

DIAGNÓSTICO DE LA TUBERCULOSIS EN PEDIATRÍA

Alfayate Miguélez S, Rivero Calle I. Grupo de Patología Infecciosa de AEPap. Diagnóstico de la Tuberculosis en Pediatría. Actualizado 10 de marzo 2019. [Disponible en <http://www.aepap.org/grupos/grupode-patologiainfecciosa/contenido/documentos>]

MANTOUX

En 1908, un médico francés, Charles Mantoux, puso a punto el test que lleva su nombre para permitir el diagnóstico de los contactos tuberculosos: (infección tuberculosa latente ITBL vs enfermedad junto con otras pruebas complementarias). Es, desde hace más de 100 años y hasta la fecha, la prueba estándar para el diagnóstico de la infección tuberculosa en niños. El Mantoux o Tuberculin Skin Test (TST) es un extracto antigénico obtenido del filtrado de cultivos de bacilos tuberculosos. El tipo de antígeno que se utiliza en la tuberculina es el PPD (purified protein derivative). Actualmente en España se usa la variante PPD RT-23 con Tween 80 como adsorbente. Dos unidades de Tuberculina (UT) de este PPD equivalen a 5 UT del PPD utilizado en otros países. Pero el PPD no contiene sólo proteínas del *Mycobacterium tuberculosis* (MT) sino también del *Mycobacterium bovis* (vacuna BCG) y de otras micobacterias no tuberculosas (MNT), lo que resta especificidad a la prueba^{1,2}.

Debe de realizarse, con aguja de calibre 27, en la cara anterior del antebrazo, con inyección intradérmica de 0,1ml y se debe producir de forma inmediata una pápula de 6 – 10 mm que desaparecerá en unos 10-15 minutos². Si no se forma esta pápula o desaparece inmediatamente tras la inyección, significa que la administración ha sido subcutánea y no intradérmica; debe entonces repetirse la prueba a unos 5 cm de la previa. La lectura se efectuará entre las 48-72 horas (rango 2-4 días) midiéndose solamente los milímetros de induración del diámetro transversal bien por palpación o con la ayuda de un bolígrafo (técnica de Sokal), y registrando la existencia, si la hubiera, de vesiculación o necrosis³. El correcto registro del resultado de la prueba debe indicar los mm y su interpretación (ej. 0mm, negativo)

Tras el contacto con MT, generalmente por vía respiratoria, el primer mecanismo de defensa frente a este microorganismo lo constituyen los macrófagos alveolares y las células dendríticas que, mediante fagocitosis, consiguen contener la infección en la gran mayoría de los casos. Semanas más tarde, se produce la afectación de los ganglios

linfáticos regionales, donde Linfocitos T (LT) CD4+ específicamente estimulados frente a MT responden produciendo Interferón- γ (IFN γ) que aumenta la capacidad de los macrófagos para destruir las micobacterias fagocitadas. La reactividad tuberculínica indica la presencia de LT sensibilizados a cualquiera de los antígenos del PPD y aparece entre las 2-12 semanas (mediana 3-6 semanas del contacto).^{3,4}.

La valoración del resultado ha de realizarse en el contexto de una historia clínica que incluya los antecedentes personales generales y específicamente antecedentes de TBC, vacunación con BCG, vacunación con virus vivos atenuados o enfermedad reciente por varicela o sarampión, fiebre amarilla y fiebre tifoidea oral, intensidad de la exposición si la hay, inmunodeficiencias congénitas o adquiridas predisponentes a esta infección o que pudieran interferir en la respuesta frente a la misma²⁻⁴.

El TST no sensibiliza, aunque se repita más de una vez. Sólo en personas vacunadas de BCG, infectadas por algunas MNT y en adultos mayores de 55 años previamente sensibilizados, el primer TST puede ser negativo por debilitamiento del estímulo, por lo que debe repetirse a los 7-10 días, considerando como válido el resultado de este último. Es el llamado efecto booster ¹.

Valoración del resultado:

De acuerdo con el documento elaborado por las Sociedades Españolas de Infectología Pediátrica (SEIP) y Neumología Pediátrica (SENP) publicado en 2010 se admite como resultado positivo³:

- Induración \geq 5mm:
 - o Niños en contacto con el caso índice o sospechoso de TB.
 - o Niños sospechosos de enfermedad tuberculosa (ET) clínica o radiológica.
 - o Niños en situaciones de inmunosupresión o infección VIH.
 - o Niños con conversión de la prueba de la tuberculina previamente negativa.
- Induración \geq 10mm:

- Cualquier otro caso, incluido el niño inmigrante, viajero, en el cribado de niños sanos, independientemente del antecedente de vacunación con BCG.

