, afortunadament poc freqüent, són les reaccions idiosincràtiques, que es presenten ja amb la primera presa del medicament i que de vegades són especialment greus o mortals.

Les reaccions d'hipersensibilitat les pot produir una reacció al·lèrgica a qualsevol fàrmac; solen ser precoces, entre la segona i la quarta setmana. Les manifestacions habituals són les erupcions cutànies, variades i pruriginoses, i la febre. De vegades evolucionen com una malaltia del sèrum (febre, urticària i artràlgies), o com la síndrome de Stevens-Johnson, o com un xoc anafilàctic.

L'hepatotoxicitat és, segurament, la manifestació adversa que es presenta més sovint. Com s'exposa a les taules 14 i 15, hi ha molts fàrmacs i mecanismes que hi estan implicats. Encara que els factors afavoridors de la seva aparició la fan molt més freqüent en els adults que en els nens, és convenient conèixer la conducta que cal seguir en cas que aparegui:

- 1) Situació d'alarma: presència de símptomes, o increment de les alamina amino transferasa o aspartat amino transferasa més de cinc vegades i/o fosfatases alcalines més de tres vegades les seves xifres normals.
- 2) Conducta que cal seguir: retirar tots els fàrmacs durant una setmana i repetir l'anàlítica:
 - a) Si hi ha normalització clínica i analítica, s'introdueix la medicació i es repeteix l'anàlisi passada una setmana. Si es manté normal, es segueix amb el tractament.
 - b) Si passada la primera setmana sense tractament persisteixen la clínica i l'anàlítica alterades, pot succeir que: existeixi una citòlisi hepàtica i en aquest cas s'haurà de suprimir del tractament la isoniazida i/o la pirazinamida, o sigui provocat per una colostasi, i en aquest cas caldrà retirar la rifampicina. En els dos casos cal remetre el pacient a un servei especialitzat.

Si un cop reintroduïts els fàrmacs els signes o símptomes de toxicitat persisteixen, caldrà remetre el pacient a un centre de referència.

Les reaccions d'hipersensibilitat generalitzada són rares, apareixen en el primer mes i són greus, fins i tot mortals si es manté el tractament. S'han de retirar tots els fàrmacs i tractar amb antihistamínics o corticoides. Caldrà retirar tota la medicació i buscar el fàrmac responsable, i administrar-los d'un en un a dosis progressives iniciades en la meitat o en una dècima de la dosi total, segons la gravetat del quadre. Una vegada descobert el fàrmac culpable caldrà canviar-lo per un altre. Si es considera que aquest és imprescindible per al tractament es pot intentar la desensibilització administrant-lo a dosis lentament progressives i afegint-hi corticoides.

Els quadres més greus (hematològics, renals, oculars, òtics, etc.) obliguen a retirar el fàrmac responsable definitivament.

Taula 15. Hepatotoxicitat dels fàrmacs antituberculosos

Fàrmac	Tipus de lesió	Factor predisposant	Mecanisme d'acció
Isoniazida (H)	Necrosi lobulillar Inflamació portal (hepatitis aguda)	Alcohol Edat	Metabòlic
Rifampicina (R)	Hepatitis aguda Hepatitis colostàtica	Associació amb isoniazida	Inducció enzimàtica Hipersensibilitat
Pirazinamida (Z)	Hepatitis aguda	Dosis elevades	Directe

8.3. Esquemes terapèutics recomanats

En la nostra situació epidemiològica, amb una taxa de bacils amb resistència primària a la isoniazida possiblement inferior al 5%, la pauta recomanada per al tractament inicial de la tuberculosi és la següent:

Règim diari
2 mesos amb R+H+Z, seguits de 4 mesos d'R+H
2RHZ / 4RH

Una pauta igualment efectiva, però possiblement pitjor acceptada per part dels malalts, és la següent:

Règim diari
2 mesos amb R+H+E o S, seguit de 7 mesos amb R+H

Aquesta pauta està indicada en situacions especials: gota, hepatopatia lleu, diabetis insulínica i embaràs (en aquest cas no s'ha d'utilitzar l'estreptomicina).

El tractament amb quatre fàrmacs en la fase inicial és per prevenir la formació de mutants bacil·lars farmacoresistents, o quan hi ha una sospita raonable que aquests mutants poden existir i en formes clíniques greus. Per tant aquesta pauta està indicada:

- En les formes de disseminació hematogènica (tuberculosi miliar i meningitis tuberculosa) amb el següent esquema terapèutic:

Règim diari

2 mesos amb R+H+Z+E o S, seguit de 7 o 10 mesos d'R+H

- En els casos de tuberculosi associada a sida, l'esquema terapèutic és el següent:

Règim diari

2 mesos amb R+H+Z+E o S, seguit de 7 mesos amb R+H

A més, s'utilitzarà en:

a) Situacions clíniques especials:

Formes extenses
Adenopaties fistulitzades
Serositis extenses
Poliserositis

b) Situacions epidemiològiques:

Cas índex amb bacils resistents a alguns dels fàrmacs principals (R o H)
Convivència o contacte íntim amb malalts amb risc de patir farmacoresistència bacilar:

- Fracàs terapèutic
- Mals col·laboradors
- Immigrants recents
- Indigents
- Presos
- Alcohòlics
- UDVP
- Sida

És preferible utilitzar els preparats farmacèutics que associen R+H o R+H+Z; en aquest cas, i si el malalt pesa més de 60 kg, cal ajustar la dosi de Z. Aquests preparats són més ben acceptats pel malalt, faciliten el tractament i eviten la monoteràpia.

La tuberculosi extrapulmonar, que habitualment té menys població bacil·lar es pot tractar amb aquestes pautes, però en cal conèixer algunes peculiaritats:

- Tuberculosi pleural: cal evacuar el líquid, amb finalitat diagnòstica o quan hi ha compromís respiratori i fer rehabilitació respiratòria per tal d'evitar o reduir la paquipleuritis residual.
- Meningitis tuberculosa i tuberculoma cerebral: a causa de les dificultats en el pas de la barrera hematoencefàlica dels diversos fàrmacs, s'aconseïlla el tractament amb quatre fàrmacs inicials i prolongar-lo fins als 9-12 mesos amb aquest esquema:

2 mesos amb R+H+Z, S o E, seguit de 7 o 10 mesos d'R+H+Z

Les dosis s'incrementaran: isoniazida: 10 mg/kg; i pirazinamida: 35 mg/kg. Mai no s'utilitzarà la via intratecal per administrar fàrmacs. És aconsellable afegir corticoesteroides de tractament.

- Tuberculosi limfàtica: pot tenir una evolució tòrpida amb reaparició o abscessificació de noves adenopaties, durant el tractament o un cop acabat, sense que es demostrï reactivació bacteriològica. No és necessari modificar el tractament. La cirurgia pot ser causa de cicatrius deformants importants. Si la malaltia és per micobacteris ambientals, com és freqüent en els nens, la quimioteràpia antituberculosa sol ser poc efectiva i és preferible el tractament quirúrgic.
- Tuberculosi osteoarticular: quan en el mal de Pott hi ha compressió medular és necessari el tractament quirúrgic i prolongar el tractament fins als 9 mesos.
- Tuberculosi renal: no cal recórrer a la cirurgia excepte si es presenten seqüeles greus amb infeccions de repetició freqüents o estenosis ureterals.
- Pericarditis tuberculosa: la pericardiectomia és inevitable en molts casos, especialment si evoluciona cap a pericarditis constrictiva.

