

## LA TUBERCULOSIS INFANTIL Y SU DIAGNOSTICO EN LA ARGENTINA

ISABEL N.P. MICELI<sup>1</sup>, MARIA DELFINA SEQUEIRA<sup>2</sup>, ISABEL N. de KANTOR<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Sector Epidemiología, Area Programática, Hospital Prof. Dr. A. Posadas, Haedo; <sup>2</sup>Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias E. Coni, ANLIS C.G.Malbrán, Santa Fe; <sup>3</sup> Organización Mundial de la Salud, Cuadro de Consultores en Tuberculosis

**Resumen** La incidencia de tuberculosis (TBC) en menores de 5 años en Argentina fue 24.3/ 100 000 habitantes en el año 2000, y la tasa global 31.8/ 100 000. Un 17% de los casos fueron menores de 15 años, lo que indica una activa transmisión de la infección, que se diagnostica generalmente ya con enfermedad avanzada, por la historia de foco, la reacción tuberculínica positiva, y los signos y síntomas clínico- radiológicos. El aporte de la bacteriología al diagnóstico es escaso, empleándose en 0-4 años el aspirado o lavado gástrico. Para el cultivo se usan los medios sólidos a base de huevo o, en laboratorios de referencia, los de detección temprana. Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos están disponibles en algunos laboratorios, pero sin un sistema de garantía de calidad; sus resultados deben considerarse sólo dentro del contexto clínico. El fortalecimiento de la red de laboratorios de cultivo facilitará el diagnóstico de certeza de la TBC infantil, la confiabilidad de la notificación, y el conocimiento de la resistencia bacteriana. Para revertir la actual situación epidemiológica es necesario incrementar la investigación de los niños contactos de casos bacilíferos, seguida de quimioprofilaxis o tratamiento según corresponda. La meningitis TBC en menores de 5 años tuvo una disminución significativamente mayor que la de la TBC en adultos, en los últimos 20 años en Argentina. En 2000 se notificaron sólo 10 casos de meningitis en esas edades (0.29/ 100 000). Esto confirma la protección conferida por la vacunación BCG al nacimiento, con alta y continuada cobertura.

**Palabras clave:** tuberculosis infantil, incidencia, contactos, vacunación BCG, Argentina

**Abstract** *Childhood tuberculosis and its diagnosis in Argentina.* TB notification rate in infants and children 0-4 years was 24.3/ 100 000 in Argentina, in 2000, for a global incidence of 31.8/ 100 000. A 17% of all TB cases occurred in children (0-14 years), indicating a very active TB transmission. Usually TB is diagnosed when the disease is already advanced. Main criteria for the diagnosis are: a previous contact with an infectious TB patient, a positive PPD test result and clinical - radiological signs and symptoms. Bacteriology plays a limited role in diagnosis; gastric aspirate is the most often used specimen for bacteriological examination in children. Culture is performed on solid egg-media, but other more recently developed culture media systems are available in reference laboratories. Nucleic acid amplification assays are also used, but its systematic quality control is still lacking. Their results should be considered only as complementary. Strengthening of the laboratory network will contribute to increase diagnostic certainty of childhood TB, to improve reliability of cases reported, and to a better knowledge of the drug resistance profile. Early diagnosis of TB in children, by contacts investigation of infectious patients, followed by preventive chemotherapy or treatment when necessary, may revert the current epidemiological situation. TB meningitis in the 0-4 years group showed a significantly more pronounced decline than that of adults TB for the period 1980-2000, (only 10 meningitis cases were diagnosed in year 2000, 0.29/ 100 000), confirming the protection conferred by BCG vaccination when applied to newborns with a continuously high coverage.

**Key words:** childhood tuberculosis, incidence, contact investigation, BCG vaccination, Argentina

Los niños menores de 5 años que adquieren la infección tuberculosa transmitida por pacientes bacilíferos, tienden a desarrollar enfermedad tuberculosa rápidamente (dentro de los 6 meses siguientes)<sup>1</sup>. La vacunación BCG aplicada antes del egreso de la maternidad, ha pro-

bado su eficacia para prevenir las formas más graves y diseminadas de tuberculosis (TBC) primaria, en tanto que la quimioprofilaxis con isoniazida puede proteger de la progresión a enfermedad a los niños ya infectados<sup>2,3</sup>. Sin embargo la TBC infantil continua siendo un problema de salud aun en los países del primer mundo; y mucho más en aquellos donde la TBC, en alianza con el HIV/SIDA y la pobreza, no sólo persiste sino que aumenta, especialmente en los jóvenes<sup>1, 4</sup>.

¿Cómo se ubica Argentina en este contexto? ¿Cuáles son los métodos más efectivos para prevenir,

Recibido: 17-VII-2002

Aceptado: 31-VII-2002

**Dirección postal:** Dra. Isabel Kantor, Av. Libertador 7504, 1429 Buenos Aires, Argentina.  
Fax: (54-11) 4701-7731

e-mail: ikantorp@overnet.com.ar

TABLA 1.— Número y tasa/100 000 de casos de tuberculosis infantil (0-14 años) y en adultos mayores de 20 años, Argentina, 2000. Número y porcentaje de casos pulmonares confirmados bacteriológicamente, y entre ellos los que presentaron baciloscopia positiva<sup>a</sup> (\*).

