

Revisiones

El diagnóstico de Tuberculosis en Niños: El necesario aumento de Mejores Métodos

Ejaz A. Khan, M.D., and Jeffrey R. Starke, M.D.
Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA

En el pasado decenio la tuberculosis (TB) ha reemergido como un peligro importante para la salud pública alrededor del mundo con una incidencia creciente entre adultos y niños. Aunque los casos entre niños representan un porcentaje pequeño de todo los casos de TB, los infectados son un reservorio de los cuales provendrán muchos casos de adultos. Al diagnóstico de la TB en niños comúnmente le sigue el descubrimiento de un caso adulto, y se basa en la prueba de la tuberculina en piel, radiografía de tórax y síntomas y signos clínicos. Sin embargo, los síntomas clínicos son inespecíficos, la radiografía de tórax y la prueba en piel pueden ser difíciles de interpretar y las pruebas de laboratorio de rutina no son útiles. Aunque las pruebas de laboratorio más rápidas y sensibles que tiene en cuenta los adelantos recientes en biología molecular, inmunología y cromatografía están siendo desarrollados, los resultados para los niños han desilusionado. Las mejores técnicas beneficiarían especialmente a niños e infantes en quienes el diagnóstico temprano es imperioso para prevenir la TB progresiva.

A pesar de la disponibilidad de medidas preventivas efectivas y de quimioterapia, la prevalencia de la tuberculosis (TB) aumenta en el mundo en desarrollo y también en gran parte del mundo industrializado (1-4). Según la estimación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1990 había 8 millones de nuevos casos de TB y 3 millones de muertes debido a la enfermedad a través del mundo; 1,3 millones de casos nuevos y 450.000 muertes se ubicaron entre niños por debajo de los 15 años de edad (5). La OMS proyecta que 90 millones de nuevos casos y 30 millones de muertes -incluyendo 4,5 millones de muertes entre niños- ocurrirán en la década de 1990 (6,7). En países en desarrollo, el riesgo para la infección y enfermedad de TB es relativamente uniforme en la población; la tasa anual de infección frecuentemente excede el 2% (5,6). En países industrializados, el riesgo es más irregular y depende de las actividades del individuo y de la exposición pasada o actual a personas con alto riesgo para la enfermedad (Tabla 1). Desde 1987 a 1991, el número de casos de TB entre niños por debajo de los 5 años de edad en los Estados Unidos aumentó el 49% de 674 a 1006 casos (8). Aunque los casos entre niños representan un porcentaje pequeño de los totales de TB, los niños infectados son un reservorio de los cuales provendrán muchos casos de adultos. El riesgo

de infección por *Mycobacterium tuberculosis* entre niños depende principalmente del nivel de riesgo de desarrollar una infección por TB por adultos en su ambiente inmediato, especialmente su hogar. Debido a que la mayoría de las pruebas diagnósticas actuales para la infección y enfermedad por TB tiene baja especificidad y por lo tanto bajos valores predictivos positivos, la investigación epidemiológica continúa siendo importante en establecer el diagnóstico de TB en niños. En países industrializados, los clínicos y los profesionales de la salud pública en los servicios de TB deben preguntar siempre: ¿Ha estado el niño expuesto a un adulto con TB pulmonar infecciosa?

Historia Natural la TB en Niños

La historia natural de la TB en niños sigue una continuidad; sin embargo, es útil considerar tres etapas básicas: exposición, infección, y enfermedad (1). La exposición implica que el niño ha tenido contacto considerable y reciente con un adulto o adolescente de quien se ha sospechado o confirmado una TB pulmonar contagiosa (caso fuente). Los niños expuestos se identifican comúnmente durante el seguimiento en investigaciones de personas con sospecha de TB pulmonar por los trabajadores de salud pública (9); la prueba de tuberculina en piel (TST) es no reactiva en niños, los resultados de la radiografía de tórax son normales, y el niño está libre de los síntomas o signos físicos de TB. Algunos niños

Dirección para correspondencia:

Jeffrey R. Starke, Texas Children's Hospital, MC 3-2371, 1102 Bates Street, Houston, TX 77030, USA; fax 713-770-4347; e-mail jstarke@msmailpo2.is5.tch.tmc.edu

Tabla 1. Personas con alto riesgo de infección de *Mycobacterium tuberculosis* en países industrializados.

Personas probables a exponerse o que llegaron a infectarse con *M. tuberculosis*

- *El contacto estrecho con una persona con tuberculosis (TB) infecciosa
- *Las personas nacidas en el extranjero en áreas de alta incidencia (p. ej., Asia, Africa, América Latina)
- *La edad
- *Los residentes en instalaciones de cuidados prolongados (p. ej., instalaciones correccionales y hogares enfermerías)
- *Las Personas que se inyectan drogas
- *Otros grupos identificados localmente como que han incrementado la prevalencia de la TB (p. ej., trabajadores migratorios de granjas o personas sin hogar)
- *Las personas que pueden tener exposición ocupacional a la TB

Personas en alto riesgo de desarrollar enfermedad TB una vez infectadas

- *Personas infectadas recientemente con *M. tuberculosis* (dentro de los 2 años anteriores)
- *Personas infectadas con HIV
- *Personas con condiciones de inmunosupresión o uso de medicación
- *Personas con una historia de tratamiento inadecuado de TB
- *Niños

expuestos están infectados con *M. tuberculosis*. Los clínicos no pueden saber inmediatamente cuáles niños expuestos están infectados porque el desarrollo de hipersensibilidad tipo retardada a la tuberculina puede tomar hasta tres meses. Desafortunadamente, en niños por debajo de los 5 años de edad, la TB severa -especialmente enfermedad meníngea y diseminada- puede ocurrir en menos de tres meses, antes que la TST sea reactiva (10). Los niños jóvenes en etapa de exposición deberían recibir quimioterapia, comúnmente isoniazida, hasta que la infección sea excluida.

