

Tuberculosis: un reto en la atención del recién nacido y cómo enfrentarlo. Documento de Actualización

Tuberculosis: a challenge in newborn care and how to deal with it. Update document

Comité Consultivo de Infecciones Neonatales. Sociedad Chilena de Infectología.
Alejandra Reyes¹, Mariluz Hernández², Luis Delpiano³, Giannina Izquierdo⁴,
Fernanda Cofré⁵, Marta Aravena⁶, Yenis Labraña⁷ y Alejandra Sandoval⁸

¹Hospital Félix Bulnes Cerda.

²Hospital Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse y Equipo Técnico de Tuberculosis de la Dirección de Servicio de Salud Oriente.

³Hospital San Borja Arriarán.

⁴Hospital Exequiel González Cortés, Universidad de Chile.

⁵Hospital Roberto del Río y Servicio Recién Nacidos Hospital San José.

⁶Hospital Sótero del Río.

⁷Hospital San Juan de Dios.

⁸Hospital Carlos Van Buren.

Los autores declaran no tener conflicto de interés para el desarrollo de este artículo.
Sin financiación.

Recibido: 8 de octubre de 2019

Resumen

La tuberculosis en etapa neonatal tiene una alta morbimortalidad, es de difícil diagnóstico e involucra al binomio madre-hijo y su entorno. Las características particulares del sistema inmune en la mujer gestante y el recién nacido, impactan en la presentación clínica de esta enfermedad. Su diagnóstico es complejo y la instauración del tratamiento debe ser oportuna e impostergable. Se abarcan aspectos relevantes para el diagnóstico y manejo del recién nacido expuesto a la tuberculosis

Palabras clave: Tuberculosis, congénita, embarazo, recién nacido, neonatal.

Abstract

Tuberculosis in the neonatal stage has a high morbidity and mortality, is difficult to diagnose and involves the mother-child binomial and their environment. The particular characteristics of the immune system in pregnant women and the newborn, impact the clinical presentation of this disease. Its diagnosis is complex and the establishment of treatment must be timely and cannot be postponed. Relevant aspects for the diagnosis and management of the newborn exposed to the tuberculosis are covered.

Keywords: Tuberculosis, congenital, pregnancy, newborn, neonatal.

Introducción y aspectos epidemiológicos

La tuberculosis (TBC) es una enfermedad milenaria, responsable de 20% de las muertes en Europa entre los siglos XVII y XIX. Pese a contar con un tratamiento efectivo, se encuentra entre las diez primeras causas de mortalidad en el mundo y la primera de origen infeccioso, con una incidencia mundial de 133 por 100.000 habitantes¹.

En el año 2017 se diagnosticó en el mundo 10 millones de nuevos

casos de TBC y 1,6 millones de personas murieron por esta enfermedad. El 4% de la carga global de TBC se presenta en pacientes bajo 15 años de edad¹.

La Región de las Américas contribuye con 3% de los casos en el concierto mundial, con una tasa de incidencia de 28 por 100.000 habitantes; en América del Sur, la tasa alcanza a 46,2 por 100.000 habitantes¹.

En países de baja incidencia, la prevalencia de TBC en todas sus

Correspondencia a:

Alejandra Reyes
alejandra.reyes@redsalud.gov.cl

formas (TBCTF) en mujeres gestantes alcanza a 10 a 20 casos por 100.000 habitantes, lo que aumenta hasta 60 por 100.000 en países de alta incidencia². Se ha comunicado una incidencia mundial de (TBCTF) en mujeres embarazadas de 2,1 por 1.000 gestantes, alcanzando a 3,6 y 0,4 por 1.000 en África y la Región de las Américas, respectivamente³.

Entre 1994 y 2018 se han descrito aproximadamente 400 casos de TBC congénita en el mundo, la que corresponde a una entidad infrecuente, de difícil diagnóstico y con una mortalidad que llega, incluso con tratamiento, a 50-60% de los casos, siendo un factor de riesgo de mayor mortalidad si existe co-infección con VIH⁴⁻⁶.

Aproximadamente 40% de los niños bajo un año de edad infectados y no tratados desarrollarán una TBC clínica en los dos primeros años de vida comparado con 25% de aquellos entre uno y cinco años, 15% de los adolescentes y 5 a 10% de los adultos infectados^{7,8}.

En Chile, en la última mitad del siglo XX se logró una disminución significativa de la morbimortalidad por TBC⁹. En la última década, la tasa de incidencia se ha mantenido estacionaria con un aumento de casos en los últimos cuatro años, alcanzando una tasa de 14,7/100.000⁹ y 14,9/100.000 habitantes, en los años 2017 y 2018, respectivamente, constituyendo las cifras más altas de la última década, (Dra. Nadia Escobar, Directora Programa Control y eliminación de la Tuberculosis, Comunicación Personal), lo que está muy lejos de la meta sanitaria propuesta para el 2020 en Chile, de llegar a una tasa de

menos de 5 casos por 100.000 habitantes¹⁰ (Figura 1).

La incidencia de TBC en mujeres en edad fértil entre 15 y 44 años alcanzó a 10,8 por 100.000 habitantes en el 2017⁹ y si bien, no hay cifras oficiales de la incidencia en mujeres gestantes, considerando el número de partos anuales en el país, debiéramos tener aproximadamente entre 20 y 25 casos por año de TBCTF en mujeres embarazadas.

La emergencia global de resistencia a los fármacos anti-tuberculosos representa una crisis de salud pública y un desafío al control de la enfermedad, situación crítica cuando afecta a la mujer gestante, dado que hay escasa información acerca del perfil de seguridad de los fármacos anti-tuberculosos de segunda línea en la mujer embarazada y en los neonatos.

La OMS informó para el año 2017¹, a nivel global, 600.000 casos de TBC con resistencia a rifampicina y, al menos 100 de estos casos se presentaron en mujeres gestantes¹¹. En la Región de las Américas, la cifra alcanzó a 4.084 casos con TBC multi-drogo-resistente (TBC-MDR) y 121 casos con TBC extensamente resistente (TBC-XDR). Cinco países de la Región de las Américas, concentran 70% de las TBC con resistencia a rifampicina, entre los cuales se encuentran Perú y Haití^{1,12,13}. En Chile, durante el año 2017 se diagnosticó 40 casos con resistencia a isoniacida (mono-resistencia o resistencia a más de un fármaco excluyendo rifampicina), 13 con mono-resistencia a rifampicina y 18 TBC-MDR, respectivamente⁹.

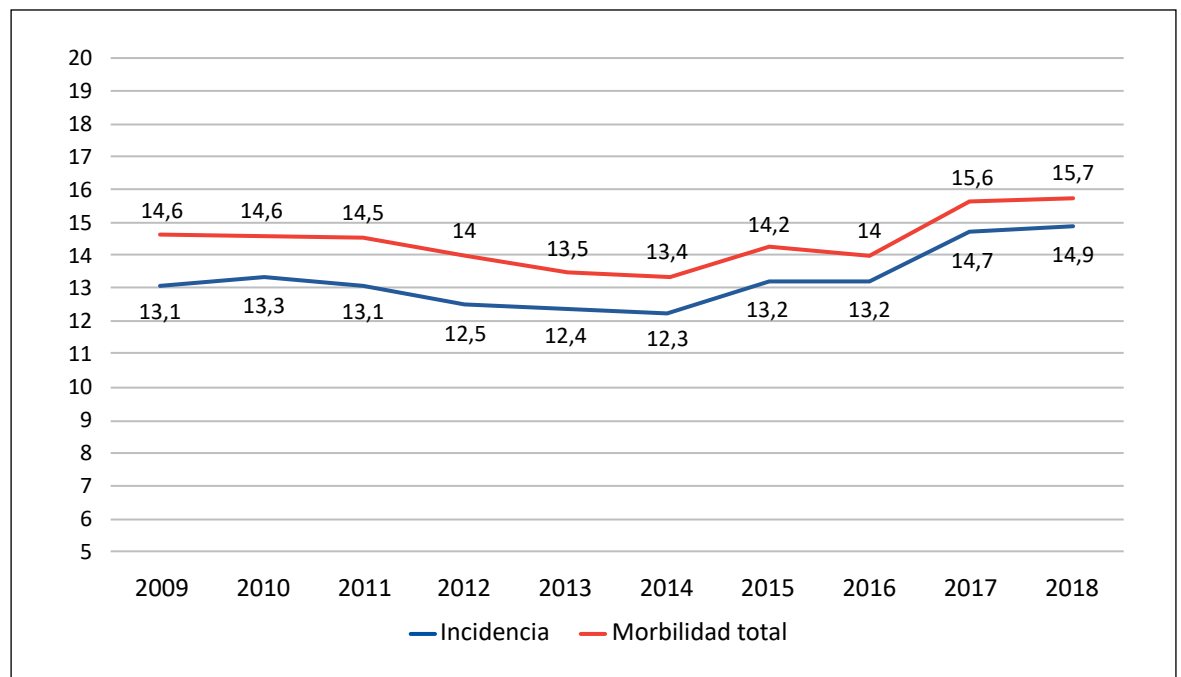


Figura 1. Tasa de morbilidad e incidencia de tuberculosis en Chile 2009-2018. Fuente y reproducción autorizada: Programa Nacional de Tuberculosis de Chile.