Tuberculosis notificada	Edades(años)			
	0 a 4	5 a 9	10 a 14	20 o más
Total (No./100 000)	851(24.3)	582 (17.0)	552 (16.5)	8643 (37.1)
Pulmonar total	782	518	493	7034
- Pulmonar confirmada por bacteriología (% de pulmonar total)	77 (9.8) <sup>a</sup>	62 (12.0)	165 (33.5)	5385 (76.6)
- Pulmonar con baciloscopia positiva (% de confirmados por bact.)	57 (74) <sup>b</sup>	43 (69)	141 (85.5)	4571 (85)
Extrapulmonar (No./100 000)	55 (1.6)	50 (1.5)	48 (1.4)	1454 (16.5)

<sup>a</sup> 77/782: 9.8%. <sup>b</sup> 57/77: 74%.

(\*) Sobre un total de 11490 casos de edad conocida (tasa global: 31.8/100 000).

diagnosticar y controlar la TBC infantil, aquí y ahora? A continuación, a partir de la información sobre la situación epidemiológica y sobre los métodos diagnósticos más empleados, se hacen algunos comentarios y se sugieren algunas acciones.

### Incidencia y notificación

La TBC infantil mantiene aún una incidencia relativamente elevada en Argentina. En el año 2000 ella fue 24.3/100 000 habitantes en niños de 0 a 4 años, siendo la tasa para todas las edades, de 31.8/100 000. Los casos entre 0 y 14 años representaron el 16.9% del total<sup>5</sup>. Este porcentaje ha disminuido en los últimos 5 años, ya que era 19.2% en 1995. Se considera que una proporción de TBC infantil mayor al 15% del total es característica de pobre condición socioeconómica y relativamente alta incidencia, que facilitan la transmisión activa de la infección en la comunidad<sup>6</sup>.

Los casos extrapulmonares en menores de 5 años constituyeron el 6.5% del total (55/851) para el año 2000, en todo el país (Tabla 1)<sup>5</sup>. Entre éstos se hallan las formas primarias más graves de la TBC infantil: meníngea y de diseminación. En ese año se notificaron 10 casos de meningitis tuberculosa entre 0 y 4 años, con una tasa de 0.29/100 000, la más baja registrada desde 1980. Si bien en estos 20 años ha habido un descenso global de la TBC en Argentina, la pendiente de ese descenso ha sido significativamente menor que la de la meningitis TBC en menores de 5 años. Ello confirma la protección directa conferida por la vacunación BCG, cuya cobertura en menores de 1 año se mantiene cercana al 100 por ciento desde mediados de la década de los 80 (Fig. 1).

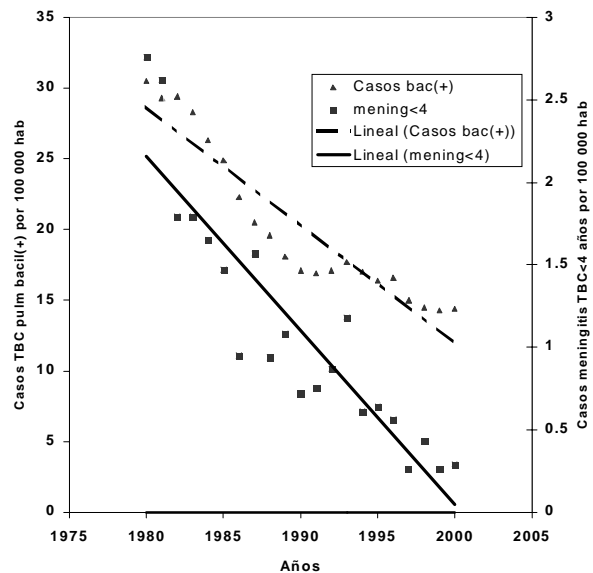


Fig.1.— Tasas de tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva (bacilíferos) y de meningitis tuberculosa en niños menores de 4 años, Argentina, 1980-2000<sup>5</sup>.

### Los métodos diagnósticos empleados

Al menos en dos publicaciones se ha resumido el empleo y el rendimiento de distintos métodos diagnósticos en niños, en la Argentina (Tabla 2, a y b).

En el estudio de Miceli y col<sup>3</sup>, realizado en la zona oeste del Gran Buenos Aires, el 16.6% de 175 casos, menores de 6 años investigados por bacteriología, tuvieron resultados positivos al cultivo. De esos 175 casos, 146 fueron de localización pulmonar, 6 pleural y 29 extrapulmonar. En la revisión de las historias clínicas de

TABLA 2

(a) Tuberculosis en niños menores de 6 años, por localización y método diagnóstico. Oeste del Gran Buenos Aires, 1981-4<sup>3</sup>.