La infección TB es primero señalizada por una TST Mantoux reactiva. En esta etapa, no hay signos o síntomas, y los resultados de la radiografía de tórax son o normales o sólo muestran lesiones fibróticas o calcificaciones en el parénquima pulmonar o nódulos linfáticos regionales. En países en desarrollo, la infección TB se descubre rara vez y casi nunca es tratada. En la mayoría de los países industrializados, los niños con un TST positivo reciben isoniazida por 6 a 12 meses.

La enfermedad TB ocurre cuando aparecen signos y síntomas o manifestaciones radiográficas ocasionadas por *M. tuberculosis*. Las anomalías radiográficas y las manifestaciones clínicas en niños infectados probablemente están influidas por la reacción inflamatoria del hospedador más que por el número de organismos. Los estudios muestran que en el 40 al 50% de los infantes con infección TB sin tratar la enfermedad desarrolla en 1 a 2 años (11). El riesgo disminuye al 15% entre niños mayores. En el 25% a 35% de niños la TB es extrapulmonar y es más difícil de confirmar bacteriológicamente.

En adultos, la distinción entre infección y

enfermedad TB se aclara comúnmente porque la mayoría de la enfermedad es ocasionada por reactivación de organismos después de años de infección latente. La enfermedad en adultos es acompañada comúnmente por síntomas y los pacientes frecuentemente son infecciosos. En niños, en quienes más frecuentemente ocurre la enfermedad primaria, el intervalo entre la infección y la enfermedad puede ser de varios meses a varios años, y las anomalías radiográficas frecuentemente no están acompañadas por síntomas; además, estos niños rara vez son infecciosos. La razón más importante para separar la infección de la enfermedad en niños es que la percepción afecta el enfoque del tratamiento: la infección se trata generalmente con una sola droga anti-TB, considerando la enfermedad activa se trata con dos o más drogas. El razonamiento para la diferencia en el tratamiento es que la probabilidad de emergencia de resistencia a una droga aumenta como aumenta la población bacilar (3). Esta distinción es algo artificial en niños ya que la infección y la enfermedad primaria son partes de un fenómeno continuo. Debido a que las medicaciones anti-TB son bien toleradas por niños y son relativamente baratas en países industrializados, el paradigma usual de infección y enfermedad fomenta un sobretamiento más bien que el subtratamiento. La linfadenopatía asintomática y los leves cambios del parénquima pulmonar son marcados y tratados como enfermedad.

Cuando se evalúan nuevas pruebas diagnósticas las diferencias básicas entre la patofisiología de la TB en adultos y niños deberían considerarse. Entre niños con infección TB reciente, la multiplicación activa de las

micobacterias ocurren con o sin la presencia de anomalías radiográficas o síntomas clínicos. Por ejemplo, los cultivos de aspirado gástrico brindan *M. tuberculosis* de una proporción pequeña de niños recientemente infectados con radiografías de tórax normales. Uno puede anticipar que la mayoría de las pruebas diagnósticas diseñadas para detectar *M. tuberculosis* en adultos con enfermedad TB serán positivas en alguna proporción de niños que tienen lo que es comúnmente llamado infección TB. Esto tomará una cuidadosa consideración e investigación para determinar si y como los resultados de estas nuevas pruebas deberían influir en las definiciones y el tratamiento de la infección y enfermedad TB en niños.

Métodos Diagnósticos Establecidos

Prueba tuberculínica en Piel (TST)

La TST Mantoux, que usa cinco unidades tuberculínicas de derivado proteico purificado, es el método estándar para detectar la infección por *M. tuberculosis*. La reacción se mide como milímetros de induración después de 48 a 72 horas. Ya que la TST es la única manera para determinar la infección asintomática por *M. tuberculosis*, la tasa de falsos-negativos no puede calcularse. Una TST negativa no descarta la enfermedad TB en un niño. Aproximadamente un 10% de los niños normales con cultivo positivo de TB no reaccionan inicialmente a la tuberculina (12,13). La mayoría de estos niños tienen pruebas reactivas en piel durante el tratamiento, lo que sugiere que la enfermedad TB contribuye a la inmunosupresión. En la mayoría de los casos, la anergia ocurre a todos los antígenos, pero en algunos casos, las reacciones a la tuberculina son negativas pero las reacciones a otros antígenos permanecen positivos (13). La tasa de TST falsos negativos es más alta en aquellos que han sido analizados corto tiempo después de haberse infectado con TB severa; en niños con enfermedades debilitantes o inmunosupresivas, desnutrición o ciertas infecciones bacterianas o virales; en infantes y si es usada una técnica pobre (1, 14). La tasa de TST falsos-negativos en niños con TB que están infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) es desconocido, pero es seguramente mayor que el 10%.