Tuberculosis y embarazo

La TBC en la mujer gestante se asocia a complicaciones del embarazo y a un aumento de la morbimortalidad materno-fetal. La TBC no tratada en la mujer gestante puede alcanzar hasta 40% de letalidad. La asociación de embarazo, infección por VIH y TBC aumenta seis veces el riesgo de mortalidad materno-infantil³.

La presencia de TBC durante el embarazo y parto se asocia a complicaciones obstétricas como aborto, preeclampsia y metrorragia² y en el puede desarrollar cuadros graves de TBC¹⁴. Se estima un incremento de casi dos veces en el riesgo de parto prematuro, bajo peso al nacer y retardo del crecimiento intrauterino y de seis veces el riesgo de muertes perinatales³.

Los resultados perinatales adversos se han relacionado con el retraso en el diagnóstico, tratamientos incompletos y formas pulmonares avanzadas o diseminadas como la TBC miliar^{2,15}.

El riesgo de transmitir la TBC durante el embarazo, de la madre seronegativa para VIH al recién nacido, es de 12% versus 30% si la mujer es seropositiva para VIH¹⁶.

Los cambios inmunológicos que ocurren durante la gestación y el puerperio impactan en la forma de presentación de la TBC. El sistema inmune materno genera lo que se conoce como tolerancia inmunológica, que le permite conservar su capacidad para responder ante antígenos extraños¹⁷, pero por otra parte los mecanismos de tolerancia están sobre-regulados para proteger el feto del sistema inmune de la madre¹⁸. Se produce un cambio en el balance entre citoquinas TH1 (pro-inflamatorias) y TH2 (anti-inflamatorias)¹⁹, debido al incremento progresivo de progesterona y estrógenos.

Estos cambios inmunológicos aumentan la susceptibilidad a la infección, favorecen la reactivación de la TBC y minimizan la expresión clínica de esta enfermedad durante el embarazo, lo que dificulta su diagnóstico¹⁹. Por eso, durante la gestación hay que estar atento a TBC subclínica y formas extra-pulmonares^{18,19}.

Con posterioridad al parto, se produce un fenómeno de reconstitución inmune, con predominio de la respuesta pro-inflamatoria TH1, por lo cual, el cuadro clínico se exagera y las mujeres púerperas tienen el doble de probabilidades de desarrollar TBC activa durante el puerperio versus el embarazo^{20,21}.

Se debe considerar ciertos factores de riesgo de TBC en la mujer gestante (Tabla 1).

El 75% de las mujeres que transmiten TBC al recién nacido no tienen entre sus antecedentes historia o diagnóstico de TBC previo al parto. El 30% puede presentar una forma aparentemente asintomática de la enfermedad; el 70% restante cursa un cuadro clínico con sintomatología inespecífica, antes o después del parto^{5,22} y un alto

porcentaje no se diagnóstica tempranamente durante el puerperio²¹.

La presentación clínica de la TBC activa en la mujer gestante puede ser insidiosa; los síntomas como la fatiga y decaimiento se pueden atribuir al embarazo, pero también se observan signos y síntomas similares a los que presenta la población general con TBC, como fiebre, sudoración nocturna, tos durante dos o más semanas, hemoptisis, pérdida de peso y anorexia. Al examen físico se puede encontrar enflaquecimiento y a la auscultación pulmonar estertores y roncus^{19,21}.

La presencia de tos por más de dos semanas, fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso, ha sido propuesta por la OMS como el primer paso para plantear el diagnóstico de TBC activa en las personas con infección por VIH²³. Tradicionalmente, se acepta que la tos con expectoración durante dos o más semanas en cualquier individuo es suficiente para requerir estudio de TBC⁹. En el caso particular de la mujer gestantes con infección por VIH, hay estudios en los cuales, la sensibilidad y especificidad de estos cuatro síntomas, para detectar TBC activa, fue de 28 y 84%, respectivamente, con un valor predictor positivo de 4,4% y valor predictor negativo de 98%¹⁹.

La TBC debe plantearse siempre en mujeres gestantes y púerperas con cuadros de fiebre sin foco, fiebre prolongada, meningitis subaguda, derrame pleural, laringitis crónica y piuria aséptica.

Los métodos diagnósticos que contribuyen al diagnóstico de TBC en la mujer embarazada se resumen en la Tabla 2. A ellos que se suman la incorporación nuevas tecnologías que incluyen la baciloscopias con microscopía fluorescente LED (*light-emitting diode*), cultivos en medios líquidos, biología molecular (Gene-Xpert® MTB/RIF) y ensayos con sondas en línea (LPA), directamente de cultivos o expectoración, los que han contribuido a mejorar la sensibilidad del diagnóstico microbiológico y los tiempos de respuesta. Algunos de ellos permiten la identificación de resistencia a los antimicrobianos utilizados en el tratamiento de la TBC²⁴.

Tabla 1. Factores de riesgo para TBC durante el embarazo

✓ Migrantes procedentes de países de alta incidencia
✓ Infección por VIH. Contactos con pacientes con TBC BK (+)
✓ Abuso de drogas o alcohol
✓ Diabetes mellitus
✓ Inmunosupresión
✓ Uso de corticosteroides
✓ Residentes en condiciones de hacinamiento, marginación social, privadas de libertad o situación de calle

Referencias 9 y 21 BK: bacilosopia.

Tabla 2. Métodos diagnósticos de TBC en la mujer gestante

Prueba de tuberculina (PT)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Especificidad: 56-95% ✓ Uso válido y seguro, tiene la limitante que no puede diferenciar entre infección tuberculosa latente y TBC activa, y su resultado es interferido por la vacunación BCG ✓ Una PT positiva sumado a los síntomas propuestos por la OMS, se asocia a una alta probabilidad de TBC activa en la gestante
Técnicas de detección de la liberación del interferón gamma (interferón-gamma release assay [IGRA])	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Especificidad: 92-97% ✓ Miden la cantidad de IFN- (QuantiFERON-TB-Gold®-In tube) o el número de linfocitos que lo producen (T-SPOT.TB®), que se libera como respuesta a la estimulación de las células T sensibilizadas con antígenos específico²⁵ ✓ Su resultado no es interferido por la vacuna BCG ✓ Tiene mejor correlación con la exposición a <i>Mycobacterium tuberculosis</i> que la PT²⁵ ✓ Seguras y efectivas para el diagnóstico de TBC ✓ Indicado en las mujeres gestantes sin factores de riesgo con PT positiva y antecedente de vacunación BCG y en las mujeres embarazadas inmunodeprimidas con sospecha clínica de TBC y PT negativa ✓ Los resultados indeterminados son dos veces más frecuentes en mujeres gestantes que en no gestantes^{25,26}
Estudio radiológico	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Recomendado con protección abdomino-pelvica, en los casos con PT o IGRA positivo y clínica sugerente de TBC activa pulmonar (= tos de más de semanas de duración, hemoptisis, etc.)^{19,27}
Estudio microbiológico	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Baciloscopias y cultivo de expectoración contribuye en 60-80% al diagnóstico de la TBC pulmonar ✓ Cultivo de líquido amniótico y placenta, en los casos en que se conoce previo al parto la condición materna
Biología molecular Sistema Gene-Xpert® MTB/RIF	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Sensibilidad: 88% y especificidad: 99% para la detección de <i>M. tuberculosis</i> en muestras pulmonares: expectoración espontánea e inducida, contenidos gástricos y lavados broncoalveolares ✓ Permite la identificación de mutaciones que se correlacionan con la resistencia a rifampicina, con una sensibilidad de 95% y una especificidad de 98%
Estudio histopatológico	<ul style="list-style-type: none"> ✓ De la placenta cuando se conoce o sospecha la condición materna previo al parto

En la anatomía patológica es frecuente que no haya respuesta granulomatosa. Los microabscesos intervellosos y la intervillitis aguda se correlacionan fuertemente con TBC²⁸ junto a villitis aguda. Otras lesiones descritas son: corioamnionitis, villitis granulomatosa, fibrina perivillosa y microinfartos, pero si bien su ausencia no descarta la TBC congénita, ninguna es patognomónica de TBC^{28,29}.

En la madre con TBC, la vía del parto será la indicada por las condiciones obstétricas.

Los diferentes escenarios relacionados con las formas de presentación de la TBC durante la gestación se describen a continuación y esquematizan en la Tabla 3.