Localización	Bact	Anat. Patol.	Tom. Comp.	Exam. Labor.	Endosc.	Rx	Clínica	Epid.
Pulmonar, pleural, miliar (n:152)	16	1	–	37	34	151	114	79
Meningitis (n:18)	10	1	11	18	7	17	18	9
TBC ganglionar (n:2)	1	2	–	–	–	–	2	1
TBC osteoarticular (n:2)	1	1	–	–	1	2	2	1
Ótica (n:1)	1	1	–	–	1	1	1	1
Total: 175	29	6	11	55	43	171	137	91
(%)	(16.6)	(3.4)	(6.3)	(31.4)	(24.6)	(97.7)	(78.3)	(52.0)

Bact: Bacteriología, Anat.Patol.: Anatomía Patológica; Exam.Labor: Exámenes generales de laboratorio; Epid: Epidemiología, estudio de contactos o antecedente de ser contacto de un caso.

(b) Uso y rendimiento (porcentaje de resultados positivos entre los investigados) de indicadores en el diagnóstico de 481 casos de TBC y de primoinfecciones (0-14 años) en 13 provincias argentinas, 1995<sup>7</sup>.

Indicadores Diagnósticos	Pulmonar (n: 343)		Extrapulmonar (n: 57)		Primoinfecciones (n: 81)	
	Invest (n)	Positivos (%)	Invest (n)	Positivos (%)	Invest (n)	Positivos (%)
Síntomas	273	79.8	57	100.0	70	40.0
PPD(*)	309	79.0	50	52.0	80	72.5
Contacto (**)	318	80.2	49	61.2	80	78.8
Bacteriología	120	20.8	45	40.0	11	0
Rx tórax	327	99.1	50	72.0	75	1.3

(\*): Prueba tuberculínica, (\*\*) niños con antecedente de ser contactos de casos de TBC.

los 152 casos de TBC pulmonar o pleural, se observó que en 60 de ellos (casi 40%) la consulta había sido motivada por síntomas y signos inespecíficos, en su mayoría anorexia, fiebre y astenia, acompañados generalmente por uno o más síntomas específicos respiratorios, como tos, obstrucción bronquial, dificultad respiratoria, y en menor proporción neumonías recidivantes, síndrome coqueluchoide y hemoptisis. La tos persistente, permanente o convulsiva fue el síntoma respiratorio que más frecuentemente motivó la consulta. Sin embargo, la tos con expectoración mucopurulenta por más de 15 días, el signo más importante de sospecha de TBC en el adulto, sólo se observó en el 10% de esos niños menores de 6 años.

En 30 casos (20%) el motivo de la consulta fue el contacto previo con un paciente al que se le había diagnosticado TBC. Vale decir que en el restante 80% se localizó el caso índice a partir del niño contagiado y ya enfermo<sup>7</sup>. Se considera que un caso de TBC bacilífera infecta una media de 12 personas/año. Si esas personas son niños, el riesgo de rápida evolución a enferme-

dad primaria es muy elevado, y cuando esa enfermedad es diagnosticada en la consulta clínica ya está avanzada. Ello significa un elevado costo en salud y en sufrimiento humano, además de permitir el mantenimiento de la transmisión activa de la TBC en la comunidad. Se hace aquí el camino inverso al seguido en los países de baja incidencia, o con buenos programas de control, donde se investigan los contactos a partir del caso de TBC, para prevenir en ellos la enfermedad o para detectarla y tratarla tempranamente.

Sequeira y col.<sup>8</sup> hallaron que, en menores de 15 años se habían hecho exámenes bacteriológicos en el 35, 79 y casi 14%, respectivamente de los casos de TBC pulmonar, extrapulmonar y primoinfecciones, con un rendimiento (% de positivos) de 21, 40 y 0% en el mismo orden. En sólo un 20% los niños habían sido asintomáticos aunque con radiografía patológica compatible con TBC y la mayoría de ellos con Mantoux positiva. Ello confirmaría, casi diez años después del trabajo de Miceli y col., la escasa localización temprana de casos, esta vez en una muestra de 13 provincias argentinas.

## La confirmación bacteriológica de los casos

La confirmación bacteriológica otorga certeza al diagnóstico. Ella es difícil de obtener en los niños menores de 5 años, por varias razones que más abajo se analizan. De acuerdo a la notificación para el año 2000<sup>5</sup> sólo 77 (9.8%) de los 782 casos pulmonares entre 0 y 4 años, fueron confirmados por cultivo, pero 57 de ellos (7.3%) habían presentado ya baciloscopia positiva (Tabla 1). El alto porcentaje relativo de baciloscopias positivas con respecto al cultivo, 57 sobre 77 (74%), podría estar relacionado a errores en la notificación, a resultados positivos de baciloscopias en los lavados gástricos debidos a micobacterias saprofitas aportadas por los alimentos (que sólo pueden diferenciarse del bacilo de la tuberculosis en el cultivo, que en muchos casos no se efectúa) y también a un bajo aporte del cultivo, por deficiencias técnicas.

Sin embargo, del posterior análisis de la información surgió que al menos un 60% de estos 57 casos serían "verdaderos positivos", pero que también habría un 20% de otros con baciloscopia positiva no notificados o notificados como negativos. Esto confirma que muchos niños llegan al diagnóstico con enfermedad pulmonar ya muy avanzada, bacilífera.