Las reacciones falsas-positivas a TST se atribuyen frecuentemente a la infección asintomática por micobacterias ambientales no tuberculosas (NTM). La vacunación con *M. bovis* puede ocasionar reactividad transitoria a un TST subsiguiente, pero la asociación es más débil que la usualmente reconocida. Más del 80 al 90% en varios estudios -niños que recibieron BCG- como infantes tienen una TST no reactivo a los 5 años de edad (15-17). Entre los adolescentes o niños mayores que reciben BCG, la mayoría desarro-

llan una prueba reactiva en piel inicialmente; sin embargo, por 10 a 15 años post vacunación, el 80 al 90% han perdido la reactividad tuberculínica (18,19). La reactividad a la prueba dérmica puede impulsarse, probablemente por estimulación antigénica, por pruebas consecutivas en muchos niños y adultos que recibieron BCG (20). Factores diversos determinan el tamaño de la reacción de TST después de recibir BCG (1). Muchos receptores de BCG tienen un TST reactivo debido a que se infectan con *M. tuberculosis* y están en riesgo de enfermedad, especialmente si han tenido contacto reciente con un paciente TB infeccioso (18). En general, la reacción TST debería interpretarse de la misma manera para personas que han recibido BCG (20) y para personas no vacunadas.

La sensibilidad y especificidad relativamente baja de TST hace la prueba muy útil para personas en riesgo alto de infección o enfermedad para TB pero indeseable para el uso en personas en riesgo bajo (21,22). Los valores predictivos de TST pueden ser mejorados por variación del tamaño de induración considerado positivo según factores de riesgo epidemiológicos para la infección (Tabla 2). Sin embargo, la mayoría de las reacciones de 15 mm en niños en riesgo bajo son resultados falsos positivos, y la prueba en personas de riesgo bajo debería desalentarse. Aunque el esquema de la Tabla 2 es científicamente y matemáticamente valedero, presume que los clínicos y la familia están dispuestas y son capaces de desarrollar una historia precisa de los factores de riesgo para TB para niños y adultos en sus ambientes

Signos Clínicos y Síntomas

Dos escenarios conducen al clínico a sospechar que un niño tiene enfermedad por TB. El primero ocurre cuando la TB es considerada durante el diagnóstico diferencial en un niño enfermo. Este es un escenario común en el mundo en desarrollo pero es menos común en países desarrollados. Es más probable que los niños sean sintomáticos que los niños mayores con TB pulmonar. Los síntomas más comunes son tos, fiebre y sibilancia, y falta de aumento de peso (13). Los signos clínicos son sorprendentemente magros, pero los rales y sibilancia en el campo de pulmón afectado. Los signos y síntomas de la TB extrapulmonar son referibles al órgano involucrado. La sensibilidad y especificidad de los signos y los síntomas son depresión extrema y puede conducir tanto al sobrediagnóstico como al subdiagnóstico cuando las radiografías y otras pruebas no están disponibles.

El segundo escenario ocurre al evaluar un niño que ha estado en contacto importante con un adulto sospechoso o confirmado con TB. Comúnmente el TST se aplica primero y es reactivo. Una radiografía de tórax subsiguiente o el exa-

Tabla 2. Tamaño del Cut-off del área reactiva para una reacción tuberculina Mantoux positiva

≥ 5 mm	≥ 10 mm	≥ 15 mm
Personas que han tenido contacto con personas infectadas	Personas nacida en el extranjero en países con alta prevalencia	sin factores de riesgo
Personas con una radiografía de tórax anormal	Residentes de prisiones hospitales, instituciones	
Infectados de HIV y otras personas inmunocomprometidas	Personas que se inyectan drogas	
	Personas con otros factores de riesgo	
	Trabajadores de la salud	
	Población de alto riesgo identificada localmente	
	Niños en contacto con adulto con alto riesgo	
	Infantes	

men físico conduce al descubrimiento de una enfermedad inicial. El niño está comúnmente relativamente asintomático. En los Estados Unidos, cerca del 50% de los casos de TB en la niñez se descubren en esta manera (13).

Estudios radiológicos

La evidencia de TB pulmonar en las radiografía de tórax varía (23,24), pero comúnmente las radiografías muestran una ampliación hilar, mediastinal o de los nódulos linfáticos pulmonares y cambios en el parénquima pulmonar (la Figura 1 no puede visualizarse en el formato ASCII). La mayoría de las anomalías radiográficas son ocasionadas por una combinación de enfermedad pulmonar y cambios mecánicos inducidos por la obstrucción de vía aérea completa o parcial que resulta del agrandamiento de los nódulos intratorácicos. Los hallazgos más comunes son la hiperinsuflación fragmentaria, luego atelectasias, consolidación alveolar, intersticio denso, efusión pleural y, rara vez, una masa focal. La cavitación es rara en niños jóvenes pero es más común en adolescentes, quienes pueden desarrollar reactivación de la enfermedad parecido a lo que se vio en adultos.

El desarrollo de técnicas radiográficas, tales como tomografía computadas de scanning (CT), ilustra algunos de los puntos que aparecen cuando llegan a estar disponibles nuevas y más sensibles pruebas diagnósticas (24). Un scanning CT puede mostrar nódulos linfáticos mediastinales o hiliares agrandados o prominentes en algunos niños con infección TB reciente y con una radiografía de tórax normal (25). En la

ausencia de un scanning CT, la etapa de enfermedad del niño se llamaría de infección TB, y se usaría una terapia de droga única. Muchos estudios, involucrando miles de niños han mostrado a este tratamiento como exitoso. Sin embargo, cuando el scanning CT muestra una adenopatía leve, el clínico puede considerar este hallazgo indicador de enfermedad TB y tratar con varias drogas, aunque esto probablemente no es necesario en ausencia de droga resistencia. Estos hallazgos refuerzan la idea que la TB pediátrica es una continuidad y la distinción entre infección y enfermedad es algo artificial. No hay un rol actual para el scanning CT en la evaluación de la infección TB del niño asintomático con una radiografía de tórax normal. Este scanning puede ser útil en casos selectos para demostrar enfermedad endobronquial, invasión pericárdica, cavitación temprana y bronquiectasia resultado de una TB pulmonar cuando la radiografía tórax es anormal pero el proceso patológico no está aclarado.

