



Héctor Daniel Rodríguez Vega:
hector_drovega@live.com

Flashes pediátricos AEPap en patología infecciosa

Estudio de contactos TBC: Mantoux e IGRAS

H. D. Rodríguez Vega

Hospital de Manises. Valencia. España

La tuberculosis es la infección producida por *Mycobacterium tuberculosis*. Se transmite exclusivamente persona a persona y para el contagio se requiere un contacto estrecho y prolongado con un paciente capaz de eliminar bacilos tuberculosos por vía respiratoria. Los niños que presentan mayor riesgo de contagio son los que conviven con adultos socialmente desfavorecidos, inmigrantes o con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Es importante tener en cuenta que la mayoría de niños afectados de tuberculosis no suelen ser bacilíferos. El diagnóstico de la tuberculosis en edad pediátrica es por tanto un indicador de la presencia de un adulto que ha actuado como caso índice. En comparación con el adulto, en los niños es más probable la evolución a enfermedad tuberculosa tras la primoinfección, riesgo que aumenta cuanto menor es la edad del niño¹.

La tuberculosis es considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una emergencia global de salud. En 2013, se estima que alrededor de nueve millones de personas contrajeron esta enfermedad, de las cuales 550 000 fueron niños VIH negativos. Durante este mismo período se produjeron 80 000 muertes por tuberculosis en edad pediátrica². En España, la incidencia global estimada es de 25 casos de tuberculosis por 100 000

habitantes, 5 casos/100 000 niños de 5-14 años y 13 casos/100 000 niños de 0-4 años¹.

La presentación clínica de la tuberculosis es muy variada. La forma más frecuente es la tuberculosis pulmonar. De entre las formas extrapulmonares, la tuberculosis ganglionar es la más frecuente; se presenta sobre todo en el escolar y el adolescente y debe diferenciarse de las adenopatías por otras micobacterias, más típicas del niño pequeño y el preescolar. Mención especial merece la meningitis tuberculosa, forma más grave de tuberculosis, y que con frecuencia causa secuelas neurológicas irreversibles^{1,3}.

El diagnóstico de la tuberculosis en los niños constituye en la mayoría de ocasiones un reto para el pediatra. Los escenarios más frecuentes son el paciente con un cuadro clínico compatible con enfermedad tuberculosa, en ocasiones con un antecedente epidemiológico compatible y, por otro lado, el estudio de contactos realizado a los convivientes de un caso de tuberculosis confirmado o sospechoso. Además de una historia clínica rigurosa, una exploración física detallada y el apoyo que ofrecen las pruebas de imagen y analíticas, el diagnóstico de la tuberculosis se basa en pruebas que detectan la respuesta inmune del paciente frente a *Mycobacterium tuberculosis*, y en el aislamiento de dicho microorganismo en muestras clínicas.

Cómo citar este artículo: Rodríguez Vega HD. Estudio de contactos TBC: Mantoux e IGRAS. Rev Pediatr Aten Primaria Supl. 2015;(24):39-41.

La prueba de Mantoux consiste en la inyección intradérmica, en la cara volar del antebrazo, de dos UI de derivado proteico purificado (PPD), un extracto antigénico obtenido del filtrado de cultivos de bacilos tuberculosos. Su interpretación se basa en la medición de la induración producida en el punto de inyección a las 48 y 72 horas. Sus principales limitaciones son la posible positividad de esta prueba en pacientes vacunados con bacilo de Calmette y Guérin (BCG) o en contacto con micobacterias no tuberculosas, y el hecho de que deben transcurrir unas 8-12 semanas tras el contagio para que se produzca un resultado positivo^{3,4}.

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 positivo⁵:

- Induración \geq 5 mm:
 - Niños en contacto con el caso índice o sospechoso de TB.
 - Niños sospechosos de enfermedad tuberculosa (ET) clínica o radiológica.
 - Niños en situaciones de inmunosupresión o infección VIH.
 - Niños con conversión de la prueba de la tuberculina previamente negativa.
- Induración \geq 10 mm:
- Cualquier otro caso, incluido el niño inmigrante, viajero, en el cribado de niños sanos, independientemente del antecedente de vacunación con BCG.

Los Interferon-Gamma Release Assays (IGRAS) son test que detectan la producción de interferón gamma (IFN γ) por Linfocitos T sensibilizados frente a *Mycobacterium tuberculosis*. La principal diferencia entre Mantoux 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 *Mycobacterium tuberculosis*: 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 *Mycobacterium tuberculosis* y se encuentran también en algunas

micobacterias no tuberculosas (*M. szulgai*, *M. farvenscens*, *M. marinum* y *M. kansasii*). Una ventaja adicional de los IGRAS es su menor periodo ventana, alrededor de 2 semanas. Actualmente hay dos tipos de IGRAS disponibles; el QuantiFERON-TB-Gold In Tube y el T-SPOT.TB^{3,4}.

Existen diversas guías de práctica clínica que intentan protocolizar el uso de Mantoux e IGRAS. Son posibles tres aproximaciones diagnósticas: uso de una prueba única, IGRAS o Mantoux; uso simultáneo de IGRAS y Mantoux; o uso secuencial de Mantoux e IGRAS^{3,4}.