Un ejemplo de lo que puede contribuir el cultivo al diagnóstico bacteriológico de la TBC infantil, se observó en Santa Fe entre los años 1997 y 99, en donde su buen empleo incrementó la confirmación bacteriológica del 10.3 (obtenido por baciloscopia) al 24%, en niños menores de 5 años<sup>9</sup>.

A pesar de diversos problemas, la proporción de casos de TBC infantil bacteriológicamente confirmados ha

ido mejorando en los últimos años en todo el país, aumentando también levemente el aporte del cultivo a ese diagnóstico. En la Fig. 2 se muestra la evolución de los porcentajes de casos pulmonares, en 3 grupos de edad (0-4, 5-9 y 10-14 años) confirmados por cultivo, y dentro de ellos, los que habían tenido baciloscopia positiva<sup>5</sup>. Se presenta por separado, por un lado todo el país, y por otro la ciudad de Buenos Aires, considerando que esta última reúne algunas características especiales: mayor proporción de pacientes derivados desde el interior del país, más tecnología disponible, y también más co-infección por HIV.

## La muestra diagnóstica

La muestra ideal para el diagnóstico bacteriológico de la TBC pulmonar es el esputo, de escasas posibilidades de obtención en menores de 10 años, que no expectoran. Por lo tanto, se deben emplear técnicas adecuadas para obtener muestras de secreciones bronco-pulmonares. El aspirado o lavado gástrico se usa desde fines del siglo XIX; es una técnica invasiva y se debe obtener en ayunas, por lo que es conveniente la hospitalización del niño. El bajo pH y la peristalsis atentan contra la viabilidad del bacilo en el estómago. Las técnicas de esputo inducido y de aspirado naso-faríngeo compiten actualmente con el aspirado gástrico, aunque su sensibilidad con respecto a éste es variable. El lavado bronquial, broncoalveolar o la biopsia transbronquial sólo se emplean para facilitar el diagnóstico cuando no es posible confirmarlo por medios menos traumáticos. Se debe recordar que los anestésicos tópicos pueden ser letales para el bacilo, y que también en estos casos se deben coleccionar muestras de secreciones post-endoscopia. Todas estas muestras y técnicas para el diagnóstico de la TBC pulmonar tienen ventajas y desventajas. La escasa cantidad de bacilos que se obtiene generalmente por cualquiera de ellas, hace que la decisión dependa de las condiciones del paciente y de las facilidades disponibles. Debe recordarse que estas técnicas de obtención de muestras son traumáticas para el niño y que sólo deben indicarse ante alta sospecha de lesiones abiertas (imágenes radiológicas compatibles con cavidades, fístula gangliobronquial o diseminación miliar); y que una vez obtenida la muestra ésta debe ser conservada, trasladada y procesada adecuadamente.

Para el diagnóstico de la TBC ganglionar cervical o supraclavicular, si la Rx de tórax es normal y el esputo no existente, estaría indicada la biopsia de aguja o resección quirúrgica con investigación bacteriológica general e histopatológica del material obtenido. Para el diagnóstico temprano de la TBC ósea puede ser necesaria la biopsia para cultivo si no hay muestra respiratoria disponible. En la meningitis puede haber una siembra

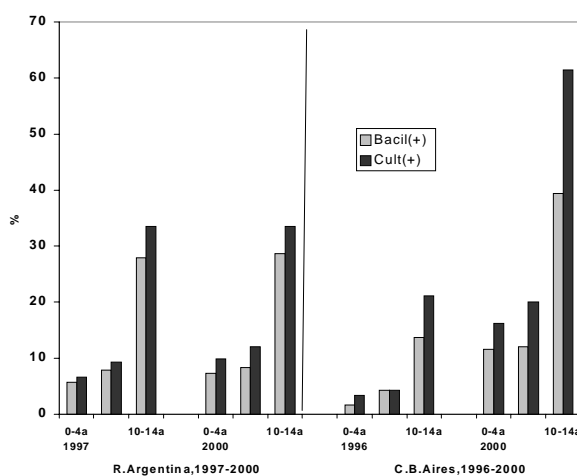


Fig. 2.— Porcentajes de los casos de tuberculosis pulmonar en niños (0-4, 5-9 y 10-14 años) diagnosticados con baciloscopia positiva, y/o cultivo positivo, en las provincias de Argentina, años 1997 y 2000, y en la ciudad de Buenos Aires, años 1996 y 2000. Fuente: Ministerio de Salud, ANLIS C. Malbrán. INER E.Coni.

directa meníngea y proliferación por bacilemia (primaria). La muestra aquí indicada es la de LCR por punción lumbar, con su examen fisicoquímico, celular y cultivo. En las pleuresías, el cultivo de la muestra de líquido pleural y biopsia de pleura, para estudio anatomopatológico y cultivo, aumentan la posibilidad diagnóstica.

### Métodos de cultivo

Por todo lo anterior, se concluye que el cultivo es fundamental para el diagnóstico de la tuberculosis en los niños, especialmente en los menores de 5 años.