Detección y Aislamiento de Micobacterias

A pesar de los adelantos recientes, el diagnóstico micobacteriológico temprano de la TB todavía confía primariamente en el examen de extendidos coloreados con coloración ácido resistente de muestras clínicas. Es el más fácil, más barato, y más rápido procedimiento para obtener información preliminar. Sin embargo, niños por debajo de los 12 años de edad con TB pulmonar rara vez producen esputos y son comúnmente incapaces de esputar voluntariamente.

Cuando los muestreos de esputos no pueden obtenerse, los muestreos de aspirado gástrico se usan para la detección y el aislamiento de *M. tuberculosis*. Si bien un bacilo ácido-resistente (BAAR) de esputo es positiva en hasta en el 75% de los adultos con TB pulmonar, menos del 20% de los niños con TB tiene un BAAR positivo de esputo o aspirado gástrico (26,27). La más reciente tinción con fluorocromos, tales como la auramina y rodamina, son superiores a los clásicos colorantes carbolfucsínicos (28). Las tasas de BAAR positivo en tejidos y fluidos corporales en niños con TB extrapulmonar también son bajas y resultados falsos-positivos ocasionados por enfermedad NTM son comunes, especialmente en los nódulos linfáticos cervicales.

Para la mayoría de los niños con TB pulmonar, la confirmación por cultivo no es necesaria. El diagnóstico es realizado en base a un TST positivo, hallazgos clínicos y radiográficos sugestivos de TB, e historia de contacto con un caso fuente adulto. Los resultados a la prueba de droga-susceptibilidad del caso fuente aislado puede usarse para diseñar el tratamiento óptimo para el niño. Sin embargo, los cultivos deberían obtenerse del niño si el paciente fuente es desconocido o tiene un organismo droga resistente y si el niño está inmunocomprometido o tiene TB extrapulmonar.

La mejor muestra para el cultivo de niños con sospecha de TB pulmonar es el aspirado gástrico obtenido a la mañana temprana en el hospital mediante el uso de una sonda nasogástrica antes que el niño se levante y el peristaltismo vacíe el estómago de las secreciones respiratorias tragadas durante la noche (29,30). El aspirado gástrico de tres mañanas consecutivas brinda sólo un 30 a 50 % de los casos de *M. tuberculosis*, aunque el rendimiento de infantes llega al 70% (14). El rendimiento de los cultivos de otros tejidos o fluidos corporales de niños con TB extrapulmonar es usualmente menor al 50% (13). El aspirado gástrico es inconveniente, caro e incómodo. El rendimiento del cultivo al azar, de aspirados gástricos de pacientes externos, no ha sido determinado recientemente. Por lo tanto, este procedimiento no puede recomendarse pero debería estudiarse.

Broncoscopía

El rol de la broncoscopía en la evaluación de niños para TB es discutible. El rendimiento del cultivo es más bajo a partir de muestras broncoscópicas que de aspirados gástricos obtenidos adecuadamente (29,31). La mayoría de los niños no necesitan broncoscopía con fibra óptica flexible, pero el procedimiento puede ser útil en diagnosticar TB endobronquial y excluir otras causas de anormalidad pulmonar, particularmente en niños inmunocomprometidos, tal como infección por HIV en quienes otras infecciones oportunistas pueden coexistir con o mimetizar a la TB. En un estudio reciente de 36 niños con TB pulmonar, la broncoscopía mostró que estaba involucrado endobronquialmente el 42%; la mayoría (63%) de estos niños no tuvieron ninguna evidencia clínica o radiográfica de TB endobronquial (31). Esta técnica puede usarse para determinar si un niño podría beneficiarse de terapia corticosteroide, pero las directivas para tomar esta decisión no ha sido establecidas.

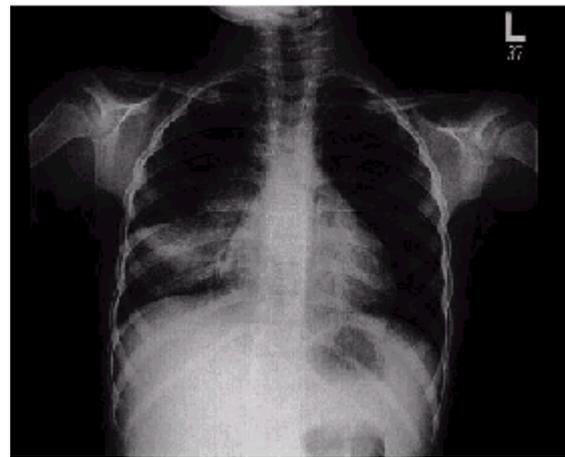


Figura 1. Radiografía de tórax de una niña con tuberculosis pulmonar. Note la significativa adenopatía hiliar en asociación con atelectasia, la lesión también llamada colapso-consolidación.