8.3.1. Corticoides en el tractament de la tuberculosi

Tot i que és molt discutit, en les situacions que s'indiquen es pot recomanar que la quimioteràpia es complementi amb prednisona, 1 mg/kg/dia o dosis equivalents d'altres preparats, durant 4-6 setmanes, i continuar en dosis decreixents durant el mateix període fins a suprimir-la. El fonament d'aquesta indicació és que l'acció antiinflamatòria dels corticoides eviti situacions o seqüeles greus. Les indicacions són:

- Situacions de gravetat extrema.
- Miliars agudes sufocants.
- Meningitis (s'ha recomanat l'ús de dexametasona)
- Pleuritis (extensa), pericarditis i peritonitis.

- Formes primàries amb grans adenopaties que causen compressió bronquial important.
- Tuberculosi genitourinària o anexitis de la nena.

8.3.2. Tractaments intermitents

Els que més s'han utilitzat són els següents:

- Un mes d'RHZ en presa diària, seguit de cinc mesos amb presa dos cops per setmana d'RH. És a dir:

1RHZ / 5 H₂R₂

- I també:

2RHZ / 4R₂H₂

0,5RHZS / 1,5R₂H₂Z₂S₂ / 4R₂H₂

Aquest tractaments només es poden fer en programes perfectament controlats, assegurant la comprovació directa de la presa de la totalitat de les dosis programades. Entre nosaltres estan indicades en els casos amb famílies mal complidores.

8.4. Seguiment del nen en tractament antituberculós

És molt freqüent que els tractaments mèdics prolongats no siguin acceptats pels pacients, especialment si es troben lliures de símptomes, com és el cas habitual del malalt tuberculós. La responsabilitat del metge i de tot l'equip assistencial no s'acaba amb el diagnòstic i la indicació terapèutica, sinó que continua per tal de facilitar i aconseguir la curació del malalt. El seguiment del pacient en quimioteràpia antituberculosa pretén el següent:

- Assegurar i comprovar el compliment correcte del tractament, recuperant els abandonaments.
- Detectar precoçment i tractar les reaccions adverses.
- Aconseguir i comprovar la curació del pacient.

Per assolir aquests objectius és necessari:

a) Per part de personal no facultatiu (infermeria, serveis socials, voluntariat, etc.):

- Aconseguir una comunicació perfecta amb la família del malalt, facilitar-li un telèfon i un horari de contacte amb el metge o la seva infermera, per tal que pugui consultar els dubtes. Procurar que sempre el visiti el mateix equip assistencial.
- Anotar a la seva fitxa, a més del domicili, el major nombre possible d'adreces i telèfons on se'l podria localitzar (escola, familiars pròxims, lloc de feina de la mare, etc.) si fos necessari o en el cas que no acudís a les cites.

- Planificar la programació de visites adaptada a les necessitats de la família i, si és possible, recordar-li la cita amb antelació. És molt important que es contacti amb urgència amb tots els qui no han acudit a una cita concertada i convèncer-los de la necessitat que siguin visitats en una altra data que prefereixin.
- Quan el pacient no és tractat pel seu metge habitual, aquest ha de ser informat periòdicament de l'evolució.
- Informar-lo àmpliament, correctament i pacientment, totes les vegades que sigui necessari, de com ha de prendre la medicació (donar-li també per escrit o amb esquemes), dels símptomes que presenten les reaccions adverses i dels efectes secundaris menors que apareixen amb freqüència: borradura, coloració de l'orina i altres líquids corporals, fotosensibilitat de la pirazinamida, etc. Incitar-lo a preguntar sobre tot el que dubti o cregui necessari, que no se senti inhibit.

b) Seguiment mèdic

Les visites de control durant la quimioteràpia seran com a mínim mensuals. En el cas, freqüent, de no tenir confirmació bacteriològica és convenient que es visiti a les 2-3 setmanes després de l'inici del tractament per comparar les imatges radiològiques en les dues dates, comprovar que les instruccions donades s'han entès i que es compleixen, i si és el cas, corregir errors abans que, amb el transcurs del temps, adquireixin major transcendència.

El control radiològic s'aconsella fer-lo a les 2-3 setmanes, als 2 mesos i per l'alta.

Les visites s'han de dirigir primordialment a interrogar sobre reaccions adverses i tolerància de la medicació; a fer educació sanitària aclarint els dubtes que es presenten sobre la malaltia, el contagi, el tractament, la vacunació durant el tractament, etc.; a comprovar la presa de medicació controlant la coloració de l'orina o practicant la reacció d'Eidus-Hamilton (que s'ha de fer sense que la família sospiti el motiu, per exemple dient-los que es necessita comprovar la tolerància de la quimioteràpia) o controlant la medicació consumida, així com també la dosi.

En els casos amb bacteriologia positiva es comprovarà la situació dos mesos després d'iniciar el tractament (si presenta expectoració) si ja és negativa, i si és possible també s'analitzarà abans de donar l'alta. Si passats dos mesos encara és BK +, es repetirà cada mes fins que negativitzi l'espüt (si això no s'ha produït després de tres mesos de quimioteràpia amb rifampicina és criteri de fracàs terapèutic).

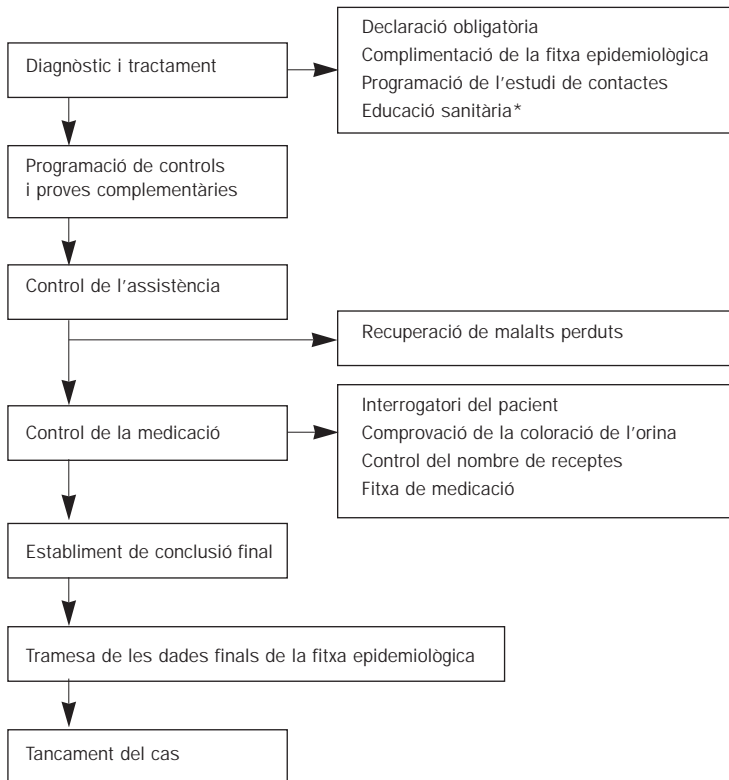
La velocitat de sedimentació globular és molt inespecífica i no té valor per al control de l'eficàcia del tractament. Tampoc la radiologia té molt valor, ja que l'evolució de les imatges radiològiques depèn de factors individuals i és molt variable.