Tabla 3. Escenarios relacionados a la tuberculosis en la mujer embarazada

I. Exposición a TBC. Mujer gestante asintomática con contacto conocido BK (+) reciente
II. Infección tuberculosa latente. Mujer gestante asintomática con PT o IGRA positivo y radiografía de tórax normal
III. Enfermedad tuberculosa: Mujer gestante con clínica compatible, alteraciones radiológicas sugerentes y/o identificación del <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , en una muestra clínica
IV. Mujer gestante con antecedentes de TBC tratada previo al embarazo

BK: baciloscopia. PT: prueba de tuberculina. IGRA: interferón-gamma release assay.

Conducta a seguir frente a los diferentes escenarios en la mujer embarazada

- **Exposición a TBC:** se presenta en aquella mujer gestante asintomática con contacto conocido con baciloscopia positiva [BK (+)] y prueba de tuberculina (PT) o test de liberación de interferón gamma (en inglés: *interferón-gamma release assay-IGRA*) negativos. Debe garantizarse que el caso índice esté bajo tratamiento apropiado. En caso de contacto muy reciente, con PT/IGRA negativos, es recomendable repetir la prueba a las 8-12 semanas del contacto^{25,27}.
- **Infección tuberculosa latente:** aquella mujer gestante asintomática con PT o IGRA positivo y radiografía de tórax normal. La quimioprofilaxis NO está contraindicada por el embarazo, y debe iniciarse si la infección fue reciente.
- **Enfermedad tuberculosa:** mujer gestante con clínica compatible, alteraciones radiológicas sugerentes y PT/IGRA positivos, o identificación de *Mycobacterium tuberculosis* en una muestra clínica. En este caso el tratamiento debe ser iniciado lo antes posible, velando por un adecuado estudio bacteriológico.
- **TBC tratada previa al embarazo:** paciente con TBC previa curada. Merece vigilancia de recaída durante el embarazo y el postparto.

En todos los casos debe haber certeza que en el núcleo familiar que recibirá al recién nacido no haya otros casos activos.

Quimioprofilaxis y tratamiento en la mujer embarazada

Las mujeres gestantes o púerperas con el antecedente de contacto cercano o intra-domiciliario de un caso de TBC bacilífera, son candidatas al uso de quimioprofilaxis secundaria si se detecta infección tuberculosa latente [PT o IGRA (+)] y se ha realizado una adecuada exclusión de enfermedad. Igualmente, se recomienda en las mujeres embarazadas con factores de riesgo, especialmente con infección por VIH, que tienen evidencia de infección tuberculosa latente¹⁹. Se realiza con isoniácida asociada a piridoxina (vitamina B6)¹⁹. El esquema de isoniácida y rifapentina no se recomienda actualmente para mujeres embarazadas^{30,31}.

El tratamiento de la enfermedad tuberculosa en la mujer gestante no difiere del tratamiento en la población general¹⁹, los fármacos de primera línea (rifampicina, isoniácida, pirazinamida, etambutol) cruzan la barrera placentaria y se excretan en bajas concentraciones por la leche materna, lo que no contraindica la lactancia materna. Es necesario asociar al tratamiento piridoxina (vitamina B6), para evitar el efecto potencialmente neuropático de isoniácida^{19,31}.

Isoniácida se secreta por la leche materna en escasa cantidad; el recién nacido o lactante no requiere de suplementación con piridoxina, a no ser que también esté recibiendo isoniácida.

Es importante destacar que cuando una mujer en edad fértil presenta TBC, debe orientarse adecuadamente en el uso de los métodos anticonceptivos apropiados, ya que rifampicina, el medicamento primordial en el tratamiento, interactúa con los anticonceptivos orales, disminuyendo la actividad de éstos¹⁹. En caso de TBC-MDR, debe velarse celosamente por la anticoncepción adecuada, ya que los medicamentos a usar (como clofazimina, moxifloxacina, etionamida) no son seguros en el embarazo, son más tóxicos y algunos teratogénicos³¹.

La emergencia de TBC-MDR en la mujer gestante, representa un dilema no resuelto, dado que no hay estudios que avalen la seguridad del uso de los fármacos de segunda línea en el embarazo y de los efectos potencialmente teratogénico que pueden tener en el feto. Por lo anterior, a las mujeres en edad fértil con riesgo de infección con TB-MDR por un contacto intradomiciliario BK (+), se les debe recomendar tomar medidas de contracepción efectivas y diseñar una quimioprofilaxis efectiva.

En un estudio realizado en Perú, en 38 gestantes con TBC-MDR, que fueron tratadas con medicamentos de segunda línea, se observó curación en 60%, falleció por

TBC 10,5%, murió por otras causas 2,6%, experimentó falla en el tratamiento 5,2% y 21% presentó complicaciones en el embarazo³².

Bioseguridad en la maternidad frente a los diferentes escenarios en la mujer embarazada

Cuando la madre se presenta en el momento del parto con el diagnóstico confirmado de TBC, es importante precisar cómo se hizo el diagnóstico, el tratamiento recibido y su respuesta a éste. Idealmente, la madre debe llegar a la atención del parto con toda la información relevante (método diagnóstico, informe del estudio de sensibilidad *in vitro*, resultados de radiografías de tórax si las tiene, control mensual de baciloscopias y cultivo y copia del tarjetón de tratamiento). En Chile, por norma ministerial, se realiza estudio de susceptibilidad a todos los cultivos positivos y se realiza estudios moleculares para resistencia en pacientes con condiciones de riesgo³³.

Aquellas pacientes con diagnóstico de TBC bacilífera al inicio del tratamiento, pero que vienen recibiendo el tratamiento apropiado en forma adecuada y confiable, con negativización de las baciloscopias y del cultivo, se consideran no contagiosas y no requieren, al ser hospitalizadas, de la instauración de medidas de precauciones de aerosoles³⁴.

Si se desconoce la respuesta al tratamiento, hay sospecha de TBC o se está frente a TBC activa en el preparto, parto o puerperio, deben tenerse precauciones de aerosoles para la atención de la madre, separarla de otros binomios madre-hijo y atenderse en una habitación individual. El personal de salud debe emplear mascarilla N95 durante toda la atención de la mujer embarazada o púerpera³⁴, medida recomendada también frente a la atención de un recién nacido enfermo con TBC.

Se han descrito brotes de infección tuberculosa en instituciones pediátricas y maternidades³⁵⁻³⁷ que han demostrado que un adulto altamente contagioso puede infectar a los niños durante exposiciones cortas, menores a 6-8 h^{34,37}. Los recién nacidos con TBC avanzada en ventilador pueden infectar al personal aunque el riesgo es bajo³⁵. A su vez, el personal no diagnosticado puede poner en riesgo a un gran número de recién nacidos, como sucedió en una maternidad italiana con una enfermera no diagnosticada tempranamente que puso en riesgo más de 1.767 niños expuestos en un período de 6 meses³⁶ de los cuales, uno enfermó y 10,3% tuvo infección latente.

Tuberculosis en etapa neonatal o perinatal

La TBC en etapa neonatal es infrecuente, se asocia a una alta mortalidad y requiere de un alto grado de sospecha, para realizar el diagnóstico en forma oportuna.

- Se puede diferenciar:
- *Tuberculosis congénita*. La infección se adquiere por vía hematogena transplacentaria o por aspiración o ingestión de líquido amniótico o secreciones cervicovaginales infectadas
 - *Tuberculosis adquirida postnatal*. La infección se adquiere después del nacimiento, a través de la exposición del recién nacido con un contacto BK (+), que habitualmente corresponde a la madre. Es la forma de presentación más frecuente en la etapa neonatal.

La TBC congénita se presenta en recién nacidos hijos de madres que desarrollan enfermedad activa durante el embarazo, o tienen una TBC genital, que puede ser silente o manifestarse tras el parto²⁷. Los hijos de madres con TBC miliar o diseminada, o de aquellas sin tratamiento, tienen el mayor riesgo de transmisión de la enfermedad y adquirir una TBC congénita.

Los niños infectados tienen 5 a 10 veces más riesgo de desarrollar enfermedad que los adultos y mayor probabilidad de desarrollar TBC miliar y meníngea.

La tasa de transmisión al feto oscila entre 0 y 16%^{38,39}, siendo excepcional si la madre tiene TBC exclusivamente pulmonar y ha recibido un tratamiento bien llevado antes del parto. La transmisión es más frecuente en la forma miliar, del tracto genital²⁷ y en madres tuberculosas seropositivas para VIH, que pueden transmitir la TBC hasta en 30%⁴⁰.

Las vías de transmisión pueden ser trasplacentaria a través de los vasos umbilicales, y en este caso el complejo primario se produce en el hígado o ser pulmonar, o bien, por aspiración o ingestión de líquido amniótico o secreciones cervico-uterinas infectadas donde el compromiso primario se presenta en el pulmón, o el tracto gastrointestinal; se estima que cada mecanismo explica al menos 50% de los casos.