Sistema de Marcando Clínico

La TB es un problema enorme en países en desarrollo, donde ocurren cerca del 95% de los casos (6). El costo, las dificultades técnicas y la carencia de recursos hace al diagnóstico de la TB en niños muy difícil en estos países. Diversos sistemas de registros clínicos han sido propuestos en base a pruebas e información disponible (32,33) (Tabla 3). Aunque útil, muchos de estos sistemas tienen baja sensibilidad y especificidad. Sin embargo, aún en países industrializados, la tríada de una prueba de tuberculina en piel positiva, una radiografía anormal, y una historia de exposición a un adulto con TB permanece como el método más efectivo para diagnóstico de TB en niños.

Nuevas Técnicas Diagnósticas Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

El diagnóstico por PCR es una técnica de ampliación de ADN que usa secuencias específicas de ADN como marcadores de microorganismos (34). En la teoría, esta técnica puede detectar un sólo organismo en una muestra tal como esputo, aspirado gástrico, fluido pleural, fluido cerebroespinal o sangre. Las publicaciones recientes muestran que varias técnicas de PCR, la mayoría usando el elemento de inserción IS6110 micobacteriano como el marcador de ADN para

Tabla 3. Conjunto de criterios para el diagnóstico de la tuberculosis (TB) pulmonar en niños cuando el cultivo no está disponible.

-
- A. Tinción ácido resistente positiva de esputo o aspirado gástrico
o
B. Dos o más de lo siguiente;
- Historia de contacto con un adulto tuberculoso
 - Tos de duración de más de 2 semanas
 - Una prueba reactiva a la tuberculina dérmica
 - ≥ 10 mm en niños sin vacunación previa con BCG
 - ≥ 15 mm en niños con vacunación previa con BCG
 - Hallazgos radiográficos compatibles con TB
 - Respuesta a la terapia anti-TB (incremento del peso corporal en 10% luego de 2 meses, disminución de los síntomas)
-

Fuente: ref. 33.

organismos del complejo *M. tuberculosis*, tienen una sensibilidad y especificidad mayor del 90% en detectar TB pulmonar en adultos (35,36). Sin embargo, estas pruebas no son realizadas correctamente en todos laboratorios clínicos (36) y pueden ofrecer pocas ventajas sobre el examen microscópico de alta calidad de esputo (34). El costo involucrado y la necesidad de un equipo sofisticado y técnica escrupulosa para evitar la contaminación cruzada de especímenes excluye el uso de la PCR como técnica en muchos países en desarrollo. La PCR puede tener un papel especial en el diagnóstico de la TB extrapulmonar y TB pulmonar de esputo en niños ya que los extendidos son comúnmente irrelevantes en este caso.

El uso de PCR para detectar *M. tuberculosis* en niños no ha sido evaluado ampliamente. Pierre et al. (37) usaron un PCR basado en IS6110 para detectar *M. tuberculosis* en muestreos de aspirado gástrico de 22 niños con TB pulmonar. Encontraron que 15 (25%) de 59 muestras fueron positivas; sin embargo, analizando múltiples muestras o probando las muestras por lo menos dos veces mejoró su sensibilidad. Cuando tres muestreos del mismo paciente fue realizado dos veces cada uno, dos o más resultados positivos fueron obtenidos en 9 de 15 niños con TB, y ninguno de 17 controles. Sin embargo, 2 de 65 muestras únicas de controles fueron positivas por PCR. Usando un ensayo de PCR basado en IS6110, Starke et al. (38) analizaron aspirados gástricos de 35 niños hospitalizados con TB pulmonar y 30 controles para detectar *M. tuberculosis*. Cuando fue comparado con el diagnóstico clínico, la PCR tuvo una sensibilidad del 40% y una especificidad del 80%. Seis controles tuvieron resultados falsos positivos en PCR; uno tuvo una infección TB reciente, dos tuvieron enfermedad por NTM y tres tuvieron condiciones no relacionadas con infección micobacteriana. Delacourt et al. (39) estudiaron 199 especímenes de 68 niños con sospecha de TB. Un PCR basado en

IS6110 identificó al *M. tuberculosis* en muestreos clínicos en el 83% de niños con enfermedad comparado al bajo rendimiento de extendidos BAAR positivos (21%) y cultivos positivos (42%) (39). La prueba de PCR identificó al 70% de los niños con TB clínica pulmonar pero sin ninguna otra evidencia microbiológica de la infección. Sin embargo, 39% de los niños con infección pero sin enfermedad radiográfica o clínica también tuvieron resultados por PCR positivos. Estos resultados nuevamente demuestran la arbitrariedad de la distinción entre infección y enfermedad TB en niños.

Parece que la PCR puede tener un lugar útil pero limitado en la evaluación de TB en niños. Un resultado negativo por PCR nunca elimina a la TB como una posibilidad diagnóstica, y un resultado positivo no lo confirma. El uso más importante de la PCR estará en evaluar a niños con enfermedad pulmonar importante, cuando el diagnóstico no sea establecido fácilmente por los terrenos clínicos o epidemiológicos. La PCR puede ser particularmente útil en evaluar niños inmunocomprometidos con enfermedad pulmonar, aunque faltan informes publicados del desempeño de la PCR en tales niños. La PCR puede ayudar también a establecer el diagnóstico de la TB extrapulmonar, aunque sólo se han publicado informes de casos raros. Sin embargo, el desempeño por la PCR en aspirados gástricos no es una prueba útil para distinguir entre infección y enfermedad TB y no debe usarse en niños con radiografías de tórax normales.