Falsos negativos:

- Factores dependientes del huésped
 - Edad menor de 6 meses
 - Contacto reciente (periodo prealérgico)
 - Comorbilidades
 - Inmunosupresión
- Vacunas, tratamientos inmunosupresores
- Formas diseminadas o que afectan a serosas
- Factores dependientes de la técnica o deficiente conservación o errores en la técnica de aplicación o en la lectura

Falsos positivos ²:

- Reacción cruzada con MNT
- Vacunados con BCG
- Lectura errónea (eritema, no induración)
- Infección de la zona de punción o rotura de vaso
- Sensibilidad a los componentes de la tuberculina

Recomendaciones para la realización de una prueba de la tuberculina en niños y adolescentes ^{1, 3}

- TST inmediato:
 - Contacto con individuo con sospecha o certeza de TBC activa (estudio contactos).
 - Hallazgos clínicos o radiológicos sugestivos de enfermedad tuberculosa.
 - Inmigrantes o adoptados de países con alta prevalencia.

- Niños viajeros procedentes de zonas endémicas y contacto sustancial con población nativa, recomendable después de 10 semanas del regreso.
- Antes de la administración de tratamientos con inmunosupresores, corticoesteroides o antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa.

IGRAs

En 2007 fueron comercializados los Interferón-Gamma Release Assays (IGRAs), son test que detectan la producción de IFN γ por LT sensibilizados frente a MT. La principal diferencia entre TST e IGRAs es que mientras el primero utiliza PPD, una mezcla de antígenos comunes a distintas especies de micobacterias, los IGRAs utilizan antígenos más específicos de MT: Early Secreted Antigenic Target-6 (ESAT-6), Cultured Filtrated Protein-10 (CFP-10) y TB 7.7. Estos antígenos, sin embargo, no son completamente exclusivos de MT y se encuentran también en algunas MNT (*M. szulgai*, *M. marinum* y *M. kansasii*). Su periodo ventana, aún no bien definido, se piensa que oscila entre 2-4 semanas, discretamente menor al del Mantoux⁴.

Hasta hace 2 años se utilizaban el QuantiFERON-TB-Gold In Tube (QFT-GIT) (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia) ^{2, 4} que incluye 3 antígenos (ESAT-6, CFP-10 y TB 7.7). La interpretación se basa en comparar los niveles de IFN γ obtenidos en el tubo problema con los obtenidos en los controles positivo y negativo; el resultado será informado como positivo, negativo o indeterminado.

Recientemente se ha incorporado una nueva generación de IGRAs, el el QuantiFERON®-TB Gold Plus (QFT-Plus). Este incorpora los antígenos ESAT-6 y CFP-10, eliminando respecto al anterior el TB 7.7. Es capaz de detectar la respuesta específica de las células T-CD4 y T-CD8. Esto podría mejorar la capacidad de detectar individuos infectados, inmunodeprimidos con déficit de linfocitos CD4^{4,6}.

T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Abingdon, UK) ^{2, 4,5}, Este tipo de ensayo se basa en una técnica conocida como ELISPOT. Utiliza entre 2 y 8 ml de sangre, según la edad del niño. Contienen los antígenos ESAT6 y CFP-10. La interpretación de la prueba se basa en la comparación del número de spots o manchas producidas en los pocillos que contienen antígeno con los observados en los controles positivo y negativo. El resultado se informa también como positivo, negativo o indeterminado. En niños inmunodeprimidos,

especialmente en linfopénicos, y en niños de corta edad, el TSPOT.TB podría tener cierta superioridad frente a QFT-GIT^{6,7,8}.

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE TST E IGRAS

Existen resultados contradictorios sobre muchos aspectos relacionados con el uso tanto del TST como de los IGRAs en niños. La interpretación de estos test está condicionada por la prevalencia de infección tuberculosa en el ambiente en que se realizan y, además, en el caso del TST por la medida que consideremos positiva. En entornos con baja prevalencia la sensibilidad de los IGRAs es comparable a la del TST, alrededor de 85%⁵. La principal ventaja de los IGRAs radica en una mayor especificidad al no verse afectado el resultado por la vacunación previa con BCG o la exposición a MNT. Además, la realización repetida de IGRAs no produce efecto booster, a diferencia de TST, que puede producirlo en pacientes previamente sensibilizados. En ambientes con alta prevalencia de infección tuberculosa, coexisten habitualmente otros factores como la desnutrición, la infección por VIH, helmintiasis y una excesiva exposición a MNT y MT, que condicionan una menor sensibilidad para el diagnóstico de ITBL, y una sensibilidad y especificidad menores para el diagnóstico de ET⁹.