Además de la sensibilidad y rapidez en brindar resultados de los diferentes métodos de cultivo, se deben tener en cuenta su accesibilidad, complejidad técnica y costo. En la Argentina 72 laboratorios oficiales (nacionales, provinciales o municipales) utilizan la técnica del cultivo en el diagnóstico de la TBC. El 25% de ellos (18 laboratorios) han incorporado métodos de lectura precoz; de ellos 10 usan *BACTEC 460* (Becton & Dickinson), uno *BACTEC 960* (B & D), cuatro emplean *MB-Bact Organon Teknika*, y otros tres *MGIT* (*Mycobacteria Growth Indicator Tube B & D*) manual. La mayoría de estos laboratorios está ubicado en las ciudades que reúnen el 80% de las notificaciones de SIDA del país.

Con *MGIT 960* se puede obtener positividad en 6-7 días y con *BACTEC* entre 7 y 14 días. Si se emplea el medio de Loewenstein Jensen (LJ) tradicional, el tiempo necesario para el mismo cultivo positivo llega a 28 días. Sin embargo, como en general las muestras provenientes de TBC en niños contienen escasos bacilos, los tiempos para un cultivo positivo son mayores: hasta 60 días para LJ y hasta 20 días para *BACTEC*. La sensibilidad de *MGIT* y *BACTEC* son superiores a la de LJ.

### Métodos de amplificación de ácidos nucleicos

Teóricamente el resultado por amplificación de ácidos nucleicos puede ser positivo en muestras que contengan 10 bacilos. Sin embargo esa sensibilidad es menor en la práctica. En la Tabla 3 se resume información actualmente disponible sobre sensibilidad y especificidad de estos métodos en muestras clínicas respiratorias<sup>6, 10</sup>. El hecho de que la especificidad no sea total significa la presencia de resultados falsos positivos (FP), cuyo peso relativo aumenta en condiciones de baja prevalencia, y en la medida en que se usen estas pruebas aisladamente, como único elemento diagnóstico.

En un reciente estudio realizado en Argentina<sup>11</sup>, un método que utiliza la reacción en cadena de ligasa para amplificar el ADN del *M.tuberculosis* (*LCx*) presentó, en casos con baciloscopia negativa, sensibilidad y especificidad

TABLA 3.— Métodos de amplificación de ácidos nucleicos; su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de tuberculosis en muestras respiratorias<sup>6, 9</sup>.

Muestras investigadas	Sensibilidad vs. Cultivo	Especificidad vs. Cultivo
Con baciloscopia (+)	~0.95	~0.98
Con baciloscopia (-)	0.48- 0.53	~0.95

respectivamente de 68.0 y 98.6% con respecto al cultivo, en medios LJ y *MGIT*. Es decir que detecta un 32% menos casos que el cultivo, y 1.4% de los resultados positivos son FP. A su favor cuenta que el proceso lleva sólo dos días, y que la identificación de especie *M.tuberculosis* se hace en forma simultánea a su detección.

Es interesante conocer las recomendaciones de organismos de EE.UU. sobre el empleo diagnóstico de estas pruebas (*PCR* u otras) para micobacterias. El *CDC* las incluye para muestras con baciloscopia positiva. El *FDA* para casos con baciloscopia positiva o negativa, en pacientes con sospecha clínico- radiológica de TBC. Esto se basó en un estudio clínico en el que el grado de sospecha de TBC fue cuantificado: en situaciones de sospecha clínica alta o intermedia (baciloscopia positiva o negativa) la sensibilidad de la prueba varió entre 75 y 88% y la especificidad fue 100%<sup>10</sup>.

Estas pruebas pueden aumentar la certeza diagnóstica, en especial cuando la decisión de tratamiento es imperativa, pero deben interpretarse dentro del contexto clínico y de la *performance* del laboratorio. Ellas no reemplazan a las pruebas de rutina de baciloscopia y cultivo. Presentan riesgos de contaminación, con resultados FP y falsos negativos (FN), debidos a inhibidores existentes en las muestras, por lo que la técnica debe ser rigurosa, con uso de controles internos positivos y negativos, y separación de ambientes, entre otros. Además se debe recordar que las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos no diferencian entre bacilos vivos o muertos.

### Determinación de la resistencia a las drogas antituberculosas

Teniendo en cuenta el aumento en los porcentajes de TBC multirresistente (MR) observado en Argentina a mediados de la década de los 90, especialmente en pacientes co-infectados por HIV, en hospitales de Buenos Aires y Rosario, era esperable un incremento de la MR primaria en la TBC infantil, desarrollada por infección con esas cepas MR<sup>12</sup>. Se debe tener en cuenta que,

para efectuar la prueba de sensibilidad previamente se debe aislar el *Mycobacterium tuberculosis* por cultivo. Además, los resultados deben estar rápidamente disponibles para la decisión terapéutica. Cuando todo esto no es posible, la decisión del esquema terapéutico a emplear se basa en el conocimiento del caso fuente y de los estudios de resistencia, o bien en sus antecedentes de tratamiento, infección HIV u otra condición asociada a riesgo de MR.