Serología y Detección de Antígenos

A pesar de docenas de estudios publicado en las pasadas décadas, la serología ha encontrado poco lugar en el diagnóstico de rutina de la TB en adultos o niños. Varios estudios recientes han usado el enzoinmunoensayo (ELISA) para detectar anticuerpos a diversos antígenos purificados o complejos de *M. tuberculo-*

sis en niños. Rosen (40) usó sonicados micobacterianos en un ELISA sobre muestras de 31 niños con TB clínica y encontró una sensibilidad del 26% y una especificidad del 40%. Este ELISA fue influido por la vacunación reciente con BCG en niños debajo de los 5 años de edad. Barrera et al. (41) usaron un ELISA que detecta anticuerpos al derivado proteico purificado y encontró una sensibilidad del 51% para los casos de TB pulmonar con cultivo positivo en niños, pero la sensibilidad fue sólo del 28% para los casos clínicos. Hussey et al. (42) usaron una suspensión autoclavada de *M. tuberculosis* para detectar anticuerpos en suero de 132 niños con TB pulmonar clínica; la prueba fue 62% sensible y 98% específica. La sensibilidad más alta se obtuvo entre pacientes con resultados de cultivo positivo (69%, n=35), TB miliar (100%, n=6), meningitis tuberculosa (80%, n=15) y efusión pleural (78%, n=16). No se observó correlación con los resultados de la prueba tuberculínica dérmica, vacunación BGC o condición nutritiva, mientras que considerando la duración de la terapia, aumento de la edad y la cronicidad de la infección la correlación fue positiva. Delacourt et al. (43) usaron un ELISA para detectar anticuerpos IgG e IgM dirigidos contra el antígeno A60 micobacteriano en niños con TB. En una especificidad elegida del 98%, la IgG se detectó en 68% de niños con enfermedad clínica cuando los resultados fueron altamente controlados para edad y vacunación anterior con BCG. La detección de IgM tuvo sólo una sensibilidad del 19%. Sin embargo, usando el mismo ELISA anti-A60 a una especificidad definida de 95%, Turner et al. (44) encontraron sensibilidad a la IgG mayor al 26% para TB pasada, 6% para TB primaria asintomática, 14% para TB asintomática y 9% para adenitis NTM. Ninguna prueba serodiagnóstica disponible para TB tiene sensibilidad especificidad o reproducibilidad adecuadas bajo condiciones clínicas diversas para ser consideradas útiles para diagnosticar la TB en niños.

La detección del antígeno Micobacteriano ha sido evaluada en muestreos clínicos de adultos, pero rara vez de niños (45,46). Dos ensayos recientes que detectan antígenos específicos de *M. tuberculosis* brindaron alta sensibilidad y especificidad en muestras clínicas diversas de adultos con TB (47,48). La medición del ácido tuberculosteárico, un ácido micólico micobacteriano, ha sido usado para detectar *M. tuberculosis* en especímenes clínicos (49). Brooks et al. (50) demostraron una sensibilidad del 95% y especificidad del 91% cuando el perfil cromatográfico de ácidos carboxílicos y la detección de ácido tuberculosteárico se combinaron y compararon con resultados del cultivo y hallazgos clínicos en adultos con TB pulmonar; sin embargo, estas técnicas requieren pericia técnica y

equipo avanzado, que no están disponibles donde la TB en niños es muy común. Su sensibilidad y especificidad en niños son desconocidas.

Implicaciones de la Infección por HIV y Droga Resistencia

El resurgimiento de la TB en el pasado decenio ha coincidido con la pandemia de HIV. Los niños infectados con HIV y los niños que están en contacto estrecho con cuidadores, que pueden estar infectados con HIV y *M. tuberculosis*, son de alto riesgo para desarrollar una infección TB cuando estén inmunocomprometidos.

Ninguna de las pruebas diagnósticas disponibles para la infección o la enfermedad TB en niños ha sido evaluada sistemáticamente en niños con infección de HIV y enfermedad TB pulmonar o su sospecha. En adultos con infección de HIV y TB, la sensibilidad de las pruebas diagnósticas que se basan en la respuesta inmune del hospedador, tal como la TST o la serología, es mucho menor que en pacientes TB no inmunocomprometidos. Es probable que la sensibilidad de los análisis también serán más bajos en niños infectados HIV con TB. Las pruebas que detectan directamente al *M. tuberculosis*, tal como la PCR o los ensayos de detección de antígeno, pueden ser particularmente importantes para niños infectados con HIV.

Los rendimientos de los cultivos de *M. tuberculosis* de niños con infección HIV y TB es desconocido pero parece ser similar a aquellos de niños no infectados con HIV. La evidencia diagnóstica más importante para detectar la TB en niños infectados con HIV es una historia de contacto con un adulto que tiene una TB infecciosa. Dado que la TB no ha sido aún diagnosticada en este adulto, una evaluación rápida y agresiva para TB en adultos que cuidan del niño es una parte crítica de evaluación del niño.