USO DE TST E IGRAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ITBL Y ET

Al igual que ocurre con el TST, los IGRAs no pueden diferenciar entre ITBL y ETBC, y un resultado negativo no descarta ET en un paciente con cuadro clínico compatible.

Existen diversas guías de práctica clínica que intentan protocolizar el uso de TST e IGRAs. Son posibles 3 aproximaciones diagnósticas: uso de una prueba única, IGRA o TST; uso simultáneo de IGRA y TST; o uso secuencial de TST e IGRA¹⁰.

Es conocido que, en niños pequeños y neonatos, existe una inmadurez funcional de macrófagos y células dendríticas, así como un bajo nivel de producción de IFN γ por los LT estimulados¹¹. Esta podría ser la causa de la menor sensibilidad tanto de TST como de IGRAs en niños de corta edad. La mayoría de estudios disponibles no evalúan el uso de IGRAs en este grupo de edad por lo que, en general, la mayoría de guías aceptan

que, en niños menores de 5 años, el TST es de elección o se utilizará junto con los IGRAs, mientras que, en niños mayores de esta edad, los IGRAs podrían sustituir al TST en cualquiera de sus indicaciones, especialmente en niños con antecedente de vacunación con BCG y/o baja probabilidad de retorno para la lectura del TST¹². Algunos estudios encuentran en IGRAs una sensibilidad comparable a la del TST, incluso en niños menores de 2 años^{4,13}

El uso combinado de IGRAs + TST puede aumentar la sensibilidad diagnóstica hasta un 91%^{4,5}; por lo tanto, en niños con uno de los tests negativo, podría realizarse secuencialmente el otro si existe alta sospecha clínica de tuberculosis o, si en un estudio de contactos el paciente presenta un especial riesgo de progresión a enfermedad tuberculosa³.

Tras obtener un resultado positivo de TST, debería considerarse el uso de IGRA si el paciente tiene historia previa de vacunación con BCG o si existe sospecha clínica de infección por MNT³⁻⁸.

En países en vías de desarrollo, dados los inconvenientes que pueden presentar los IGRAs en zonas de alta prevalencia de infección tuberculosa, y su mayor complejidad técnica, la OMS se muestra a favor del uso de TST y recomienda no sustituirlo por IGRAs¹³. Sin embargo, recomienda indistintamente el uso de Mantoux e IGRAs en países desarrollados con baja incidencia de enfermedad¹⁴.

En España en 2016 el Grupo de expertos del Grupo de Estudio de Micobacterias (GEIM) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la Sociedad Española de Enfermedades Respiratorias y Cirugía torácica (SEPAR) elaboraron una guía práctica clínica, en la que colaboraron pediatras expertos, sobre el uso de las pruebas de liberación de interferón-gamma para el diagnóstico de infección tuberculosa, que aconseja con una calidad de la evidencia muy baja y una fuerza de la recomendación débil, el uso de ambos test en menores de 5 años con o sin antecedente de vacunación con BCG, el Mantoux en mayores de 5 años, dejando los IGRAs para el caso de antecedente de vacunación y la utilización de ambos en inmunodeprimidos⁶.

La National Tuberculosis Advisory Committee (NTAC) australiana emitió unas recomendaciones en 2017 en las que recogía la utilidad de ambas pruebas para el

diagnóstico de la ITBL otorgando un valor adicional a los IGRAs en el caso de vacunación con BCG, y reconociendo un aumento de los resultados de "indeterminado" de estos en menores de 5 años⁶. En el estudio de la enfermedad tuberculosa ambos tests tienen similar sensibilidad⁶

En la guía elaborada por la IDSA en 2017 se aconseja realizar IGRAs antes que Mantoux en mayores de 5 años con alto riesgo de infección, intermedio o bajo riesgo de progresión a enfermedad, antecedente de BCG o se sospecha que el paciente no volverá para la lectura del Mantoux. En menores de 5 años recomienda el uso de Mantoux, pero si se considera necesario, pueden realizarse los IGRAs, incluso en menores de 2 años¹⁵.