Para el diagnóstico microbiológico, dadas las dificultades para expectorar habituales en los niños, las muestras habitualmente empleadas son el jugo gástrico, obtenido en ayunas con sonda nasogástrica en tres días consecutivos, y el esputo inducido, que consiste en obtener un aspirado nasofaríngeo tras realizar una nebulización de salbutamol y a continuación de suero salino hipertónico. Las muestras obtenidas pueden ser observadas directamente al microscopio (baciloscopia) utilizando tinción de Ziehl-Neelsen o de auramina. Además debe realizarse siempre un cultivo de la muestra; pueden utilizarse medios sólidos o líquidos, con distintas características de sensibilidad y tiempo hasta la positividad. De forma complementaria puede intentarse la detección de material genético de *Mycobacterium tuberculosis* mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que presenta un alta especificidad y una sensibilidad algo superior al cultivo^{1,6}.

Con los datos clínicos, test diagnósticos y pruebas de imagen realizados, debemos clasificar a los pacientes en 3 posibles categorías^{3,6}:

- *Exposición sin infección*: incluye a todos aquellos niños en contacto reciente y prolongado con un adulto enfermo de tuberculosis, y que permanecen asintomáticos, con Mantoux negativo y radiografía de tórax normal. Estos pacientes deben recibir profilaxis con isoniacida*

* Si existe sospecha o certeza de tuberculosis multirresistente deben seguirse protocolos específicos.

durante dos meses debiendo repetirse entonces el Mantoux. Si el paciente permanece asintomático, con radiografía de tórax normal y Mantoux negativo se suspenderá la profilaxis; si se dan las condiciones anteriores pero el Mantoux es positivo diagnosticaremos infección tuberculosa latente.

- *Infección tuberculosa latente*: incluye a niños con Mantoux positivo, asintomáticos y con radiografía de tórax normal. Estos pacientes deben recibir isoniacida* durante nueve meses.
- *Enfermedad tuberculosa*: niños con un cuadro clínico compatible, y exploraciones complementarias que apoyen el diagnóstico. El Mantoux suele ser positivo, aunque en formas diseminadas o iniciales puede ser negativo. La obtención de cultivos o PCR positiva (diagnóstico de certeza) es infrecuente en niños, por lo que la mayoría de diagnósticos son de sospecha¹. En este caso debe iniciarse cuádruple terapia con isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol durante dos meses, seguidos de isoniacida y rifampicina durante cuatro meses más (7-9 en casos de tuberculosis miliar y meningitis tuberculosa)*.

Es fundamental asegurar un adecuado cumplimiento terapéutico, incluso de forma directamente observada si fuera preciso, y especialmente en casos de tuberculosis multirresistente, en un intento de disminuir la aparición de nuevas cepas resistentes.

Dada la importancia clínica y epidemiológica de la infección tuberculosa, es fundamental que los pediatras estemos preparados para afrontar con seguridad el manejo de la tuberculosis en niños, conociendo las pautas habituales, las alternativas y arbitrando mecanismos para asegurar el correcto cumplimiento, la curación y el seguimiento a largo plazo¹.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

ABREVIATURAS

BCG: bacilo de Calmette y Guérin • **CFP-10**: Cultured Filtered Protein-10 • **ESAT-6**: Early Secreted Antigenic Target-6 • **IFN γ** : interferón gamma • **IGRAS**: interferon-gamma release assays • **OMS**: Organización Mundial de la Salud • **PCR**: reacción en cadena de la polimerasa • **PPD**: derivado proteico purificado; **VIH**: virus de la inmunodeficiencia humana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mellado Peña MJ, Méndez Echevarría A, García de Miguel MJ. Tuberculosis. Infectología Pediátrica Básica. Manual SEIP; 2012. p. 293-301.
2. Global tuberculosis report 2014. En: World Health Organization [en línea] [consultado el 29/05/2015]. Disponible en www.who.int/tb/publications/global_report/gtbr14_main_text.pdf
3. Grande Tejada AM, Ruiz-Aragón J, Rodríguez Vega HD, Alfayate Miguélez S, Rivero Calle I. Abordaje de la tuberculosis en la edad pediátrica. Form Act Pediatr Aten Prim. 2014;7:176-86.
4. Rodríguez Vega HD, Alfayate Miguélez S. Diagnóstico de la tuberculosis en pediatría. Documento Grupo de Patología Infecciosa AEPap. En: AEPap [en línea] [consultado el 29/05/2015]. Disponible en <https://goo.gl/5kftnY>
5. Moreno-Pérez D, Andrés Martín A, Altet Gómez N, Baquero-Artigao F, Escribano Montaner A, Gómez-Pastrana Durán D, *et al.* Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP). An Pediatr (Barc). 2010;73:143.e1-143.14.
6. Grande Tejada AM. Espujo inducido versus lavado gástrico en el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar. Documento Grupo de Patología Infecciosa AEPap. En: AEPap [en línea] [consultado el 29/05/2015]. Disponible en http://www.aepap.org/sites/default/files/espujo_inducido_versus_lavado.pdf