La prevalencia actual de la droga resistencia en aislamientos de *M. tuberculosis* en los Estados Unidos es del 8 al 14% (51, 52). La droga resistencia es muy común en pacientes que recibieron tratamiento, no responden a la terapia, no adhieren al tratamiento, viven en países en desarrollo, son inmunodeprimidos, son prisioneros, no tienen hogar, o son niños expuestos a adultos en riesgo incrementado para la droga resistencia. La droga resistencia en TB ha aumentado significativamente entre niños (52). A causa de los bajos rendimientos de los cultivos de niños con TB, los clínicos deben confiar frecuentemente en los resultados de susceptibilidad antimicrobiana para los aislamientos de *M. tuberculosis* obtenidos del caso adulto-fuente de quien presumiblemente se infectó el niño. Esto nuevamente enfatiza la necesidad crucial de identificar y evaluar el caso fuente para cada niño con TB. La identificación rápida de organismos droga

resistentes es necesario para el control de droga-resistencia en TB. Varios métodos nuevos, tal como la cromatografía líquida de alto rendimiento o la PCR y el análisis de secuencias de ADN, pueden ayudar en identificar y analizar la susceptibilidad antimicrobiana en unos pocos días del diagnóstico, pero estas técnicas permanecen experimentales.

Resumen

Las pruebas diagnósticas más sensibles y específicas recientemente desarrolladas no han encontrado un lugar en la evaluación de rutina de niños con sospecha de TB. Los criterios clínicos, particularmente los resultados de la prueba dérmica, los cambios radiográficos y exposición documentada a un adulto infeccioso permanecen como los métodos de diagnóstico estándares. En países industrializados, la entidad local de salud pública es un asociado crucial al clínico en establecer el diagnóstico en el niño y determinar si la droga resistencia está presente. Como nuevas pruebas diagnósticas se desarrollan, éstas deben evaluarse contra criterios clínicos. Las diferencias básicas en patofisiología de la TB en adultos y niños deben considerarse antes que nuevas pruebas sean aplicadas en pediatría. Será crucial que sean estudiadas las nuevas técnicas en niños y no simplemente extrapolar resultados de adultos con TB.

El Dr. Kan es fellow posgraduado en enfermedades infecciosas pediátricas en el Baylor College of Medicine, Houston, Texas. El Dr. Starke es profesor asociado en el Baylor College of Medicine y actual presidente del Comité Consultivo del CDC para la Eliminación de la Tuberculosis.

Referencias

1. Starke JR, Correa AG. Management of mycobacterial infection and disease in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:455-70.
2. Styblo K, Rouillon A. Tuberculosis in developing countries: burden, intervention and cost. *Bull Int Union Against Tuberc Lung Dis* 1990;65:6-24.
3. Starke JR, Jacobs R, Jereb J. Resurgence of tuberculosis in children. *J Pediatr* 1992;120:839-55.
4. Cantwell M, Snider D Jr, Cauthen G, Onorato I. Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992. *JAMA* 1994;272:535-9.
5. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. *Tuber Lung Dis* 1991;72:1-6.
6. Raviglione MC, Snider DE, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA* 1995;273:220-6.
7. Dolin P, Raviglione M, Kochi A. Global tuberculosis incidence and mortality during 1990-2000. *Bull World Health Organ* 1994;72:213-20.
8. Barnes PF, Borrows, SA. Tuberculosis in the 1990s. *Ann Intern Med* 1993;119:400-10.
9. Hsu KHK. Contact investigation: a practical approach to tuberculosis eradication. *Am J Public Health* 1963;53:1761-9.
10. Nolan RJ Jr. Childhood tuberculosis in North Carolina: a study of the opportunities for intervention in the transmission of tuberculosis to children. *Am J Public Health* 1986;76:26-30.

11. Brailey ME. Tuberculosis in white and negro children. II. The epidemiologic aspects of the Harriet Lane study. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1958.
12. Steiner P, Rao M, Victoria MS, et al. Persistently negative tuberculin reactions: their presence among children culture positive for M. tuberculosis. *Am J Dis Child* 1980;134:747-50.
13. Starke JR, Taylor-Watts KT. Tuberculosis in the pediatric population of Houston, Texas. *Pediatrics* 1989;84:28-35.
14. Vallejo J, Ong LT, Starke JR. Clinical features, diagnosis and treatment of tuberculosis in infants. *Pediatrics* 1994;94:1-7.
15. Lifschitz M. The value of the tuberculin skin test as a screening test for tuberculosis among BCG-vaccinated children. *Pediatrics* 1965;36:624-7.
16. Landi S, Ashley MJ, Grzybowski S. Tuberculin sensitivity following the intradermal and puncture methods of BCG vaccination. *Can Med Assoc J* 1967;97:222-5.
17. Joncas JH, Robitaille R, Gauthier T. Interpretation of the PPD skin test in BCG-vaccinated children. *Can Med Assoc J* 1975;113:127-8.
18. Johnson H, Lee B, Kelly E, McDonnell T. Tuberculin sensitivity and the BCG scar in tuberculosis contacts. *Tuber Lung Dis* 1995;35:113-7.
19. Menzies R, Vissandjee B. Effect of bacille Calmette-Guerin vaccination on tuberculin reactivity. *Am Rev Respir Dis* 1992;141:621-5.
20. Sepulveda RL, Burr C, Ferrer X, Sorensen RU. Booster effect of tuberculin testing in healthy 6-year-old school children vaccinated with bacille Calmette-Guerin at birth in Santiago, Chile. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:578-82.
21. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:725-35.
22. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Screening for tuberculosis in infants and children. *Pediatrics* 1994;93:151-4.
23. Schaaf HS, Beyers N, Gie RP, et al. Respiratory tuberculosis in childhood: the diagnostic value of clinical features and special investigations. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:189-94.
24. Parisi MT, Jensen MC, Wood BP. Pictorial review of the usual and unusual roentgen manifestations of childhood tuberculosis. *Clin Imag* 1994;18:149-54.
25. Delacourt C, Mani TM, Bonnerot V, et al. Computed tomography with normal chest radiograph in tuberculous infection. *Arch Dis Child* 1993;69:430-2.
26. Strumpf IJ, Tsang AY, Syre JW. Reevaluation of sputum staining for the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:599-602.
27. Lipsky BA, Bates J, Tenover FC, Florde JJ. Factors affecting the clinical value of microscopy for acid-fast bacilli. *Rev Infect Dis* 1984;6:214-22.
28. Kent PT, Kubica GP. Public health mycobacteriology a guide for the level III laboratory. Atlanta, GA; Centers for Disease Control, 1985.
29. Abadco DL, Steiner P. Gastric lavage is better than bronchioalveolar lavage for isolation of Mycobacterium tuberculosis in childhood tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:735-8.
30. Carr DT, Karlson AG, Stillwell AA. A comparison of cultures of induced sputum and gastric washings in the diagnosis of tuberculosis. *Mayo Clinic Proc* 1967;42:23-5.
31. Chan S, Abadco DL, Steiner P. Role of flexible fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of childhood endobronchial tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:506-9.
32. Glidey Y, Hable D. Tuberculosis in childhood: an analysis of 412 cases. *Ethiop Med J* 1983;21:161-7.
33. Migliori AB, Borghesi A, Rossanigo P et al. Proposal for an improved score method for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in childhood in developing countries. *Tuber Lung Dis* 1992;73:145-9.
34. Schluger NW, Rom WN. Current approaches to the diagnosis of active pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:264-7.
35. Eisenach KD, Sifford MD, Cane MD, Bates JH, Crawford JT. Detection of Mycobacterium tuberculosis in sputum samples using a polymerase chain reaction. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1160-3.