El empleo del *MGIT* para la determinación de resistencia a rifampicina, que es un indicador fehaciente de MR, ha demostrado en un estudio realizado en Buenos Aires- ser competitivo con los métodos de cultivo automatizados y moleculares, por su precisión, costo y rapidez en la obtención de resultados<sup>13</sup>.

### Los métodos indirectos de diagnóstico

Como para muchas otras enfermedades, para la TBC se emplean métodos directos o indirectos de diagnóstico; los primeros determinan la presencia del agente etiológico: el Complejo *M. tuberculosis*. Su aislamiento por cultivo tiene una especificidad diagnóstica absoluta (*gold standard*). Los métodos indirectos se basan en la respuesta del huésped a ese agente etiológico, tales como los signos y síntomas clínicos, la determinación de lesiones por Rx, TC, los resultados de exámenes de laboratorio, y las pruebas que muestran una respuesta inmunitaria celular o humoral al bacilo tuberculoso. Además, la información epidemiológica sobre contacto previo con casos bacilíferos resulta decisiva, y aumenta el valor predictivo positivo (probabilidad de TBC) de cualquier método diagnóstico indirecto empleado.

Como se dijo antes, la menor utilidad mostrada por la bacteriología en el diagnóstico de la TBC infantil que en la del adulto, determina que aquel se base con frecuencia en métodos indirectos, cuyas sensibilidad y especificidad son escasas. Los criterios considerados generalmente los mejores *predictores* son: historia de contacto con caso bacilífero y prueba tuberculínica (Mantoux) positiva, tos persistente, peso bajo para la edad, y fiebre prolongada sin causa definida. La sensibilidad y especificidad combinadas (seguridad diagnóstica) de estos predictores no pasa, según diversos autores, del 75%. Para los pediatras la tríada diagnóstica se compone de historia de foco (epidemiología), reacción de Mantoux de 10 mm o más (o significativa) y presencia de signos y síntomas clínico-radiológicos.

### La investigación de contactos

La investigación de contactos es una búsqueda activa a partir del caso bacilífero detectado. La prevalencia de

enfermedad TBC en niños menores de 5 años, contactos de casos bacilíferos, es entre 20 y 40 veces mayor que en la población general<sup>14</sup>. Se investiga la infección TBC recientemente adquirida, que presenta un altísimo riesgo de evolucionar rápidamente a TBC primaria. La prueba tuberculínica intradérmica es el instrumento básico para esta investigación.

Existen actualmente otras pruebas que en lugar de ser intradérmicas, se realizan *in vitro*, en una muestra de sangre. Las bases de estas pruebas son similares a la de Mantoux: una respuesta celular tipo 1 (Th-1) con producción de interferón (IFN) gamma por las células CD4+ y CD8+, que afecta la activación de los macrófagos y que es un componente de la respuesta inmune al bacilo de la TBC.

Los vacunados con BCG, no infectados por el bacilo, pueden responder positivamente al antígeno bacilar (PPD) liberando IFN gamma, por lo que ninguna de estas pruebas diferencia completamente vacunados de infectados por el bacilo virulento. Recordemos además, que ellas no diferencian infección de enfermedad. Los falsos negativos, por otra parte, pueden ser debidos a desnutrición, co-infección con HIV, conservación deficiente del reactivo, o mala técnica de aplicación, lectura e interpretación.

Recientemente se han propuesto pruebas *in vitro* de liberación de IFN gamma con antígenos recombinantes, que no están presentes en BCG, como ESAT 6 y CFP 10. Aunque han mostrado en la etapa experimental una mayor especificidad con respecto al PPD, frente a vacunados con BCG esa especificidad no alcanza a ser absoluta; por otra parte su sensibilidad para detectar infección tuberculosa es semejante a la del PPD<sup>15</sup>.

En la práctica la prueba tuberculínica mantiene su utilidad para identificar infección tuberculosa en niños, aun cuando la cobertura de vacunación BCG sea alta. Los resultados de diversos estudios coinciden en que después de 2 años de la vacunación al nacimiento, más de un 70% de las reacciones tuberculínicas son negativas, y el diámetro medio en los reaccionantes se halla entre 8 y 9 mm<sup>16</sup>.

Una prueba tuberculínica con positividad >10 mm (PPD 2UT) en un niño menor de 5 años, vacunado o no, es por lo tanto altamente sugestiva de infección reciente y de alto riesgo de enfermedad. Bajos niveles de reacción (1-5 mm) no se asocian con alto riesgo por sí solas. Aun en niños vacunados con BCG hay al menos dos circunstancias en las que las induraciones de 5 a 10 mm de diámetro se deben considerar positivas: convivientes o contactos frecuentes de adultos bacilíferos, y niños infectados con HIV. El resultado de la prueba tuberculínica siempre se debe valorar con el resto de los datos epidemiológicos y clínico-radiológicos. Como todo estudio complementario no tiene valor considerado aisladamente.