La tuberculosi, sigui quina sigui la seva localització, és una malaltia de notificació obligatòria i individualitzada (o nominal) i s'obliga també a complir la fitxa epidemiològica que serà tramesa, junt amb l'imprès de notificació obligatòria, seguint el circuit habitual de les malalties de declaració obligatòria. La fitxa epidemiològica es completarà un cop finalitzat el tractament o quan es conegui la conclusió final del cas; després s'enviarà no vament als serveis sanitaris corresponents.

L'esquema de la taula 16 sintetitza tots els aspectes del seguiment que s'han comentat.

Després de l'alta, si es té la seguretat que el tractament s'ha acomplert correctament, el malalt no necessita més controls per la tuberculosi tot i que les seves seqüeles poden evolucionar amb patologia diferent: bronquièctasi, síndrome del lòbul mitjà, etc.

Taula 16. Conducta a seguir davant d'un malalt tuberculós



* S'ha de reforçar en totes les etapes.

8.5. Situacions que es poden presentar en el transcurs del tractament antituberculós

8.5.1. Malalties intercurrents durant el tractament antituberculós

Com a norma general, durant el temps que dura el tractament antituberculós s'ha de reduir l'ús de la medicació no estrictament necessària. Si això no fos possible, cal tenir present la freqüència de la interacció entre els diversos medicaments i que possiblement hi haurà un increment de la seva toxicitat.

Actualment poques malalties incideixen negativament en l'evolució habitualment favorable de la tuberculosi amb el tractament. En canvi, hi ha malalties que sí que poden modificar l'efecte del tractament de la tuberculosi ja que afecten diversos aspectes del metabolisme o l'activitat dels fàrmacs que s'hi utilitzen, entre aquestes malalties hi ha les del fetge i vies biliars (hepatitis víriques, cirrosi, colostasis), les que afecten el ronyó (nefritis, nefrosi, insuficiència renal crònica), síndromes de mala absorció intestinal, coagulopaties, immunodeficiències greus (sida, limfomes), etc.

Els processos que cursen vòmits o diarrees agudes poden causar un dèficit en l'absorció de la medicació antituberculosa, per la qual cosa s'ha de suspendre la totalitat del tractament fins que el procés remet. El vòmit ocasional, si és abundant i es produeix abans de mitja hora després de la presa de la medicació, n'obliga a repetir la presa sencera.

8.5.2. Tuberculosi i vacunació

La tuberculosi activa és una contraindicació per a totes les vacunes. Després de dos mesos de tractament efectiu de la malaltia la població bacil·lar ha disminuït considerablement i a partir d'aquest moment ja es pot aplicar qualsevol tipus de vacuna.

En teoria, tant algunes vacunes víriques vives com les corresponents malalties poden agreujar la tuberculosi o interferir negativament en el seu mecanisme immunitari. Això no es produeix quan la tuberculosi està en tractament. També s'afirma que les malalties víriques i les vacunes de virus vius redueixen la reactivitat de la prova tuberculínica, encara que és estrany que siguin causa de reaccions tuberculíniques falsament negatives. Per evitar aquesta possibilitat és aconsellable que si és possible es deixin transcórrer uns dos mesos entre la vacunació amb virus vius i la pràctica de la prova de la tuberculina.

8.5.3. Tuberculosi i escola

El nen malalt de tuberculosi no bacil·lífera (sigui pulmonar o extrapulmonar) no es pot considerar font de contagi i, si el seu estat físic ho permet, ha d'assistir a l'escola i mantenir una activitat normal, incloent els esports i

l'exercici físic. Si la tuberculosi és bacil·lífera o es tracta d'una tuberculosi pulmonar de forma postprimària, el nen pot tenir capacitat contagiante i no s'ha de reincorporar al col·legi fins que hagi negativitzat l'esput o fins que, almenys, faci quatre setmanes que està en tractament que contingui isoniazida i rifampicina.

Per tant, l'actitud preventiva que ha de pendre l'escola en aquestes dues circumstàncies ha de seguir aquesta pauta: si el nen té una tuberculosi no contagiante, i quan es diagnostica infecció tuberculosa (positivitat de la reacció tuberculínica) cal buscar el cas que l'ha contagiante. Per això s'ha d'iniciar l'estudi entre la família i els contactes pròxims, i si no es troba caldrà explorar els professors i els adults del col·legi amb els quals hagi tingut un contacte freqüent. Si la tuberculosi del nen té capacitat contagiante, cal explorar els seus companys de classe i d'altres activitats que realitzi, així com també els seus professors i considerar-los contactes d'alt risc.

La situació epidemiològica actual, amb prevalences d'infecció baixes (entre el 3% i el 5%) entre els alumnes i altes entre els professors i el personal adult de l'escola, fan que els brots epidèmics de tuberculosi a les escoles siguin cada vegada més freqüents. Davant d'aquests brots cal actuar seguint la pauta habitual de l'estudi de contactes, considerant que habitualment són situacions d'alt risc en les quals està indicada la quimioprofilaxi primària.

8.5.4. El règim de vida del nen afectat de tuberculosi

La vida del nen durant el tractament de tuberculosi ha de ser l'habitual, no s'ha de modificar mai. Mentre duri la simptomatologia inicial i segons aquesta, pot ser necessari fer repòs al llit (absolut o relatiu) i tractament simptomàtic (antipirètics, analgèsics o antitussígens).

Està totalment comprovat que ni el repòs, ni l'alimentació hipercalòrica i/o hiperproteica, ni la medicació tònica o els complements vitamínics no ajuden a guarir la tuberculosi sigui quina sigui la seva localització.

El nen malalt o infectat de tuberculosi té una immunitat protectora enfront d'infeccions posteriors, per tant ja no és necessari aïllar-lo del cas índex, llevat que aquest no acceptés el tractament indicat.

Es podria dir el mateix quan el nen està sotmès a una pauta de quimioprofilaxi primària, ja que la presa diària d'isoniazida evita la nidació dels bacils que pugui rebre. No obstant això, en nens molt petits (menys de 2 anys) o quan es sospiti que el cas índex pot presentar bacils resistents a la isoniazida, és aconsellable que a més de la quimioprofilaxi es mantingui la major separació física possible respecte al cas índex durant les primeres 4-6 setmanes de tractament d'aquest, o bé fins que negativitzi l'esput, o bé fins que es comprovi una evident millora clínica i radiològica, o se sàpiga que no hi ha resistència bacil·lar.

9. Prevenció i control de la tuberculosi

Les mesures de profilaxi antituberculosa han passat per diferents fases en el transcurs dels anys. Primer va ser necessari evitar la mort del malalt, per tal d'aconseguir-ho calia realitzar un diagnòstic precoç i millorar les seves condicions físiques. Posteriorment es va intentar disminuir la transmissió del bacil en la comunitat ingressant els malalts en centres específics: els sanatoris. Amb la introducció de la quimioteràpia antituberculosa es van assolir aquests dos objectius. Simultàniament, es va procurar millorar els estàndards de vida de la comunitat, amb la qual cosa s'actuava sobre la transmissió de la malaltia, el risc d'emmalaltir i el risc de morir. A continuació es va intentar evitar la malaltia, cosa que es pot aconseguir mitjançant la quimioprofilaxi de l'individu infectat i mitjançant la vacunació del no infectat. Finalment, es va mirar d'evitar la infecció dels individus a través de la pasteurització de la llet per al consum, del diagnòstic precoç i el tractament correcte dels casos, del control dels seus contactes i de la quimioprofilaxi primària dels individus exposats a contagi.