36. Noordhock A, Kolk A, Bjune G, et al. Sensitivity and specificity of polymerase chain reaction for detection of Mycobacterium tuberculosis: a blind comparison study among seven laboratories. *J Clin Microbiol* 1994;32:277-84.
37. Pierre C, Oliver C, Lecossier D, Boussougant Y, Yemi P, Hance AJ. Diagnosis of primary tuberculosis in children by amplification and detection of mycobacterial DNA. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:420-4.
38. Starke JR, Ong LT, Eisenach KD, et al. Detection of M. tuberculosis in gastric aspirate samples from children using polymerase chain reaction. *Am Rev Respir Dis* 1993;147(Suppl):A801.
39. Delacourt C, Poveda J-D, Churean C, et al. Use of polymerase chain reaction for improved diagnosis of tuberculosis in children. *J Pediatr* 1995;126:703-9.
40. Rosen EU. The diagnostic value of an enzyme-linked immunosorbent assay using adsorbed mycobacterial sonicates in children. *Tubercle* 1990;71:127-30.
41. Barrera L, Miceli I, Ritacco V, et al. Detection of circulating antibodies to purified protein derivative by enzyme-linked immunosorbent assay: its potential for the rapid diagnosis of tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:763-7.
42. Hussey G, Kibel M, Dempster W. The serodiagnosis of tuberculosis in children: an evaluation of an ELISA test using IgG antibodies to M. tuberculosis, strain H37RV. *Ann Trop Paediatr* 1991;11:113-8.
43. Delacourt C, Gobin J, Gaillard J-L, de Blic J, Veran M, Scheinmann P. Value of ELISA using antigen 60 for the diagnosis of tuberculosis in children. *Chest* 1993;104:393-8.
44. Turneer M, Nerom EV, Nyabenda J, Waelbroeck A, Duvivier A, Toppet M. Determination of humoral immunoglobulins M and G directed against mycobacterial antigen 60 failed to diagnose primary tuberculosis and mycobacterial adenitis in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1508-12.
45. Sada E, Ruiz-Palacios AM, Lopez-Vidal Y, et al. Detection of mycobacterial antigens in cerebrospinal fluid of patients with tuberculous meningitis by enzyme-linked immunosorbent assay. *Lancet* 1983;2:651-2.
46. Radhakrishnan VV, Sehgal S, Mathai A. Correlation between culture of Mycobacterium tuberculosis and detection of mycobacterial antigens in cerebrospinal fluid of patients with tuberculous meningitis. *J Med Microbiol* 1990;35:223-6.
47. Wadee AA, Boling L, Reddy SG. Antigen capture assay for detection of a 43-kilodalton Mycobacterium tuberculosis antigen. *J Clin Microbiol* 1990;28:2786-91.
48. Sada E, Aguilar D, Torres M, et al. Detection of lipoarabinomannan as a diagnostic test for tuberculosis. *J Clin Microbiol* 1992;30:2415-18.
49. Brooks JB, Daneshvar MI, Fast DM, et al. Selective procedures for detecting femtomole quantities of tuberculostearic acid in serum and cerebrospinal fluid by frequency-pulsed electron-capture gas-liquid chromatograph. *J Clin Microbiol* 1987;25:1201-6.
50. Brooks JB, Daneshvar MI, Harberger RL, et al. Rapid diagnosis of tuberculous meningitis by frequency-pulsed electron-capture gas-liquid chromatography detection of carboxylic acids in cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol* 1990;28:989-97.
51. Centers for Disease Control and Prevention. National action plan to combat multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR* 1992;41:5-50.
52. Bloch AB, Cauthen GM, Onorato IM, et al. Nationwide survey of drug-resistant tuberculosis in the United States. *JAMA* 1994;271:665-71.