Se han demostrado la presencia de *M. tuberculosis* en la decidua, vellosidades coriónicas de la placenta; los bacilos de Koch que ingresan a la circulación sistémica fetal vía umbilical se diseminan por el organismo. Siegel y cols., estudiaron 38 casos de TBC congénita fallecidos

y encontraron la presencia de *M. tuberculosis* en tejido pulmonar en 97% de los casos, en hígado y bazo en 82 y 76%, respectivamente. Otras zonas afectadas fueron el tubo digestivo, ganglios peritoneales y mediastínicos y las glándulas suprarrenales⁴¹.

Los criterios para catalogar un cuadro clínico como TBC congénita fueron establecidos, inicialmente en 1935, por Beitzke⁴², pero posteriormente fueron modificadas por Cantwell y cols., en 1994⁴³ (Tabla 4).

Estos criterios han sido cuestionados considerando que en la mayoría de los casos se llega al diagnóstico en la madre con posterioridad al parto; por lo tanto, ya se ha perdido la oportunidad de realizar el estudio de la placenta. Muchas veces no se cuenta con todos los recursos de laboratorio para realizar los exámenes microbiológicos, biología molecular e imagenología requerida. Por otra parte, el complejo primario no siempre se encuentra en el hígado, o bien, las imágenes se manifiestan en forma tardía, no siendo pesquisables en los estudios iniciales. Todo lo anterior, en el contexto de una enfermedad de alta mortalidad, principalmente debido a la falta de diagnóstico oportuno⁴⁴.

En la Tabla 5 se enumeran las situaciones clínicas sospechosas de una TBC congénita en el recién nacido según proponen autores españoles^{27,45} en concordancia con otros autores^{22,44}, basados en los diversos casos publicados.

La TBC congénita debe sospecharse en todo recién nacido hijo de madre con historia gestacional de TBC diseminada o extra-pulmonar o con TBC activa al parto o puerperio, aunque al examen físico el recién nacido se encuentre asintomático.

En los casos de TBC congénita, el neonato puede presentar manifestaciones clínicas al nacer –habitualmente inespecíficas– o bien, nace aparentemente sano y desarrolla el cuadro a la segunda o tercera semana de vida. Cantwell y cols., describieron que la edad media de presentación de la TBC congénita fue de 24 días con un rango de uno a 84 días^{43,46}.

Los síntomas pueden ser inespecíficos; incluso se han descrito casos inaparentes y asintomáticos⁴⁷. Los más frecuentes son^{27,44,45,48}: mal incremento de peso, irritabilidad,

Tabla 4. Comparación entre los criterios para el diagnóstico de tuberculosis congénita

	Criterios de Beitzke ⁴²	Criterios de Cantwell ⁴³
Primario (obligatorio)	Presencia de lesiones tuberculosas comprobadas en el recién nacido	
Secundarios	Complejo primario hepático	Complejo primario hepático o granulomas caseosos hepáticos
Uno o más de:	Lesión en el recién nacido durante la primera semana de vida	Lesión en el recién nacido durante la primera semana de vida
	Exclusión de transmisión posnatal	Exclusión de exposición postnatal mediante estudio de contactos incluyendo la transmisión nosocomial
		Infección tuberculosa en la placenta o en el tracto genital materno

fiebre, tos, distrés respiratorio, hepato-esplenomegalia, adenopatías y distensión abdominal.

En la mayoría de los casos^{44,45,49,50} existe compromiso pulmonar inespecífico, y con frecuencia se produce diseminación miliar, con afectación del sistema nervioso central; el antecedente epidemiológico de TBC materna, juega un rol crucial para establecer un diagnóstico precoz.

Otras formas de presentación^{27,44-46,48} son: *shock séptico* con coagulación intravascular diseminada, ascitis hemorrágica, peritonitis, ascitis quilosa⁵¹, síndrome icterico con falla hepática, síndrome de activación macrofágica, osteomielitis, abscesos paravertebrales, otitis externa, otitis media con o sin mastoiditis, parálisis del nervio facial y lesiones papulares o pustulosas en la piel.

Hageman y cols.⁵², analizaron una serie de 27 recién nacidos con TBC congénita, de los cuales 12 madres tenían TBC activa. Los signos clínicos en los recién nacidos fueron inespecíficos y se observó: hepato-esplenomegalia (76%), dificultad respiratoria (72%), fiebre (48%), linfadenopatía (38%), distensión abdominal (24%), letargia e irritabilidad (21%), otorrea (17%) y lesiones papulares, pustulosas o vesiculosas rodeadas de eritema en la piel (14%). El compromiso meníngeo se observó en menos de 50% de los casos. En esta serie, las radiografías de tórax fueron anormales en 23 recién nacidos y 18 presentaron infiltrados inespecíficos.

Peng y cols.⁵, analizaron una serie de 170 recién nacidos con TBC entre 1946 y 2009, en quienes se logró 70% de confirmación bacteriológica o por estudios anatomo-patológicos. El promedio de edad de presentación del cuadro fue de 20 días; en 162 (95,3%) de las mujeres gestantes se diagnosticó una TBC activa durante el embarazo o puerperio. En 100% de los casos los signos clínicos fueron inespecíficos: fiebre, distrés respiratorio y hepato-esplenomegalia. En 133 (78,3%) se presentaron alteraciones en la radiografía de tórax, compromiso miliar (47%), neumonía lobar (12%), nódulos pulmonares (11%), neumonía (10%), neumonía intersticial (9%), adenopatías mediastínicas (9%) y otras alteraciones como atelectasias, complejos primarios, derrame pleural en 1 a 3%. Falleció el 40% y 21,7% no alcanzó a recibir tratamiento anti-tuberculoso. Dentro de los hallazgos de laboratorio cabe destacar: anemia < 10 g/dL (60%), de los casos, leucocitosis $\geq 12.000 /\text{mm}^3$ (64%), neutrofilos > 50% (78%), plaquetas < $100.000/\text{mm}^3$ (80%), alteración de las pruebas hepáticas (76%), proteína C reactiva elevada dos veces por sobre el punto de corte (95%).

La TBC adquirida en forma post natal generalmente se adquiere de la madre con un cuadro de TBC pulmonar BK (+) u otro contacto familiar cercano BK (+); ocasionalmente se ha comunicado casos de transmisión por la leche materna en madres con granulomas tuberculosos en las mamas, o de adquisición nosocomial.

En los menores con TBC adquirida en forma postnatal,

Tabla 5. Situaciones clínicas en las que debe sospecharse una tuberculosis congénita

- ✓ Neumonía con patrón miliar, nodular, intersticial o con empeoramiento clínico progresivo, a pesar de antibioterapia de amplio espectro, especialmente en hijos de madres provenientes de zonas con alta carga de TBC o seropositivas para VIH
- ✓ Hepato-esplenomegalia, lesiones focales hepato-esplénicas, distensión abdominal, adenopatías, o ascitis de etiología no clara
- ✓ Meningitis de predominio linfocitario con hipoglicorraquia e hiperproteorraquia o signos de focalización neurológica de causa no aclarada, especialmente con parálisis de pares craneales
- ✓ Sepsis con cultivos negativos y evolución desfavorable a pesar de tratamiento antimicrobiano
- ✓ Sintomatología inespecífica prolongada y de causa no aclarada (tos, dificultad respiratoria progresiva, otorrea persistente, ictericia, pausas de apnea, letargia o irritabilidad, mal incremento ponderal), especialmente asociada a febrículas o síndrome febril prolongado, leucocitosis con desviación a izquierda y aumento de reactantes de fase aguda
- ✓ Sintomatología inespecífica en el contexto de una madre con TBC como caso índice

Referencias 22, 27, 44, 45.

los síntomas se presentan, en general, después de las 2-3 semanas, incluso más tardíos. La enfermedad es predominantemente pulmonar con alto riesgo de diseminación miliar y meníngea⁵³, y aproximadamente 30% pueden tener TBC extra-pulmonar. En algunos casos, la forma de presentación pulmonar puede ser grave, con importante compromiso ganglionar que llegue a comprimir la vía aérea y requiera de descompresión⁵⁴.

Enfoque del recién nacido según escenarios

El manejo de recién nacido hijo de una madre con infección o enfermedad por *M. tuberculosis* al parto, va a depender de la categorización de la infección materna y, dentro de lo posible, se debe mantener el contacto entre la madre y su recién nacido, como también la lactancia materna⁵⁵ (Figura 2).

Los objetivos en la atención del recién nacido expuesto a TBC son: proteger al RN contra la TBC mientras se salvaguarda la relación madre-hijo lo mejor posible⁵⁵, evitar la exposición y la infección de otros binomios madre/hijo y del personal de salud.

Aproximarse al diagnóstico de TBC en la mujer gestante y su recién nacido representa un reto para el médico clínico, quien debe recabar los antecedentes epidemiológicos fundamentales para establecer un alto nivel de sospecha e integrar esta patología a los diagnósticos diferenciales de múltiples condiciones clínicas que se observan en la mujer embarazada y en el recién nacido.