La prevenció de la tuberculosi intenta evitar la transmissió del bacil i la infecció, però si això ja s'ha produït, ha d'evitar el pas d'infecció a malaltia.

Els mètodes preventius es poden agrupar així:

1. Els que actuen sobre les fonts d'infecció.
 - Recerca i tractament dels casos
2. Els que actuen sobre el reservori del bacil.
 - Recerca i tractament d'individus infectats
 - Recerca i sacrifici d'animals infectats (especialment vaques)
3. Mesures que actuen sobre el mecanisme de transmissió.
 - Aïllament respiratori de les fonts de contagi
 - Desinfecció de les seves secrecions respiratòries
 - Ventilació adequada de l'habitació del pacient contagiós
 - Esterilització de la llet de vaca per al consum humà.
4. Accions sobre la població susceptible.
 - Millorar la situació socioeconòmica
 - Perfeccionar la cobertura medicoassistencial
 - Educació sanitària de la població
 - Vacunació

La prevenció està íntimament relacionada amb les mesures de control de la tuberculosi, que són les següents:

- Tractament correcte dels casos
- Control dels seus contactes, que és la població més exposada al contagi
- Seguiment dels casos fins aconseguir-ne el guariment

9.1 Recerca i tractament de malalts i d'infectats

En cap país desenvolupat no s'admet avui dia la separació d'aquestes activitats: tot cas diagnosticat de tuberculosi ha de ser tractat.

El diagnòstic precoç i el tractament correcte dels casos, que en suprimeix la contagiositat en poc temps, és el millor mètode preventiu de la tuberculosi.

Hi ha dos mètodes de recerca de casos: el passiu, que consisteix a diagnosticar la tuberculosi en els pacients que consulten per símptomes suggeridors o en els que es descobreix una imatge radiològica sospitosa, i l'actiu, quan en una població suposadament sana es fan cribratges tuberculínics o radiològics de tòrax per descobrir casos de tuberculosi.

En el nostre país, com en tots els països desenvolupats, les taxes actuals de prevalença de la infecció i de la malaltia han fet que aquests cribratges sobre la població general siguin ineficients. La tuberculosi en aquests països s'ha concentrat en determinats grups de risc, que estan condicionats per la situació socioeconòmica, el risc individual de contagi o l'estat immunitari causat per diverses malalties i hàbits tòxics. La recerca activa de casos només ha d'incidir en els individus dels grups de risc, que es defineixen com aquells en els quals la incidència de casos de tuberculosi és de 100 per 100.000 habitants o més, o bé els que presenten una incidència netament superior a la taxa d'incidència de la comunitat.

Pel que fa als nens cal tenir present que:

- 1. Des del punt de vista epidemiològic, el nen pertany al mateix grup de risc que els adults del seu entorn.**
- 2. Un nen infectat pel *M. tuberculosis* alerta sobre l'existència d'una font de contagi pròxima a ell.**

Per tant, en pediatria s'han de considerar els grups de risc de la taula 17.

Taula 17. Grups amb risc de contreure tuberculosi

Contactes amb un cas de tuberculosi, especialment si és bacil·lífera
Fills i contactes freqüents d'individus: Usuaris de droga per via parenteral (UDVP) Infectats pel VIH Persones empresonades i expresidiaris recents (menys de 2 anys) Alcohòlics Indigents i altres sociopaties importants Malalts crònics o mal complidors del tractament Immigrants recents (menys de 2 anys) procedents de països d'alta endèmia tuberculosa
Residents en zones geogràfiques d'alta endèmia
Residents en zones deprimides en l'àmbit socio sanitari
Nens immunodeprimits per malaltia o tractaments

El maneig dels nens dels grups de risc, amb excepció dels contactes i dels immunodeprimits, és el següent:

1. Reacció tuberculínica a tots els que tenen una reacció tuberculínica desconeguda o no documentada, o una reacció tuberculínica negativa en el període previ d'1 a 2 anys.
2. Radiografia de tòrax, front i perfil, a tots els reactors de 5 mm o més (sense tenir en consideració l'antecedent de vacunació BCG prèvia).
3. En els que presentin anomalies radiològiques, continuar el procediment diagnòstic. Si es confirma la tuberculosi se l'indicarà quimioteràpia.
4. Si la radiografia és normal s'ha d'avaluar la indicació d'un tractament preventiu.

Aquesta sistemàtica s'ha d'efectuar, a partir dels primers 18-24 mesos de vida i si les circumstàncies epidemiològiques no es modifiquen, cada any, màxim cada dos anys (exceptuant els contactes que es faran quan s'hagi diagnosticat el cas índex). En aquestes visites consecutives, si el nen és tuberculinonegatiu, se li repetirà la prova de tuberculina, però si ja és tuberculinopositiu i ha fet quimioprofilaxi o quimioteràpia, serà interrogat i explorat acuradament i se li farà la radiografia de tòrax si es detecten símptomes o signes sospitosos.

No es pot recomanar la recerca activa de casos en els nens no pertanyents a grups de risc, però sí que és convenient que entre els 14 i els 16 anys, quan el noi es troba plenament socialitzat i s'ha incrementat notablement el risc d'infecció, se li faci una prova de tuberculina. Amb aquesta pràctica es podrà detectar el 80% de la població que ha estat infectada pel *M. tuberculosis*. Si la reacció tuberculosa resulta negativa li serà molt útil com a punt de referència per al diagnòstic de quadres clínics que puguin aparèixer posteriorment.

En els nens immunodeprimits, especialment si la immunitat cel·lular està molt deteriorada, la valoració de la reacció tuberculínica és difícil. En ells, sigui quina sigui la mida de la induració produïda, aquesta pot tenir valor diagnòstic i una tuberculina negativa no exclou la infecció tuberculosa.

9.2. Control dels contactes

El mecanisme de transmissió de la infecció fa que els nens, contactes convivents o freqüents d'un malalt de tuberculosi, especialment si és pulmonar i bacil·lífera, siguin un grup de risc elevat que cal examinar. El risc és més elevat si el cas índex és la mare i/o el nen té poca edat. A efectes de risc de contagi, s'ha d'atribuir al mestre malalt la mateixa categoria que a un membre de la família.

El control de contactes és una de les activitats més efectives per aconseguir el control de l'endèmia d'una comunitat. Aquesta activitat permet classificar els contactes en tres grups:

- a) Individus exposats però encara no contagiats, són tuberculinonegatius. Correspon al grup I de la classificació ATS (taula 9). *La quimioprofilaxi primària* evita en moltes ocasions la infecció.
- b) Individus infectats però no malalts encara, és a dir el grup II de la classificació ATS. Possiblement siguin convertors de la reacció tuberculínica, amb alt risc d'emmalaltir. *La quimioprofilaxi secundària* redueix considerablement aquest risc.
- c) Individus ja malalts, grup III de la classificació ATS, habitualment amb formes primàries i, per tant, poc o gens contagiants. *La quimioteràpia* evitarà que arribin a ser fonts de contagi.