## Otros métodos diagnósticos indirectos

Algunas determinaciones como la de adenosindeaminasa (ADA) y lisozima (LYS) han alcanzado cierta notoriedad, sobre todo por ser relativamente sencillas, rápidas y de bajo costo. La determinación de ADA en líquido bronco alveolar mostró una sensibilidad para TBC pulmonar de 71% y una especificidad de 87.5% con respecto al cultivo (12.5% de FP!), aplicada a casos con baciloscopia negativa. En líquido pleural y suero de pacientes tuberculosos, considerando 45 IU/L como punto de corte, la sensibilidad y especificidad de ADA fue 86%, mientras que en LCR, para diagnóstico diferencial de meningitis TBC y bacterianas, no ha mostrado especificidad<sup>17, 18</sup>.

También por su relativa sencillez, rapidez y costo accesible, los métodos basados en la respuesta de anticuerpos a antígenos bacilares, con empleo de kits ELISA han sido ampliamente estudiados para el diagnóstico de la TBC con baciloscopia negativa en adultos y en niños. Recientemente se ensayó en Argentina una prueba serológica por ELISA frente a un antígeno purificado de *M. tuberculosis* Ag16, en casos de TBC infantil, niños contactos de casos, y controles sanos<sup>19</sup>. Para una especificidad del 95%, la sensibilidad máxima alcanzada en casos de TBC activa fue 43%. Por lo tanto, esta prueba podría ser de alguna utilidad sólo como complemento diagnóstico, donde esté disponible. Por otra parte, no resulta útil para el diagnóstico precoz.

## Comentarios finales

La TBC infantil continúa siendo un problema en Argentina. El porcentaje de casos en menores de 15 años con respecto al total notificado demuestra una activa transmisión de la infección<sup>5</sup>. Además, la proporción de casos, aun en menores de 5 años, que son detectados por la baciloscopia, indicaría que el diagnóstico precoz, por investigación de contactos de casos bacilíferos es poco empleado, y como consecuencia, los casos se diagnostican generalmente ya avanzados, en la consulta clínica, donde los criterios diagnósticos empleados deben seguir las recomendaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) recientemente actualizadas<sup>20</sup>.

La investigación de contactos es un método de búsqueda activa de casos, justificada por la alta prevalencia relativa de TBC entre ellos, especialmente en convivientes menores de 5 años. Si bien la TBC infantil no ha sido una prioridad dentro de los programas de control de TBC, en razón de ser escasamente infecciosa, su impacto directo sobre la salud y la vida de los niños la hacen relevante. Por otra parte los niños infectados por el bacilo TBC, aun cuando no enfermen durante la niñez, pueden enfermar con formas pulmonares abiertas,

por reactivación endógena, en la vida adulta, manteniendo así la cadena de infección en la comunidad. Dentro de la actual estrategia DOTS (tratamiento directamente observado) se incluye la investigación de los contactos de cada caso de TBC bacilífera, con la consecuente aplicación en ellos de medidas de prevención, protección, diagnóstico y tratamiento, según corresponda.

La prueba tuberculínica continúa siendo un instrumento válido, si es correctamente empleada, para detección de infección tuberculosa recientemente adquirida en los niños, con su alto riesgo de evolucionar a enfermedad. Ello sigue siendo así aun cuando haya una alta cobertura de vacunación BCG al nacimiento, como ocurre en Argentina, ya que la reactividad tuberculínica por vacunación es escasa en porcentaje de reactores, y en diámetro de reacción.

El fortalecimiento de la red de laboratorios de cultivo, y su empleo donde y cuando sea posible obtener una muestra clínica, facilitará el diagnóstico de certeza de la TBC infantil, y la confiabilidad de los datos estadísticos de su incidencia. Además, el cultivo permite, en casos de sospecha de resistencia bacteriana primaria, que ésta sea confirmada o descartada, adecuando el tratamiento y permitiendo el conocimiento de su real importancia epidemiológica.

## Bibliografía

1. Starke JR. Childhood tuberculosis: ending the neglect. *IJTL* 2002; 6: 373-4.
2. Rieder HL. Interventions for tuberculosis control and elimination. Paris: International Union against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD), 2002; pp. 97-145.
3. Miceli I, de Kantor IN, Colaiacovo D, et al. Evaluation of the effectiveness of BCG vaccination using the case control method in Buenos Aires, Argentina. *Int J Epidemiol* 1988;17: 629-34.
4. Harries AD, Hargreaves NJ, Graham SM, et al. Childhood tuberculosis in Malawi: nationwide case-finding and treatment outcomes. *IJTL* 2002; 6: 424-31.
5. Ministerio de Salud, ANLIS C. Malbrán. Situación de la tuberculosis, República Argentina, 2000. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Emilio Coni, Doc. Pro.TB.43/01, Santa Fe, 2001.
6. Eamranond P, Jaramillo E. Tuberculosis in children: reassessing the need for improved diagnosis in global control strategies. *IJTL* 2001; 5: 594-603.
7. Miceli I, Kantor I N de: Tuberculosis en la infancia ¿Una enfermedad fantasma? Pediatría (III) Cuarta serie. *Medicine (España)* 1995; 36: 97-108.
8. Sequeira MD, Imaz MS, Barrera L, Poggio GH, Latini OA. Diagnóstico de la tuberculosis infantil en provincias de la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 60: 170-8.
9. Gilli MI, Sequeira MD, Zerbini E, Imaz MS, Saladores B. Diagnóstico de tuberculosis infantil. Evaluación retrospectiva de casos notificados en la Ciudad de Santa Fe. Argentina. Actas IX Congreso Argentino de Microbiología, Buenos Aires. 2001; 213.
10. ATS, Diagnostic standards and classification of TB in adults and children. *AJRCCM*, 2000: 161: 1376-95.