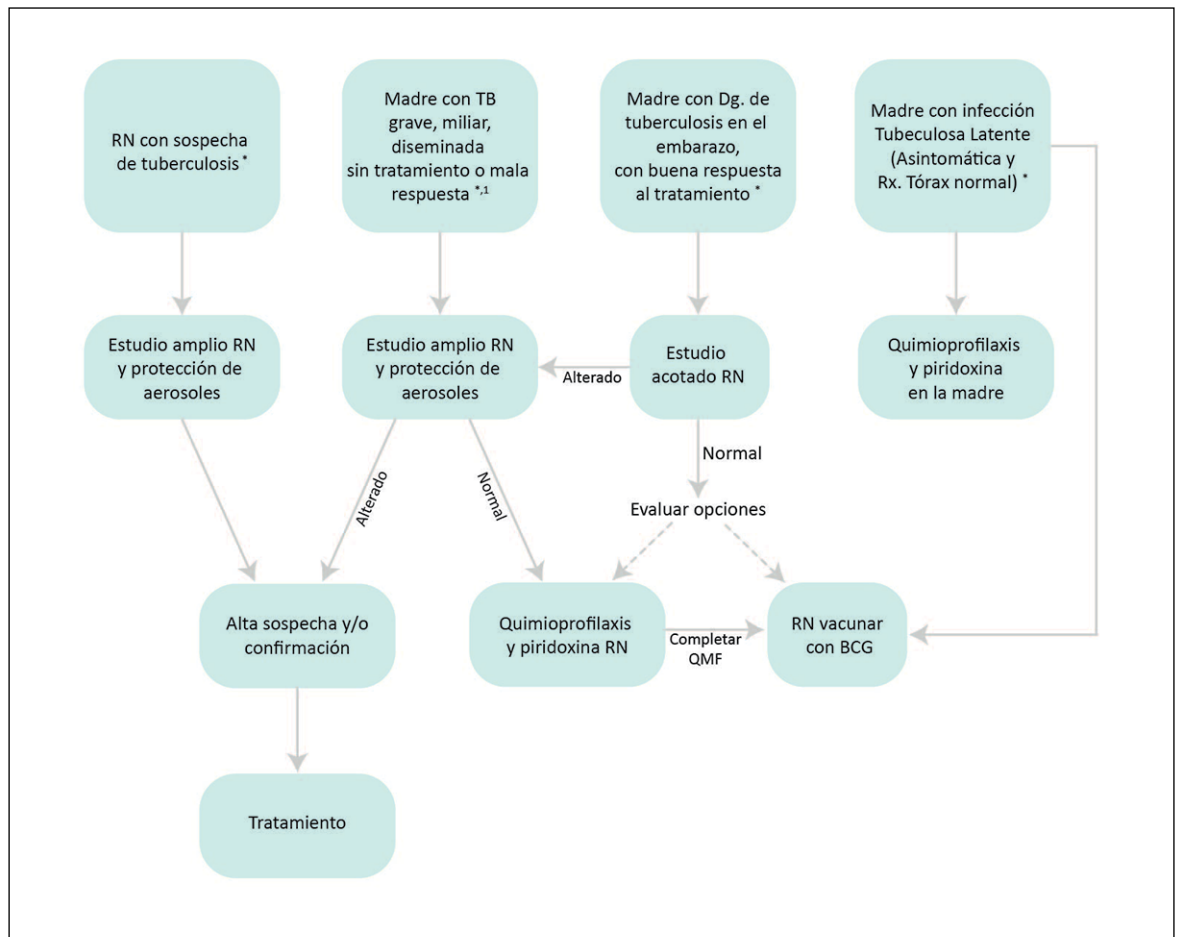


Figura 2. Escenarios principales del RN frente a la TBC. *En todos hacer estudio epidemiológico en el entorno del RN. 1Separar al RN de la madre hasta tratamiento efectivo en ella.

Debe profundizarse en el estudio de contactos del futuro, entorno del recién nacido, en todos los casos de madre con TBC e incluso en aquellas que son contacto de un caso de TBC, para garantizar que el neonato no se expondrá a otros individuos con la enfermedad. Esto permitirá evaluar la pertinencia de iniciar quimioprofilaxis primaria en el niño, por la presencia de otros adultos enfermos y contagiantes diferentes a la madre, que representen un riesgo para él. Según la norma nacional chilena, esto recae en la atención primaria, previa comunicación de la atención secundaria o terciaria.

Recién nacido hijo de madre con TBC diseminada, miliar o mala respuesta al tratamiento

En el contexto de una mujer gestante con TBC grave activa o frente al recién nacido sintomático, es necesario una evaluación amplia. En la Tabla 6 están señalados los

exámenes recomendados. Se presentan algunas consideraciones de las muestras y exámenes específicos para TBC en el recién nacido.

Baciloscopias y cultivo

En relación a número de muestras de expectoración inducida o contenido gástrico para baciloscopias y cultivos, la norma nacional chilena sugiere dos muestras, lo que aumenta a tres en guías internacionales. En un estudio realizado en niños hospitalizados con neumonía, se observó que la detección de *M. tuberculosis*, a través de cultivo, mejoró al combinar dos muestras de expectoración inducida y una de contenido gástrico y que una muestra de expectoración o contenido gástrico eran insuficientes⁵⁶.

Todas las muestras obtenidas para baciloscopia y cultivo (LBA, LCR, contenido gástrico, expectoración o muestra de tejido) pueden enviarse también para la realización de reacción de polimerasa en cadena para *M. tuberculosis* (GeneXpert TB/Rif®). Una evaluación reciente

Tabla 6. Estudio amplio en el recién nacido con sospecha de tuberculosis o en el hijo de madre con tuberculosis diseminada, miliar o mala respuesta al tratamiento

Generales:

- ✓ Hemograma, perfil bioquímico, proteína C reactiva
- ✓ Estudio de VIH en madre si es posible o, en su defecto, en el recién nacido

Específicos

- ✓ Prueba de tuberculina y/o técnica IGRA (Quantiferon®-TB-Gold In-Tube, T-SPOT®.TB)
- ✓ Estudio bacteriológico (BK, cultivo, RPC de líquido amniótico y placenta cuando existe el antecedente de TBC materna previo al parto)
- ✓ Baciloscopias, cultivo (2- 3 muestras) y RPC en contenido gástrico
- ✓ En caso de compromiso de órganos pueden tomarse otras muestras en forma dirigida (aspirado traqueal en recién nacidos intubados, orina, secreción ótica, biopsia de ganglio, lavado broncoalveolar, etc) para baciloscopias, cultivo y RPC
- ✓ Hemocultivos corrientes (diagnóstico diferencial) y para micobacterias (HemoMac)
- ✓ Líquido cefalorraquídeo (citoquímico, ADA, RPC, BK y cultivo)

Búsqueda de compromisos

- ✓ Radiografía de tórax, TC de tórax (TAC) en caso de dudas
- ✓ Fondo de ojo: búsqueda de tubérculos coroideos
- ✓ Ecografía abdominal. Presencia de hepato-esplenomegalia, adenopatías mesentéricas, lesiones focales múltiples en hígado y bazo, ascitis
- ✓ Ecografía cerebral (búsqueda de ventriculomegalia, vasculitis, tuberculomas e infartos) o TC o RM de cerebro

Epidemiológicos

- ✓ Búsqueda de TBC pulmonar y genital en la madre y en su entorno según corresponda

IGRA: interferón gamma release assay. BK: baciloscopia. RPC: reacción de polimerasa en cadena. ADA: adenosin-deaminasa. RM: resonancia magnética. TC: tomografía computarizada. TBC: tuberculosis.

de la técnica Gene-Xpert® MTB/RIF, en niños bajo un año de edad, demostró una sensibilidad, especificidad, valor predictor positivo y negativo de 75, 100, 100 y 90,9%, respectivamente, para este grupo etario⁵⁷. La comprobación bacteriológica se da en 30 a 70% de los casos^{38,58}.

Prueba de tuberculina

La PT negativa no excluye la TBC, dado que 10 a 40% de los niños inmunocompetentes pueden tener PT negativa, con TBC documentada por cultivos positivos. La Academia Americana de Pediatría (AAP) ha establecido que la interpretación de la lectura de la PT debe basarse en una escala de riesgo de TBC⁵⁵.

Los neonatos presentan una respuesta inmune celular inmadura⁵³ caracterizada por la presencia de linfocitos B y células plasmáticas inmaduras, disminución de actividad de las células T, con producción limitada de inmunoglobulinas, citoquinas e interferón. Lo anterior condiciona que la PT sólo es positiva en 20% de los casos; por lo tanto, un resultado negativo no descarta la infección latente ni activa⁵².

IGRA. En niños bajo 2 años de edad, las técnicas de IGRA, dado la menor producción de interferón en respuesta a los estímulos antigénicos, tendría una buena especificidad, pero con una sensibilidad menor a 80% y alta tasa de resultados indeterminados, comparado a los

resultados obtenidos en niños sobre 5 años⁵⁹. Sin embargo, algunas experiencias sugieren que puede ser útil en lactantes bajo 3 meses de edad³⁶. Si el resultado inicial es negativo, tanto la PT, e idealmente el IGRA, pueden repetirse a los tres meses.