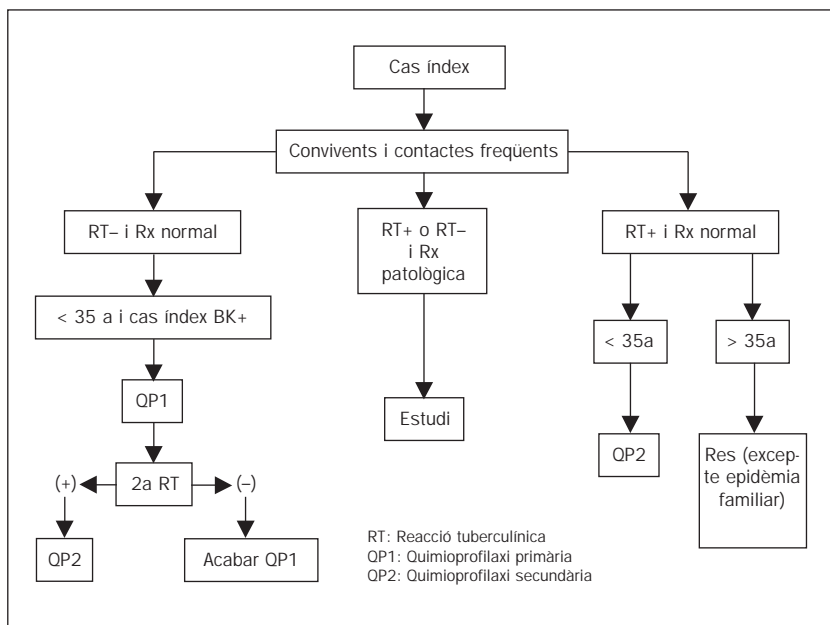
El control dels contactes s'ha de fer seguint l'algorisme de la figura 36.

9.2.1. Investigació de la font d'infecció del nen

Encara que una part important (fins a un 60%) de nens amb tuberculosi s'acostuma a diagnosticar en els estudis de contactes, de vegades aquest diagnòstic es produeix sense que se'n conegui la font d'infecció, la detecció de la qual té una importància òbvia per al control de l'endèmia tuberculosa.

En teoria, no hauria de ser difícil trobar la font d'infecció d'un nen amb tuberculosi per les raons següents: en tots els casos, pràcticament, es tracta d'una tuberculosi primària, és a dir, que apareix poc temps després d'adquirir la infecció, i, a més, perquè l'àmbit de relacions del nen és reduït i en la majoria dels casos assequible a la investigació, especialment com més petit és el nen.

Figura 36. Algorisme del control de contactes d'un cas de tuberculosi



Per valorar el rendiment esperat de la investigació de la font d'infecció és útil tenir en compte la cronopatologia de la tuberculosi (figura 4), ja que de la forma clínica de presentació es pot deduir el temps transcorregut des de la infecció i així es poden estudiar els contactes que hagués tingut el nen malalt en aquest interval. Per això, s'hauria de trobar amb facilitat la font d'infecció dels nens amb tuberculosi miliar o amb una meningitis tuberculosa. Tanmateix, la font d'infecció no sempre es troba, especialment en un terç dels casos de nens amb edat inferior a tres anys, i en els dos terços si l'edat del nen malalt es troba al voltant dels 14 anys.

En el cas del nen amb diagnòstic d'infecció tuberculosa (no malalt) sense font d'infecció coneguda, pot ser rendible buscar la font d'infecció com més petit sigui el nen (sempre en els menors de 4-5 anys) per la facilitat que hi pot haver de localitzar-ne els contactes previs i, també si hi ha l'antecedent d'una prova tuberculínica negativa en el nen infectat, ja que aquest fet delimitarà la data a partir de la qual s'ha de fer la investigació; com més curt sigui aquest interval més fàcil (i obligatòria) serà la recerca de la font d'infecció. L'existència d'un eritema nodós és un cas especial, ja que s'accepta que aquest apareix quan es produeix el viratge tuberculínic, fet que limita el temps transcorregut des de la infecció a un màxim de 2-3 mesos.

La detecció de la font d'infecció entre els contactes del nen malalt, o solament infectat, consisteix a trobar-hi malalts amb tuberculosi pulmonar i bacteriologia de l'esput positiu (bacil-loscòpia positiva o, en ocasions, bacil-loscòpia negativa i cultiu positiu). D'aquí la necessitat de fer una radiografia pulmonar i, en el seu cas, de bacteriologia d'esput dels contactes sospitosos de ser la font d'infecció, de manera que el resultat de la prova tuberculínica perd protagonisme.

9.3. Quimioprofilaxi antituberculosa

És l'administració de medicació específica a individus sans amb finalitat preventiva. Pretén prevenir la infecció dels individus exposats al contagi (quimioprofilaxi o quimioprofilaxi primària) o evitar la malaltia dels ja infectats (quimioteràpia de la infecció, tractament preventiu o quimioprofilaxi secundària).

La quimioprofilaxi és una mesura preventiva eficaç, útil per evitar els futurs casos de tuberculosi i, per tant, per reduir l'endèmia, però és preferible no indicar o que no es faci la quimioprofilaxi al fet que es realitzi incorrectament. Abans d'indicar una quimioprofilaxi és indispensable descartar l'existència de malaltia tuberculosa activa.

El fàrmac més utilitzat, amb el qual es té una gran experiència, és la isoniazida, en dosis de 5 mg/kg, sense excedir els 300 mg/dia, i en règim diari. Hi han altres pautes, com la isoniazida bisetmanal o l'associació isoniazida i rifampicina, amb la qual s'escurça molt el període de tractament. La quimioprofilaxi primària està indicada per a tots els individus, de qual-sevol edat, tuberculinonegatiu (excloses les situacions d'anèrgia), convivents i/o amb contacte íntim amb un malalt de tuberculosi pulmonar bacil·lífera, però la seva indicació principal és per a nens i adults joves. En els contactes no convivents, sobretot si són adults, el risc de contagi és menor i la indicació de la quimioprofilaxi d'aquest tipus és relativa. La quimioprofilaxi primària s'ha de mantenir durant 3 mesos després d'haver suspès el contacte amb el focus o que el focus hagi deixat de ser contagiós.

La quimioprofilaxi secundària està indicada en els reactors a la tuberculina que presenten un risc especial que la malaltia hi progressi (individus en perill) o que si emmalalteixen de tuberculosi tenen gran capacitat de contagiar (individus perillosos). Els individus tuberculinopositius no malalts tenen una població bacil·lar inferior a 100.000 en lenta activitat metabòlica i reproductora. És suficient la presa diària o intermitent d'un sol fàrmac

(isoniazida) per reduir-la considerablement i de vegades eliminar-la del tot. Això produeix un efecte protector suficient i durador, que pot desaparèixer si l'individu se sotmet a un risc alt d'infecció tuberculosa o si la seva immunitat cel·lular es deteriora notablement. La indicació de la quimioprofilaxi s'ha d'establir individualment tenint en compte que:

- No tot individu infectat pel *M. tuberculosis* desenvolupa la tuberculosi.
- La quimioprofilaxi secundària amb isoniazida és una activitat de la qual s'espera un possible benefici, quant a evitar la tuberculosi, que és una malaltia transmissible, però que té un risc baix d'induir hepatotoxicitat.
- A menor edat de l'individu, menor és el temps transcorregut des de la infecció i per tant major és el risc de desenvolupar la tuberculosi. En canvi, és menor el risc d'hepatotoxicitat induïda per la isoniazida. S'ha establert que a l'edat de 45 anys el quocient risc/benefici de la quimioprofilaxi secundària és 1.