Por lo tanto, el debate sigue abierto, no hay un test perfecto y existen discrepancias entre distintos países y autores. Es necesario conocer las características de ambos tests y utilizarlos de forma individualizada para reconocer aquellos pacientes con contacto tuberculoso y alto riesgo de progresión a enfermedad y a aquellos otros en los que un falso positivo de una prueba pueda ocasionar un tratamiento innecesario.

COMPARACIÓN ENTRE TST E IGRAS

	TST	IGRA
Antígenos incluidos	Múltiples	2
Reacción cruzada	Si	Rara
Sensibilidad	55-83%	52-94%
Especificidad	70-92 %	90-100%
Coste	Bajo	Elevado
Distinción entre Infección/Enfermedad	No	No

Tabla 1. Comparación entre TST e IGRAs

BIBLIOGRAFÍA

1. Gonzalez-Martin J, Garcia-Garcia JM, Anibarro L, et al. [Consensus document on the diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28:297 e1-20.
2. Arias Guillen M. Advances in the diagnosis of tuberculosis infection. *Arch Bronconeumol* 2011;47:521-30.
3. Moreno-Perez D, Andres Martin A, Altet Gomez N, et al. [Diagnosis of tuberculosis in pediatrics. Consensus document of the Spanish Society of Pediatric Infectology (SEIP) and the Spanish Society of Pediatric Pneumology (SENP)]. *An Pediatr (Barc)* 2010;73:143 e1- 14.
4. Thomas TA. Tuberculosis in Children. *Thorac Surg Clin*. 2019 Feb;29(1):109-121.doi: 10.1016/j.thorsurg.2018.09.009. Review. PubMed PMID: 30454917.
5. Domínguez J, Latorre I, Santin M. Diagnosis and therapeutic approach of latent tuberculosis infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018 May;36(5):302-311. doi: 10.1016/j.eimc.2017.11.014. Epub 2017 Dec 31. English, Spanish. PubMed PMID: 29295754.
6. Bastian I, Coulter C; National Tuberculosis Advisory Committee (NTAC). Position statement on interferon- γ release assays for the detection of latent tuberculosis infection. *Commun Dis Intell Q Rep*. 2017 Dec 1;41(4):E322-E336. Review. PubMed PMID: 29864386.
7. Santin M, García-García JM, Rigau D, Altet N, Anibarro L, Casas I, Díez N, García-Gasalla M, Martínez-Lacasa X, Penas A, Pérez-Escolano E, Sánchez F, Domínguez J; Grupo de expertos del Grupo de Estudio de Micobacterias (GEIM) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la Sociedad Española de Enfermedades Respiratorias y Cirugía torácica (SEPAR). Executive Summary of the Guidelines for the Use of interferon-gamma Release Assays in the Diagnosis of Tuberculosis Infection. *Arch Bronconeumol*. 2016 Sep;52(9):477-81. doi: 10.1016/j.arbres.2016.02.020. Epub 2016 Jul 15. English, Spanish. PubMed PMID: 27424071

8. Gaensbauer J, Broadhurst R. Recent Innovations in Diagnosis and Treatment of Pediatric Tuberculosis. *Curr Infect Dis Rep.* 2019 Feb 15;21(1):4. doi:10.1007/s11908-019-0662-0. Review. PubMed PMID: 30767077.
9. Hesseling AC, Mandalakas AM. Interferon-gamma release assays for childhood tuberculosis: what does the future hold? *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15:1423-4.
10. Lewinsohn DA, Gennaro ML, Scholvinck L, Lewinsohn DM. Tuberculosis immunology in children: diagnostic and therapeutic challenges and opportunities. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:658-74.
11. Wilson CB, Westall J, Johnston L, Lewis DB, Dower SK, Alpert AR. Decreased production of interferon-gamma by human neonatal cells. Intrinsic and regulatory deficiencies. *J Clin Invest* 1986;77:860-7.
12. Garazzino S. Performance of interferon-gamma Release Assay for the Diagnosis of Active or Latent Tuberculosis in Children in the First Two Years of Age: A Multicenter Study of the Italian Society of Pediatric Infectious Diseases. *Pediatr Infect Dis J* 2014;DOI: 10.1097/INF.0000000000000353 .
13. WHO. Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: policy statement; 2011.
14. WHO. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. 2015
15. Lewinsohn D M, Leonard M K, LoBue P A, Cohn D L, Daley C L, Desmond E, et a. I Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children *Clin Infect Dis.* (2017) 64 (2): 111-115 doi:10.1093/cid/ciw7785.-