Recién nacido hijo de madre con TBC pulmonar BK positiva sin tratamiento durante el parto o puerperio inmediato

El recién nacido se separa de su madre y se inicia estudio para definir su condición. Si se descarta la enfermedad en el niño, debe iniciar quimioprofilaxis primaria con isoniacida. El recién nacido permanecerá el menor tiempo posible separado de su madre y puede recibir lactancia materna, a no ser que la condición de gravedad de la madre no lo permita o presente una TBC mamaria o una TBC-MDR. La madre con TBC pulmonar BK(+) puede dar lactancia siempre y cuando esté bajo tratamiento y debe usar mascarilla N95 o similar, al amamantarlo. El inicio de la terapia adecuada en la madre es un componente primordial para disminuir el riesgo de contagio extrauterino³⁴ y respalda desaconsejar la separación en el RN con quimioprofilaxis, excepto en madres no adherentes y/o con TBC-MDR.

Duración de la quimioprofilaxis

Las guías nacionales y la AAP señalan que a los 3-4 meses de quimioprofilaxis se debe realizar evaluación clínica, radiografía tórax de control y nueva PT al lactante. Si los exámenes, la PT es negativa y la madre tiene una buena adherencia al tratamiento, no representa una fuente de contagio, como tampoco ninguna persona del entorno, se suspende la profilaxis con isoniácida y se administra la vacuna BCG⁶⁰.

Si la PT da positiva a los 3-4 meses, se debe descartar una TBC activa y si el estudio es negativo, se continúa con isoniácida hasta completar seis meses de quimioprofilaxis según norma chilena o nueve meses según algunas guías internacionales. Otros guías internacionales²⁷ realizan seguimiento en los niños con quimioprofilaxis primaria con PT e IGRA (Quantiferon -QFN-GIT) a los 3, 6 y 12 meses, para detectar la infección por TBC de forma precoz y mantienen la quimioprofilaxis primaria por seis meses en los niños con estudio negativo a los tres o cuatro meses⁶¹.

Se han realizados estudios con esquemas acortados de quimioprofilaxis con isoniácida y rifapentina en niños sobre dos años de edad, con resultados satisfactorios, pero no hay suficiente evidencia que avale su recomendación en bajo esta edad⁵⁵.

El riesgo de infección del recién nacido disminuye significativamente si la madre con TBC BK(+) ha completado dos a tres semanas de tratamiento bien llevado y el neonato ha iniciado la quimioprofilaxis primaria.

En caso de recién nacidos prematuros con estudio negativo²⁷, algunos autores recomiendan la quimioprofilaxis primaria hasta nueve meses o tres meses después de que el caso índice haya negativizado los cultivos.

Recién nacido hijo de madre con TBC en tratamiento con buena respuesta a la terapia y bacteriología negativa al parto

El recién nacido requiere un examen físico detallado. En aquellos asintomáticos, con examen físico normal, se recomienda realizar estudio acotado con hemograma, proteína C reactiva, Rx de tórax y pruebas hepáticas (principalmente en búsqueda de efectos adversos de los medicamentos). La ecografía abdominal también está recomendada realizar.

En estas circunstancias, la lactancia no está contraindicada⁶² y la norma chilena señala que el recién nacido debe recibir la vacuna BCG y no tendría indicación de quimioprofilaxis primaria⁶⁰. El seguimiento con pruebas de IGRA puede evidenciar infección latente³⁶.

Otras recomendaciones señalan⁴⁵ que se debe considerar la profilaxis primaria, a no ser que la madre tenga historia de TBC pulmonar o pleural no complicada durante la gestación, que esté recibiendo un tratamiento adecuado

y bien llevado, que tenga al menos un cultivo de expectoración negativo, sea BK(-) al momento del parto y que además, se haya estudiado y descartado otros casos de TBC en el entorno familiar.

Recién nacido hijo de madre asintomática, sin enfermedad, a su vez contacto de un caso de TBC bacilífera

El recién nacido debe vacunarse inmediatamente, y no está contraindicada la lactancia. No requiere tratamiento preventivo. Es importante tener la certeza que no hay casos de TBC activa en su futuro entorno antes del alta. La madre debe estudiarse para infección latente y recibir tratamiento si se demuestra.

Tratamiento del recién nacido con TBC

Deben instaurarse precauciones de aerosoles en los RN con TBC, ya que existe el riesgo de transmisión, si bien es bajo^{35,62}.

Frente a la sospecha de enfermedad o confirmación, debe tratarse al recién nacido, idealmente con cuatro fármacos anti-tuberculosos de primera línea, hasta disponer de los resultados de los estudios microbiológicos y de sensibilidad *in vitro*^{55,63}.

En caso de TBC meníngea, la norma nacional⁶⁰ señala que se debe prolongar el tratamiento por nueve meses, incluyendo entre los cuatro fármacos a etambutol; la AAP sugiere adicionar un aminoglucósido o etambutol y prolongar el tratamiento a 9-12 meses^{55,63}.

El comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de los medicamentos anti-tuberculosos ha sido poco explorado en niños. En estudios^{64,65} realizados en pacientes bajo 3 años de edad, los factores predictores de fracaso de tratamiento de TBC fueron el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) de isoniácida menor a 11,95 mg/mL/h y la obtención de concentración máxima de rifampicina menor de 3,10 µg/mL. De un total de 18 niños bajo 3 años que recibieron, como parte de su tratamiento, dosis de 10 mg/kg/día de isoniácida, en 7 (39%) se observó fracaso terapéutico y de éstos, 75% tuvo un AUC menor a 11,95 µg/mL/h^{64,65}.

Isoniácida interfiere competitivamente con el metabolismo de piridoxina inhibiendo la producción de la forma activa de la vitamina B6, lo cual, puede dar lugar a neuropatías periféricas. Este cuadro es infrecuente en los niños, estaría indicado el suplemento con piridoxina en lactantes alimentados con lactancia materna exclusiva y en adolescentes con pobre ingesta de carnes y leche, como también en pacientes con infección por VIH o desnutridos⁶³. La dosis recomendada de piridoxina es 1-2 mg/kg/día⁶².

Quimioprofilaxis

El medicamento más recomendado para la profilaxis en el recién nacido es isoniacida, administrado durante seis a nueve meses. Puede emplearse rifampicina por cuatro a seis meses, en casos de resistencia a isoniacida.

No hay estudios que avalen la profilaxis ideal en casos de TBC-MDR (resistencia a rifampicina e isoniacida). La indicación debe evaluarse en Comités o por profesionales expertos en el tratamiento TBC resistente y de acuerdo a las pruebas de sensibilidad extendidas en el aislado del caso índice, siendo una de las alternativas más utilizadas levofloxacina asociada⁶⁶ o combinaciones como etambutol + pirazinamida⁶², pero faltan estudios controlados comparativos de eficacia y seguridad en estas circunstancias.

En relación a la dosis de isoniacida a utilizar, estudios de farmacocinética y otras guías internacionales sugieren dosis diarias de 10 mg/kg en el recién nacido, e incluso más altas^{45,67,68}; sin embargo, la norma chilena recomienda 5 mg/kg/día en quimioprofilaxis, lo que sugerimos revisar.

Igualmente, se recomienda piridoxina en el neonato o lactante que recibe quimioprofilaxis con isoniacida²² o aquel con lactancia exclusiva y cuya madre recibe isoniacida⁶⁶.

Vacunación BCG

Se recomienda su aplicación precozmente en los recién nacidos hijos de madre con bacteriología negativa y buena respuesta al tratamiento⁶⁰. En aquellos niños expuestos a TBC sensible, con quimioprofilaxis, se recomienda administrar la vacuna BCG al término de esta profilaxis^{48,60,62}, ya que, en teoría, isoniacida puede interferir con la eficacia de la vacuna y esta última puede

dificultar la interpretación de un nuevo resultado de la PT³⁶. La vacunación con BCG puede adelantarse en RN hijos de madres con TBC-MDR⁶².

Conclusiones

- La TBC continúa siendo un problema de salud pública mundial y representa una amenaza para la mujer gestante y su recién nacido.
- Es una patología de difícil diagnóstico en el binomio madre-hijo y se debe tener un alto grado de sospecha, especialmente cuando están presentes antecedentes epidemiológicos o factores de riesgo en la mujer gestante.
- Se deben agotar todos los medios para lograr un diagnóstico oportuno, que permita iniciar el tratamiento y obtener un éxito terapéutico, tanto en la mujer embarazada como su recién nacido.
- Ante la sospecha fundada de una TBC congénita se debe iniciar tratamiento asociado, que incluya cuatro fármacos anti-tuberculosos, con un seguimiento estricto del recién nacido, favoreciendo, dentro de lo posible, la mantención de la lactancia materna.
- Cuando corresponda, se ha de separar al recién nacido de su madre, por el menor tiempo posible, y realizando el estudio de contactos en el entorno que permita detectar otros casos, cortar la cadena de transmisión e implementar medidas de prevención primaria y secundarias.
- El adecuado enfrentamiento del RN expuesto a TBC permitirá protegerlo contra la TBC, favorecer el apego madre-hijo, evitar la exposición a otros binomios madre-hijo y al personal de salud, cortar la cadena de transmisión e instaurar un tratamiento precoz y oportuno para así, disminuir la morbimortalidad de esta enfermedad.