Tot això permet considerar que els nens tuberculinopositius són, en principi, candidats a la quimioprofilaxi, ja que, naturalment, no ha passat gaire temps des que s'han infectat, per la qual cosa tenen un risc alt de desenvolupar la tuberculosi, i la toxicitat de la isoniazida és pràcticament nul·la.

S'ha demostrat que el benefici aconseguit amb la quimioprofilaxi, quant a la prevenció de la tuberculosi, està relacionada directament amb la durada del tractament, de manera que amb 6 mesos de durada (el mínim aconsellable) s'aconsegueix un 70% de prevenció de la tuberculosi i amb 12 mesos (el màxim aconsellable) la taxa de prevenció és del 90%. No obstant això, aquestes taxes de prevenció depenen també del grau de col·laboració del nen, és a dir, que són directament proporcionals al nombre de dosis de fàrmac que es pren durant tot el tractament.

Per tant, en casos d'infants tuberculinopositius sense factors de risc associats, sis mesos de quimioprofilaxi són suficients, però en casos que presentin un risc major (convertors recents, familiars d'un malalt bacil·lífer, nens amb malalties i tractaments immunodepressors) la quimioprofilaxi ha de durar nou mesos i millor un any. Cal insistir que la situació de màxim risc d'emmalaltir de tuberculosi la tenen els infectats simultàniament per VIH i per *M. tuberculosis*, i en aquests la quimioprofilaxi amb isoniazida sempre ha de durar 1 any.

També es recomana la quimioprofilaxi amb isoniazida i rifampicina en nens menors de 5 anys amb antecedents de contagi intrafamiliar i reacció tuberculínica positiva, especialment quan sigui de gran induració (12 mm de diàmetre o més) o bé que tingui vesiculació o necrosi. Aquesta recomanació s'ha justificat pel perill de disseminacions hematogèniques que tenen aquests malalts i per les dificultats diagnòstiques que hi ha, ja que el tractament només amb isoniazida pot ser causa de monoteràpia. Sovint la pau-

ta de quimioprofilaxi amb dos fàrmacs es manté durant les 6-8 primeres setmanes, amb la qual cosa es redueix molt la població bacil·lar i si durant aquest temps no s'han modificat la clínica i la radiologia, cal retirar la rifampicina de la pauta profilàctica.

9.3.1. Seguiment de la quimioprofilaxi

Un cop establerta la indicació i la pràctica del tractament preventiu amb isoniazida, es recomana efectuar controls periòdics mensuals durant el temps programat de tractament. Els seus objectius són constatar i estimular el compliment de la terapèutica i detectar els possibles efectes secundaris de la isoniazida, que, d'altra banda, són poc freqüents en la infància. La toxicitat hepàtica no supera l'1% i l'elevació asimptomàtica i transitòria de les transaminases (que no obliga a retirar el fàrmac) és inferior al 2%. Així doncs, no és necessari realitzar rutinàriament una monitorització bioquímica de la funció hepàtica si no quan el nen presenti clínica suggeridora d'hepatitis, sobre la qual s'investigarà en els controls periòdics, a part que s'alertarà la família del nen respecte a la simptomatologia de la probable, encara que poc freqüent, hepatitis per isoniazida, de manera que si el nen presenta anorèxia i astènia prolongada, així com vòmits i dolor abdominal, hauria d'anar a la consulta sense esperar la visita programada, i suspendre la medicació segons la intensitat del quadre i, naturalment, sempre que presentés colúria i icterícia. Un cop confirmada analíticament l'afectació hepàtica, a més de la clínica, es retirarà definitivament la isoniazida.

En els casos que el nen presentés una disfunció hepàtica prèvia a la quimioprofilaxi, o s'hagués de tractar, a més, amb un altre fàrmac potencialment hepatotòxic, caldria practicar-li un control bioquímic periòdic de la funció hepàtica (a més, naturalment, del clínic) per a detectar-ne tan aviat com sigui possible un deteriorament i retirar en conseqüència la isoniazida i l'altre fàrmac hepatotòxic, si n'hi hagués, encara que aquest deteriorament només es tradueix analíticament. Per aquesta raó s'haurà de tenir constància analítica de la situació hepàtica prèvia a l'inici del tractament.

La toxicitat no hepàtica de la isoniazida encara és menys freqüent en la infància, però també cal esbrinar-ne la presència en els controls periòdics. Si la quimioprofilaxi es fa amb la intervenció d'un altre fàrmac, com la rifampicina, l'actuació serà similar però tenint en compte la possible toxicitat del fàrmac emprat, i el seguiment haurà de ser més rigorós que en el cas de la isoniazida, ja que no es disposa d'una experiència tan àmplia com amb aquest últim fàrmac.

9.4. Vacunació antituberculosa

Des que es va demostrar l'etiologia infecciosa de la tuberculosi hi ha hagut nombrosos intents d'obtenció d'una vacuna eficaç que, en realitat, encara no s'ha aconseguit. Les dues vacunes que han mostrat major eficàcia han estat la que es va obtenir a partir del *Mycobacterium microti* o bacil del ratolí de camp, i la que es va elaborar a partir d'una soca de *Mycobacterium bovis* que, després de 230 cultius successius en un medi de patata amb bilis de bou glicerina, es va transformar en un bacil viu no virulent per a l'home i els animals d'experimentació. Aquest bacil es coneix amb el nom BCG, corresponent a les inicials dels investigadors que el van obtenir, Calmette i Guérin, i s'ha utilitzat per fabricar la vacuna que s'ha implantat arreu del món. Es va començar a aplicar en la dècada de 1920 i en els anys setanta s'utilitzava en 169 països de tot el món i actualment s'estima que han estat vacunats més de dos mil milions d'individus.

No obstant aquesta difusió, la vacuna BCG és la més controvertida de totes a causa de la poca garantia que ofereix. Els assajos clínics i els estudis epidemiològics efectuats han demostrat que les taxes de protecció conferides per la vacunació han estat molt variables, oscil·lant des d'una protecció negativa o nul·la fins al 80%, amb el predomini de resultats amb taxes de protecció mitjanes i baixes. L'únic estudi de casos i controls sobre l'eficàcia del BCG realitzat a Catalunya calcula l'eficàcia de la vacunació dels nadons en el 33%.