11. Morcillo NS, Chirico MC, Trovero AC, Vignoles M, Dolmann AL. Utilidad clínica de un equipo comercial de reacción en cadena de ligasa para el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar del adulto. *RAM* 2001; 33: 187-96.
12. Kantor I, Latini O, Barrera L. La resistencia y multiresistencia a los medicamentos antituberculosos en Argentina y en otros países de América. *Medicina (Buenos Aires)* 1998; 58: 202-8.
13. Avendaño D, López B, Símnoli N, Masciotra N, Barrera L. El *Mycobacteria Growth Indicator Tube* (MGIT) es útil para detectar la resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* a rifampicina pero no a isoniazida. *RAM* 2001; 33: 197-202.
14. Noertjojo K, Tam CM, Chan SL, Tan J, Chan Jeung M. Contact examination for tuberculosis in Hong Kong. *IJTL* 2002; 6: 19-24.
15. Brock I, Munk ME, Kok-Jensen A, Andersen P. Performance of whole blood IFN gamma test for tuberculosis diagnosis based on PPD or the specific antigens ESAT-6 and CFP-10. *IJTL* 2001; 5: 462-7.
16. Lockman S, Tappero JW, Kenyon TA, Rumisha D, Huebner RE, Binkin NJ. Tuberculin reactivity in a pediatric population with high BCG coverage. *IJTL* 1999; 3: 23-30.
17. Masjedi MR, Dokouhaki P, Fadaizadeh L. The diagnostic value of adenosine deaminase and alkaline phosphatase in pleural fluid and serum of patients with pleural effusion. *IJTL* 2001; 5: S71.
18. Chawla RK, Seth RK, Raj B, Saini S. Adenosine deaminase levels in cerebrospinal fluid in tuberculosis and bacterial meningitis. *Tubercle* 1991; 72: 190-2.
19. Imaz MS, Comini MA, Zerbini E, et al. Evaluation of the diagnostic value of measuring IgG, IgM and IgA antibodies to the recombinant 16-kilodalton antigen of *Mycobacterium tuberculosis* in childhood tuberculosis. *IJTL* 2001; 5: 1036-43.
20. Sociedad Argentina de Pediatría, Comité Nacional de Neumología, Comité Nacional de Infectología. Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil. *Arch Soc Arg Ped* 2002; 100: 159-78.

-----

*Il se présente souvent en médecine des faits mal observés et indéterminés qui constituent de véritables obstacles à la science, en ce qu'on les oppose toujours en disant: C'est un fait, il faut l'admettre. La science rationnelle fondée, ainsi que nous l'avons dit, sur un déterminisme nécessaire, ne doit jamais répudier un fait exact et bien observé; mais par le même principe, elle ne saurait s'embarasser de ces faits recueillis sans précision, n'offrant aucune signification, et qu'on fait servir d'arme à double tranchant pour appuyer ou infirmer les opinions les plus diverses. En un mot, la science repousse l'indéterminé; et quand, en médecine, on vient fonder ses opinions sur le tact médical, sur l'inspiration ou sur une intuition plus ou moins vague des choses, on est en dehors de la science et on donne l'exemple de cette médecine de fantaisie qui peut offrir les plus grands périls en livrant la santé et la vie des malades aux lubies d'un ignorant inspiré. La vraie science apprend à douter et à s'abstenir dans l'ignorance.*

A menudo se presentan en medicina hechos mal observados e indeterminados que constituyen verdaderos obstáculos a la ciencia, al oponérseles a ellos se suele decir: *Es un hecho, hay que admitirlo*. La ciencia racional fundada, como hemos dicho, en un determinismo necesario, nunca debe repudiar un hecho exacto y bien observado, pero por el mismo principio, tampoco debe estorbarse con esos hechos recogidos sin precisión, que no ofrecen significación alguna, a los que se puede usar como arma de doble filo, tanto para apoyar como para declarar nulas las opiniones más diversas. En una palabra, la ciencia rechaza lo indeterminado; y cuando en medicina se quieren fundar opiniones sobre la percepción médica, sobre la inspiración o sobre una intuición vaga de las cosas, se está fuera de la ciencia, y se está dando el ejemplo de esa medicina de fantasía que puede ser de gran peligro al librar la salud y la vida de los pacientes al capricho de un ignorante inspirado. En la ignorancia, la verdadera ciencia aprende a dudar y a abstenerse.

Claude Bernard (1813-1878)

*Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*. Paris: Flammarion, 1984, p 90