Referencias bibliográficas

- 1.- WHO. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponible en: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (Acceso: 2 de enero de 2019).
- 2.- Mathad J S, Gupta A. Tuberculosis among pregnant and postpartum women: Epidemiology, management, and research gaps. *Clin Infect Dis*. 2012; 55: 1532-49. doi: 10.1093/cid/cis732.
- 3.- Sugarman J, Colvin C. Tuberculosis in pregnancy: an estimate of the global burden of disease. *Lancet Global Health* 2014; 2: e710-16. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70330-4.
- 4.- Cantwell M F, Shehab Z M, Costello A M, Sands L, Green W F. Brief report: congenital tuberculosis. *N. Engl J Med*. 1994; 330: 1051-4. DOI: 10.1056/NEJM199404143301505
- 5.- Peng W S, Yang J, Liu E M. Analysis of 170 cases of congenital TB reported in the literature between 1946 and 2009. *Pediatr Pulmonol*. 2011; 46: 1215-24. doi: 10.1002/ppul.21490
- 6.- Newberry D M, Robertson-Bell T. Congenital tuberculosis: a new concern in the neonatal intensive care unit. *Adv Neonatal Care* 2018; 18: 341-9. doi: 10.1097/ANC.0000000000000555.
- 7.- Skevaki C, Kafetzis. D. Tuberculosis in neonates and infants: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and management issues. *Paediatr Drugs*. 2005;7: 219-34. PMID: 16117559
- 8.- Cranmer L M, Kanyugo M, Jonnalagadda S R, Lohman-Payne B, Sorensen B, Maleche Obimbo E, et al. High prevalence of tuberculosis infection in HIV-1 exposed Kenyan infants. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2014; 33: 401-6. doi: 10.1097/INF.0000000000000124.
- 9.- Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis. Informe de situación epidemiológica y operacional del Programa Nacional de Tuberculosis 2017. Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wpcontent/uploads/2018/10/2018.10.05_TUBERCULOSIS-2017.pdf (Acceso el 2 de enero de 2019).
- 10.- Ministerio de Salud de Chile. ESTRATEGIA NACIONAL DE SALUD para el cumplimiento de los Objetivos Sanitarios de la Década 2011-2020 <https://www.minsal.cl/portal/url/item/c4034eddb96ca6de0400101640159b8.pdf> (Acceso el 30 de junio de 2019).

- 11.- Rohilla M, Joshi B. Multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: two case reports and review of the literature. *Case Reports Obstet Gynecol* 2016, Article ID 1536281. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1536281> (Acceso el 9 de marzo de 2019).
- 12.- Herrera T, Fargas V. La tuberculosis en Chile: situación epidemiológica y avances del Programa Nacional de Control y Eliminación 2017. *Rev Chil Enferm Respir* 2017; 33: 320-4. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-73482017000400320>.
- 13.- Zignol M, Sismanidis C. Multidrug-resistant tuberculosis in children: Evidence from global surveillance. *Eur Respir J* 2013; 42 (3): 701-7. doi: 10.1183/09031936.00175812.
- 14.- Shinohara T, Kagawa K, Okano Y, Sawada T, Kabayashi T, et al. Disseminated tuberculosis after pregnancy progressed to paradoxical response to the treatment: report of two cases Shinohara et al. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 284. doi: 10.1186/s12879-016-1624-x.
- 15.- Sobhy S, Babiker Z, Zamora J, Khan K S, Kunst H. Maternal and perinatal mortality and morbidity associated with tuberculosis during pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis. *Br J Obstet Gynecol* 2017; 124: 727-3. doi: 10.1111/1471-0528.14408.
- 16.- Gupta A, Bhosale R, Kinikar A, Gupta N, Bharadwaj R, Kagal A, et al. Maternal tuberculosis: a risk factor for mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus. *J Infect Dis*. 2011; 203: 358-63. doi: 10.1093/infdis/jiq064.
- 17.- Hyde K J, Schust D J. Immunologic challenges of human reproduction: an evolving story. *Fertil Steril*. 2016; 106: 499-510. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.1073.
- 18.- Torres Lima A, Hernández Cuéllar M V, Rodríguez Torres A Y. Sistema inmune y embarazo. *Revista Cubana de Reumatología* 2013; XV (2): 76-82. <http://scielo.sld.cu/pdf/rcur/v15n2/rcur06213.pdf>.
- 19.- Repositi A C, Bothamley G H. Tuberculosis and pregnancy: an updated systematic review. *Pulm Res Respir Med Open J* 2015; 2 (1): 63-8. <http://dx.doi.org/10.17140/PRRMOJ-2-109>.
- 20.- Zenner D, Kruijshaar M, Andrews N, Abubakar I. Risk of tuberculosis in pregnancy: a national, primary care-based cohort and self-controlled case series study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 779-84. doi: 10.1164/rccm.201106-1083OC.
- 21.- Bothamley G H, Ehlers C, Salonka I, Skrahina A, Orcau A, Codecasa L R, et al. Pregnancy in patients with tuberculosis: a TBNET cross-sectional survey. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016; 16: 304. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-1096-4>.
- 22.- Di Comite A, Esposito S, Villani A, Stronati M; Italian Pediatric TB Study Group. How to manage neonatal tuberculosis. *J Perinatology* 2016; 36 (2): 80-5. doi: 10.1038/jp.2015.99.
- 23.- Hamada Y, Lujan J, Schenkel K, Ford N, Getahun H. Sensitivity and specificity of WHO's recommended four symptom screening rule for tuberculosis in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV* 2018; 5: e515-e523. doi: 10.1016/S2352-3018(18)30137-1.
- 24.- González-Martín J, García-García J M, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 255-74. doi: 10.1016/j.arbres.2010.02.010.
- 25.- Lighter-Fisher J, Surette A M. Performance of an interferon-gamma release assay to diagnose latent tuberculosis infection during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2012; 119: 1088-95. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182546aff.
- 26.- Kay A W, Islam S M, Wendorf K, Westenhoe J, Barry P M. Interferon- γ release assay performance for tuberculosis in childhood. *Pediatrics* 2018; 141 (6): e20173918. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-3918>.
- 27.- Baquero-Artigao F, Mellado Peña M J, Del Rosal Rabes T, Noguera J, Goncé Mellgren A E, Fernández-Miranda M, et al. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre tuberculosis en la embarazada y el recién nacido (I): epidemiología y diagnóstico. *Tuberculosis congénita. An. Pediatr (Barc)*. 2015; 83: 285.e1-285.e8. doi: 10.1016/j.anpedi.2015.01.004.
- 28.- Rabie U. The contribution of the placenta to the diagnosis of congenital tuberculosis Stellenbosch University <http://scholar.sun.ac.za> (Acceso el 8 de marzo de 2018).
- 29.- Abramowsky R, Gutman J, Hlilinski JA. *Mycobacterium tuberculosis* Infection of the placenta: a study of the early (innate) inflammatory response in two cases *Pediatr Dev Pathol* 2012; 15 (2): 132-6. doi: 10.2350/11-05-1039-CC.1.
- 30.- CDC. Recommendations for use of an isoniazid-rifampentine regimen with direct observation to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR* 2011; 60: 1650-3. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6048a3.htm> <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6048a3.htm> http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6048a3_w8/3/2019.
- 31.- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. La tuberculosis y el embarazo. <https://www.cdc.gov/tb/esp/topic/populations/pregnancy/default.htm>
- 32.- Palacios E, Dallman R, Muñoz M, Hurtado R, Chalco K, Guerra D. Drug-resistant tuberculosis and pregnancy: treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru. *Clin Infect Dis* 2009; 48 (10): 1413-9. doi: 10.1086/598191.
- 33.- Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis, Ministerio de Salud de Chile. MANUAL OPERATIVO: Implementación del GeneXpert MTB/ RIF en el Programa de Tuberculosis Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis. https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2018/02/2018.01.23_MANUAL-XPRT.pdf (Acceso el 2 de enero de 2019).
- 34.- Migliori G B, Nardell E, Yedilbayev A, , D'Ambrosio L, Centis R, Tadolini M, et al. Reducing tuberculosis transmission: a consensus document from the World Health Organization Regional Office for Europe. *Eur Respir J* 2019; 53: 1900391 [<https://doi.org/10.1183/13993003.00391-2019>].
- 35.- Lee L H, LeVea C M, Graman P S. Congenital tuberculosis in a neonatal intensive care unit: case report, epidemiological investigation, and management of exposures. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 474-7. doi:10.1086/514690.
- 36.- Romagnoli C, Riccardi R, Purcaro V, Villani A, Delogu G, Zuppa A A. Neonatal tuberculosis: an experience that teaches. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 38-41. doi: 10.3109/14767058.2012.714984.
- 37.- Luzzati R, Migliori G B, Zignol M, Cirillo D M, Maschio M, Tominz R, et al. Children under 5 years are at risk for tuberculosis after occasional contact with highly contagious patients: outbreak from a smear-positive healthcare worker. *Eur Respir J* 2017; 50 (5). pii: 1701414. <https://doi.org/10.1183/13993003.01414-2017>.
- 38.- Whittaker E, Kampmann B. Perinatal tuberculosis: New challenges in the diagnosis and treatment of tuberculosis in infants and the newborn. *Early Human Develop* 2008; 84: 795-9. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2008.09.005.
- 39.- Pillay T, Sturm A W, Khan M, Adhikari M, Moodley J, Connolly C, Moodley D, et al. Vertical transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in KwaZulu Natal: impact of HIV-1 co-infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8 (1): 59-69. PMID: 14974747.
- 40.- Gupta A, Nayak U, Ram M, Bhosale R, Patil S, Basavraj A, et al. Postpartum tuberculosis incidence and mortality among HIV infected women and their infants in Pune, India, 2002-2005. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 241-9. doi: 10.1086/518974.
- 41.- Siegel M. Pathological findings and pathogenesis of congenital tuberculosis. *Am Rev Tuberculosis* 1934; 29: 297. <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/art.1934.29.3.297>.
- 42.- Beitzke H. Ueber die angeborene tuberkulose Infektion. *Ergeb Ges Tuberk Forsch* 1935; 7: 1-30.
- 43.- Cantwell M F, Shehab Z M, Costello A M, Sands L, Green W F, Ewing E P Jr, et al. Brief report: Congenital tuberculosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1051-4. doi: 10.1056/