La vacunació BCG pretén conferir a l'individu receptor la protecció que, davant de posteriors infeccions, significa haver patit una primoinfecció tuberculosa. Per això s'injecten bacils del complex tuberculosi vius però no patògens (el BCG). En teoria, la immunitat conferida així ha de persistir mentre es mantinguin vius i actius aquests bacils en l'organisme. Però en l'actualitat els mitjans disponibles no permeten preveure els efectes que s'obtingran amb un lot de vacuna determinat, ja que la seva eficàcia aplicada en l'ésser humà depèn de nombrosos factors dels quals no se'n coneixen tots i els resultats obtinguts en l'experimentació animal no són extrapolables a la clínica humana. Tampoc s'està en condicions d'estimar el temps que duraran els possibles efectes beneficiosos obtinguts amb la seva utilització.

Tot això converteix la vacunació BCG en un mètode preventiu d'efectes imprevisibles, passatgers i, en el millor dels casos, escassos i relatius, ja que no impedeix que aparegui la malaltia, especialment les seves formes contagioses. Només s'ha demostrat eficaç per impedir les complicacions greus de les formes primàries (disseminacions hematogèniques). Sembla que l'únic efecte real de la vacunació és retardar en el temps l'evolució de la infecció tuberculosa natural.

Els beneficis obtinguts per la vacunació es poden aconseguir per altres mètodes preventius, com el control de contactes i la quimioprofilaxi primària. De fet, els països que han aconseguit millor control de l'endèmia tuberculosa, com Holanda i els EUA entre d'altres, mai no han utilitzat la vacunació sistemàtica.

D'altra banda, la utilització de la vacunació presenta inconvenients importants. Entre ells, potser el de més interès és la interferència que causa en la interpretació de la reacció tuberculínica, ja que tant la infecció natural com la vacunació BCG positivitzen la prova de tuberculina, sense que sigui possible, en molts casos, classificar amb aquesta prova un individu com a infectat o com a vacunat. Això dificulta considerablement el diagnòstic de la tuberculosi infantil i la vigilància epidemiològica de l'endèmia. També, atès el prestigi que tenen les vacunes com a mesura preventiva, la utilització de BCG induïx una falsa seguretat que no es correspon amb la realitat i que pot incrementar encara més el retard diagnòstic.

Finalment, cal parlar dels efectes indesitjables d'aquesta vacuna. En realitat el BCG produeix relativament pocs efectes secundaris i, habitualment són lleus. Però com que en disminuir l'endèmia tuberculosa s'ha d'incrementar considerablement el nombre de vacunacions per evitar un cas de tuberculosi, s'incrementa també el nombre de complicacions, de manera que, a partir d'uns determinats indicadors epidemiològics, ja superats a Catalunya, el nombre de complicacions causades pel BCG per cas de tuberculosi evitat amb la vacunació és totalment inacceptable.

D'altra banda, en els individus infectats pel VIH, especialment en els qui ja presenten immunodepressió, la utilització de la vacuna BCG, que és un bacteri viu, produeix greus complicacions, en forma de disseminacions hematogèniques del propi bacil vacunal.

La vacunació BCG a Catalunya no es considera com una mesura de prevenció i control de la tuberculosi. Actualment no té indicació de manera sistemàtica.

9.5. Prevenció de la tuberculosi en el nounat de mare tuberculosa

A Catalunya, amb les actuals taxes d'incidència de tuberculosi i de natalitat, aquesta situació es presenta molt poques vegades.

Les mesures preventives i terapèutiques que s'han d'adoptar depenen de la situació clínica de la mare. Aquesta pot presentar:

a) Tuberculosi, de qualsevol localització, ignorada durant la gestació.

- b) Tuberculosi pulmonar diagnosticada durant la gestació i que pot presentar en el part bacteriologia positiva o bacteriologia negativa.
- c) Tuberculosi extrapulmonar diagnosticada durant la gestació.
- d) Infecció tuberculosa, sense malaltia.

Les situacions a) i b) poden conduir a una tuberculosi congènita, el diagnòstic de la qual és difícil, que acostuma a afectar principalment el fetge i no l'aparell respiratori (excepte si és una forma miliar), ja que la porta d'entrada de la infecció és la circulació placentària. La prova de tuberculina no té valor diagnòstic en aquesta edat.

Quan la mare presenti bacteriologia positiva en el moment del part, s'haurà de prevenir el contagi perinatal del fill, per la qual cosa caldrà:

- Separar el nen de la mare immediatament després del naixement. Mantenir la separació de la mare fins que es tingui la seguretat que aquesta ha fet un tractament d'un mes que inclogui isoniazida i rifampicina, o fins que hagi negativitzat l'espüt si no han estat utilitzats els dos fàrmacs durant el tractament.
- Intentar el diagnòstic del nadó mitjançant bacteriologia precoç de l'aspirat gàstric i de les vies respiratòries altes. La radiografia de tòrax és poc útil.
- Si el nen és catalogat com a no malalt, haurà de fer quimioprofilaxi amb isoniazida durant tres mesos, després dels quals es farà la prova de tuberculina. En cas de ser negativa, si la mare manté el tractament i tots dos presenten una evolució favorable es retirarà la isoniazida, però es repetirà la prova de tuberculina als sis mesos, i si torna a ser negatiu serà donat d'alta.
- Si alguna d'aquestes proves de tuberculina resulta positiva es seguirà la metodologia diagnòstica i terapèutica habitual.

En el cas que la mare tingui una tuberculosi extrapulmonar, ignorada o no, la capacitat de contagiar el fill és nul·la. Únicament existia risc de contagi en teoria en la tuberculosi genital pura, però habitualment s'acompanya d'infertilitat.

Tampoc no hi ha risc de contagi en la tuberculosi pulmonar amb bacteriologia negativa i en el cas d'infecció tuberculosa de la mare sense malaltia.

En totes aquestes situacions cal explorar tots els membres de la família per tal de descobrir possibles casos de tuberculosi ignorades que poguessin actuar de font de contagi per al nadó.

Una mesura preventiva molt necessària és educar la mare malalta perquè compleixi estrictament el tractament i així evitar les recaigudes, durant les quals podria contagiar el seu fill.

El nen que mama d'una dona sotmesa a tractament antituberculós rep el 20% de la dosi d'isoniazida que s'administra a aquesta dona i menys de

l'11% en els casos d'altres fàrmacs, per tant la lactància no està contraindicada en aquesta circumstància, encara que es recomana administrar un suplement de piridoxina al lactant si la dona rep isoniazida.

10. Bibliografia recomanada

- Agustí Vidal A. Neumología básica. Madrid: Ed. Idepsa, 1986.
- Alcaide J, Altet MN, Barrios M i col. Protocols per a la prevenció i el control de la tuberculosi en l'atenció primària de salut. Direcció General de Salut Pública. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya, Barcelona: 1994.
- Alcaide J, Altet MN, Barrios M. La reacción tuberculínica: actualización. Arch Pediatr 1992, 43: 187-193.
- Alcaide J, Altet MN, Taberner JL, Garrido P, Salleras L. Epidemiología de la Tuberculosis en Cataluña: 1982-1989. Med clin (Barc) 1990, 95:529-534.
- Altet MN, Alcaide J, Canela J, Serra L, Salleras L. Retrospective evaluation of the efficacy of the BCG vaccination campaign of newborns in Barcelona, Spain. Tubercle Lung Dis 1993, 74:100-105.
- American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1990; 142: 725-735.
- American Thoracic Society. The Tuberculin Skin Test. Am Rev Respir Dis 1981; 124:356-364.
- Ausina V. Tuberculosis multirresistente. Puntualizaciones y reflexiones sobre un tema polémico y de candente actualidad (editorial). Med Clin (Barc) 1996, 106:15-18.
- Ausina V. Actualidad de la tuberculosis. Una visión crítica de las nuevas técnicas diagnósticas. Enf Infec Microbiol Clin 1992; 10:249-254.
- Ausina V, Luquin M. Diagnóstico de la tuberculosis por serología: situación actual y perspectivas futuras. Arch Bronconeumol 1990; 26:166-171.
- Caminero JA. Diagnóstico serológico de la tuberculosis y otras micobacteriosis. Med Clin (Barc) 1990; 94:187-195.
- Casal M. Microbiología clínica de las enfermedades por micobacterias. Córdoba: Edit. Universidad de Córdoba, 1991.
- Collaborative Groups for the Study of Tuberculosis in Spain. Epidemiological trends of tuberculosis in Spain from 1988 to 1992. Tubercle Lung Dis 1995; 76:522-528.
- Comitè d'experts. Guia per a la prevenció i el control de la tuberculosi. Quaderns de salut pública, 4. Barcelona: Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya, 1992.
- Comitè d'experts. Informe: la tuberculosi a Catalunya. Barcelona: Departament de Sanitat Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya, 1982.

- Crofton J, Horne N, Miller F. Tuberculosis clínica. Londres: TALC-IUATLD. 1994.
- Davies PDO. Clínica Tuberculosis. Londres: Capman and Hall. 1993.
- Farga V. Tuberculosis. 2ª ed. Santiago de Chile: Ed. Mediterráneo, 1992.
- Felson B. Radiología torácica. 2ª ed. Barcelona: Ed. Científico-Médica, 1985.
- Fine PEM. Immunities in and to tuberculosis: implications for pathogenesis and vaccination. In JDH Porter and KPWJ Mac Adam: Tuberculosis: Back to the future. John Wiley - Sons Ltd. Chichester, USA. 1994.
- Foz A, Drobnic L, Gudiol E. Patología infecciosa básica. Madrid: Ed. Idepsa, 1981.
- Fraser RG, Paré JAP. Diagnóstico de las enfermedades del tórax. 3ª ed. Barcelona: Salvat, 1992.
- Grupo de trabajo sobre tuberculosis del FISS. Consenso Nacional para el Control de la tuberculosis en España. Med Clin (Barc) 1992; 98:24-31.
- Grupo de Trabajo de la SEPAR. Diagnóstico de la tuberculosis (Normativa Se-par). Arch Bronconeumol 1996, 32: 85-99.
- Grupo de Trabajo TIR (Tuberculosis e Infecciones Respiratorias). Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Quimioprofilaxis antituberculosa. Recomendaciones SEPAR. Arch. Bronconeumol 1992; 28:270-278.
- Jeffrey R. Starke. Guest editor. Tuberculosis. Seminars in Pediatric Infectious Diseases, 1993; 4:203-319
- Lagrange PH, Wargnier A. Immunological Aspects of Pulmonary Tuberculosis in children. Pediatr Pulmonol 1995; S 11:20-22
- Martínez JM, Ocaña K. Eficacia diagnóstica de la adenosina deaminasa (ADA) en las serositis tuberculosas. Enf Infec Microbiol Clin 1989; 8:72-77.
- Menzies R, Vissandjee B. Effect of bacille Calmette-Guérin vaccination on tuberculin reactivity. Am Rev Respir Dis 1992; 145:621-625.
- Miret-Cuadras P, Pina-Gutierrez JM, Juncosa S. Tuberculín reactivity in Bacillus Calmette-Guerin vaccinated subjecte. Tubercle Lung Dis 1996, 77:52-58
- Mitchison DA. Bacteriologic et immunologic de la tuberculose. Bull Union Int Tu-ber 1983, 58:37-43.
- Morera J, Roig J, Ruiz J. Infecciones respiratorias. Madrid: Ed. Socimed, 1988.
- Negro RC. Tuberculosis en la infancia. Montevideo - Uruguay: Ed. Delta, 1980
- Raviglione MC, Snider De Jr, Kochia. Epidemiología global de la tuberculosis. JAMA (Ed. español) 1995, 10:586-595.
- Rich EA, Ellner JJ: Pathogenesis of tuberculosis, JM: H.N. Friedman: Tuberculosis. Current concepts and treatment. Florida, USA: CRC Press, 1994.
- J, Roig J, Morera J. Esquemas clínicos visuales en neumología. Barcelona: Ed. Doyma 1986.

- Sáenz González MC y Alcaide Megías J. Tuberculosis. Dins Piedrola Gil G, del Rey Calero J, Domínguez Carmona M et al. Medicina Preventiva y Salud Pública. Barcelona: Ed. Masson-Salvat (9a. edición), 1991: 534-551.
- Sauret Valet J, Hernández Flix S. Enfermedades por micobacterias. En: Neumología. Benlloch E, ed. Madrid: SANED 1992; 167-200.
- Serres Créixams X. Utilitat de l'ecografia en l'estudi del mediastí. Tesis doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona. 1995.
- Starke JR, Correa AG. Management of mycobacterial infection and disease in children. *Pediatr Infect Dis J*, 1995; 14:455-70
- Tardío E. Tuberculosis pulmonar. En: Cruz M. Tratado de pediatría 5ª edición. Barcelona: Ed. Expaxs, 1983.
- Thenor CP, Hoppewell PC, Elías D et al. Human immunodeficiency virus infection in tuberculosis patients. *J Infect Dis* 1990; 162:8-12.
- Toman K. Tuberculosis: Detección de casos y Quimioterapia. Preguntas y Respuestas. Washington: Publicación científica núm. 392. POS/OMS 1980.
- Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias. Tuberculosis en los niños. *Bol Unión Int Tuberc Enf Resp*. 1991; 66:65-71
- Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (Enarson D, Rieder H, Arnadottir T, Trébuca A). Guía de la tuberculosis para los países de escasos recursos económicos (4ª edición). París: UICTER, 1996.
- Verger Garau G. Enfermedades infecciosas. Barcelona: Ed. Doyma, 1988.
- Vidal Pla R, de March P. Tratamiento de la infección y enfermedad tuberculosa. Monografías Clínicas en Neumología. Barcelona: Ed. Doyma, 1992.
- Vidal Pla R, De Gracia Roldán X, Arribas AJ. Tuberculosis en la infección por VIH: patogenia, clínica y diagnóstico. *Arch Bronconeumol* 1992; 28: 39-44.



1

Guia per a la prevenció i el control de les **malalties de transmissió sexual**

2

Guia per al control de la **hipertensió arterial**

3

Guia per a la eliminació del **xarampió a Catalunya**

4

Guia per a la prevenció i el control de la **tuberculosi**

5

Guia per a la prevenció i el control de les **toxi-infeccions alimentàries**

6

Guia per a la prevenció dels **accidents infantils**

7

Guia per a la prevenció i el control de les **malalties buco-dentals**

8

Guia per a la promoció de la salut per mitjà de l'**activitat física**

9

Guia per a la prevenció i el control de la **malaltia meningocòccica**

10

Guia per a la prevenció i el control del **tètanus**

11

Guia per a la prevenció i el control de la **tuberculosi infantil**