- NEJM199404143301505.
- 44.- Patel S, DeSantis E R. Treatment of congenital tuberculosis. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65: 2027-31. doi: 10.2146/ajhp080054.
 - 45.- Vall d'Hebrón Hospital. Recién nacido hijo de madre con tuberculosis (o en contacto con tuberculosis) Tuberculosis congénita. 2015. http://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Tuberculosis%20congenita%202015_0.pdf (Acceso el 2 de enero de 2019).
 - 46.- Peker E, Bozdoğan E, Doğan M. A rare tuberculosis form: congenital tuberculosis. *Tuberk Toraks* 2010; 58: 93-6. PMID: 20517736.
 - 47.- Meyer P, Marquez-Maggio E, Rely C, Keller P, Clarenbach C, Berger C. Asymptomatic congenital tuberculosis. A case report. *Medicine* 2017; 96: 29(e7562). doi: 10.1097/MD.0000000000007562.
 - 48.- Mittal M, Saurabhi D, Faridi M M A. Management of newborn infant born to mother suffering from tuberculosis: Current recommendations & gaps in knowledge. *Indian J Med Res* 2014; 140: 32-9. PMID: 25222775.
 - 49.- Mony V K, Polin J, Adler E, Munjal I, LaTuga M S, Kojaoghlanian T. Congenital tuberculosis: a missed opportunity. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2014; 3:e45-7. doi: 10.1093/jpids/piu029.
 - 50.- Lee J S, Lim C H, Kim E, Lim H, Lee Y, Choung J T, Yoo Y. Congenital miliary tuberculosis in an 18-day old boy. *Korean J Pediatr* 2016; 59: S64-S67. doi: 10.3345/kjp.2016.59.11.S64.
 - 51.- Lee M H, Lim G Y, Kim S Y. Disseminated congenital tuberculosis presenting as peritonitis. *Jpn J Radiol* 2013; 31: 282-5. doi: 10.1007/s11604-012-0174-4.
 - 52.- Hageman J, Shulman S, Schreiber M, Luck S, Yogev R. Congenital tuberculosis: critical reappraisal of clinical findings and diagnostic procedures. *Pediatrics* 1980; 66(6): 980-4. PMID: 7454491.
 - 53.- Marais B J, Fink P, Urdahl K. Immune vulnerability of infants to tuberculosis. In: *Clinical and Developmental Immunology*. Robert Bortolussi, Philipp Henneke, and Tobias Kollmann, eds. 2013: Article ID 781320, 16 pages.
 - 54.- Frigati L, Bekker A, Stroebel S, Goussard P, Schaaf H S, Culture-confirmed tuberculosis in South African infants younger than 3 months of age: clinical presentation and management of respiratory complications. *Pediatric Infect Dis J* 2019; 38 (4): 351-4. doi: 10.1097/INF.0000000000002163.
 - 55.- American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Kimberly BW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book 2018. Report of the Committee on Infectious Diseases 31st Edition*. Itasca IL. American Academy of Pediatrics 2018. pgs: 829-53.
 - 56.- Moore D, Higdon M, Madhi S A. The incremental value of repeated induced sputum and gastric aspirate samples for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in young children with acute community-acquired pneumonia *Clin Infect Dis* 2017; 64 (Suppl 3): S309-S316. doi: 10.1093/cid/cix099.
 - 57.- Das A, Anupurba S, Mishra O P, Banerjee T, Tripathi R. Evaluation of Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of tuberculosis in children. *J Trop Pediatr* 2019; 65: 14-20. doi: 10.1093/tropej/fmy005.
 - 58.- Ferreras-Antolín, Pilar Caro-Aguilera P, Pérez-Ruiz E, Moreno-Pérez D, Pérez-Frías F J. Perinatal tuberculosis: is it a forgotten disease? *Pediatric Infect Dis J* 2018; 37: e81-e83. doi: 10.1097/INF.0000000000001830.
 - 59.- Sun L, Tian J-L, Yin Q-Q, Xiao J, Li J Q, Guo Y J, et al. Performance of the interferon gamma release assays in tuberculosis disease in children five years old or less. *PLoS One* 2015; 10 (12): e0143820. doi: 10.1371/journal.pone.0143820.
 - 60.- Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis. Ministerio de Salud de Chile. Manual de Organización y Procedimientos del Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis. 2014 https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2015/12/MANUAL-PROCEDIMIENTOS-TUBERCULOSIS.pdf (Acceso el 2 de enero de 2019).
 - 61.- Saramba M I, Zhao D. Perspective of the diagnosis and management of congenital tuberculosis. *J Pathogens* 2016; 8623825 <https://doi.org/10.1155/2016/8623825>.
 - 62.- Baquero-Artigao F, Mellado Peña M J, Del Rosal Rabes T, et al. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre tuberculosis en la embarazada y el recién nacido (II): profilaxis y tratamiento. *An Pediatr (Barc)*. 2015; 83(4): 286.e1-286.e7. doi: 10.1016/j.anpedi.2015.01.010.
 - 63.- Hanekom W, Linley L, Nuttall J, Hawn T. Tuberculosis. En: Wilson, Nizet, Maldonado, Remington and Klein (Ed). *Remington and Klein's. Infectious Diseases of de Fetus and Newborn Infant*. Eighth edition 2016, pp: 564-81.
 - 64.- Swaminatha. S, Pasipanodya J G, Ramachandran G, Hemanth Kumar A K, Srivastava S, Deshpande D, et al. Drug concentration thresholds predictive of therapy failure and death in children with tuberculosis: bread crumb trails in random forests. *Clin Infect Dis* 2016; 63 (Suppl 3): 563-74. doi:10.1093/cid/ciw471.
 - 65.- Zvada S P, Denti P, Donald P R, Schaaf H S, Thee S, Seddon J A, et al. Population pharmacokinetics of rifampicin, pyrazinamide and isoniazid in children with tuberculosis: *in silico* evaluation of currently recommended doses *Antimicrob. Chemother* 2014; 69: 1339-49. doi: 10.1093/jac/dkt524.
 - 66.- Fox G J, Schaaf H S, Mandalakas A, Chiappini E, Zumla A, Marais B J. Preventing the spread of multidrug-resistant tuberculosis and protecting contacts of infectious cases. *Clin Microbiol Infect* 2017; 23: 147-53. doi: 10.1016/j.cmi.2016.08.024.
 - 67.- Bekker A, Schaaf H S, Seifart H I, Draper H R, Weryly C J, Cotton M F, Hesselting A C. Pharmacokinetics of isoniazid in low-birthweight and premature infants. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58 (4): 2229-34. doi: 10.1128/AAC.01532-13.
 - 68.- McIlleron H , Willemse M, Weryly C J, Hussey G D, Schaaf H S, Smith P J, Donald P R. Isoniazid plasma concentrations in a cohort of South African Children with tuberculosis: implications for international pediatric dosing guidelines. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1547-53. doi: 10.1086/598192.