

Actas de Reuniones Clínicas

Medwave. Año XI, No. 11, Noviembre 2011. Open Access, Creative Commons.

Tuberculosis: epidemiología y actualización en métodos diagnósticos

Expositora: Carolina Sánchez G.⁽¹⁾

Filiación:

⁽¹⁾Becada Pediatría, Hospital Clínico San Borja-Arriarán; Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

doi: 10.5867/medwave.2011.11.5223

Ficha del Artículo

Citación: Sánchez C. Tuberculosis y métodos diagnósticos. *Medwave* 2011 Nov;11(11). doi: 10.5867/medwave.2011.11.5223

Fecha de envío: 10/2/2011

Fecha de aceptación: 11/10/2011

Fecha de publicación: 1/11/2011

Origen: transcripción revisada reunión clínica

Tipo de revisión: con revisión editorial interna

Resumen

El presente trabajo ofrece una revisión de los antecedentes históricos, epidemiología y prevalencia, para después ahondar en la tuberculosis en niños. Se pasa revista a la situación de la tuberculosis en Chile, para después exponer mecanismos de transmisión y manifestaciones clínicas. Se revisa con más detención las nuevas pruebas diagnósticas de tuberculosis, comparando su rendimiento con el test de tuberculina que sigue siendo el patrón de oro.

Desarrollo

Antecedentes históricos

La tuberculosis es una enfermedad muy antigua. Se dice que el género *Mycobacterium* se originó unos 150 millones de años atrás y hay reportes de momias (Figura 1) en las que se han encontrado hallazgos sugerentes de lesiones vertebrales de Mal de Pot, hallazgo corroborado por scanner. En 1882, Robert Koch identificó el *Mycobacterium* en tuberculosis y demostró que era una enfermedad transmisible.

Actualmente, pese a ser una enfermedad muy antigua sigue siendo un reto para la salud pública debido a factores como la pobreza, la rápida urbanización de las ciudades, la resistencia a drogas que en el último tiempo ha adquirido el *Mycobacterium*, y por supuesto, la aparición del VIH.

Epidemiología

A nivel mundial se reporta que unas 9 millones de personas desarrollan la enfermedad activa por *Mycobacterium* al año, y un tercio de ellos tendría infección latente. Dos millones de ellos mueren a causa de esta tuberculosis activa pese a la existencia de tratamientos efectivos².

La prevalencia de tuberculosis activa en EEUU ha disminuido en el último tiempo desde 6,2 casos por 100.000 personas en 1998, a 4,2 casos por 100.000 personas en el año 2008. Ahora, la prevalencia de infección por *Mycobacterium* se estima que sería menor al 1%.

Puntos para recordar

- A nivel mundial: 9 millones de personas desarrollan enfermedad activa por *M. tuberculosis* al año, y un tercio tiene infección latente.
- 2 millones mueren cada año de TBC activa a pesar de tratamientos eficaces.
- Prevalencia TBC activa en EEUU ha disminuido de 6,2 casos /100.000 personas en 1998 a 4,2 casos /100.000 personas en 2008.
- La prevalencia de infección por *M. tuberculosis* se estima en $\leq 1\%$.

A nivel mundial los principales países afectados por tuberculosis siguen siendo África y Asia, y algunos países de América Latina aún tienen una prevalencia bastante importante (Figura 2).

Tuberculosis en niños

La tuberculosis pediátrica, sin embargo, ha sido relativamente descuidada por los programas de control, es

un mayor desafío diagnóstico, pero tiene baja prioridad en los programas³.

Se ha reportado un millón de casos casa año a nivel mundial, y es sabido que los niños tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave y muerte. La infección en niños actuaría como un indicador de efectividad de los programas de control, ya que los niños por ser no bacilíferos en efecto son infectados por adultos que tienen cavitaciones pulmonares. Los niños menores de un año principalmente presentan la forma diseminada o con meningitis tuberculosa, a diferencia de los niños ya más grandes.

Situación en Chile

A nivel país, el programa de tuberculosis está vigente desde el año 1973. En Chile la tasa reportada al año 2007 es de 13,7 casos por 100.000 habitantes al año, lo que es bastante bueno en relación a los países vecinos, y la meta para el año 2008 y 2010 se estimaba en 10 por 100.000 habitantes. En relación a la morbilidad por tuberculosis entre los años 1903 y el año 2002, vemos que el número de casos se ha reducido en el tiempo y al año 2002 se reportaron tasa de mortalidad por tuberculosis de 2 por 100.000 casos⁴.

La curva de morbilidad ha descendido desde los años 90 al año 2007. En 1990 la tasa era de 42 casos por 100.000 y al año 2007 se reportaban 13,7; esto nos ubica con esta tasa a nivel de un umbral de eliminación de la tuberculosis en nuestro país, y la expectativa es que entre el año 2008 y 2010 Chile estuviese dentro de las tasas de eliminación avanzada (Tabla I).

Generalidades

La tuberculosis se transmite por gotas de aerosol que son producidas por los adultos que tienen la enfermedad activa y que tienen cavidades pulmonares, siendo esta la principal causa de transmisión pero también pueden existir otras, como el contacto con lesiones en piel o a través del tracto genital.

Los niños pequeños rara vez desarrollan cavidades pulmonares, y contribuyen poco a la transmisión. Por eso que la tuberculosis pediátrica es un factor importante para ver qué tan activa está la enfermedad en el país. Un 40% de los niños menores de un año desarrollan enfermedad diseminada y no enfermedad cavitaria y ya después de los 8 a 10 años se ve enfermedad tipo adulto.

Se reporta una alta tasa de transmisión de la enfermedad en lugares como internados o colegios.

Puntos para recordar

- Se transmite por gotas de aerosol producidos por adultos con cavidades pulmonares.
- Niños pequeños rara vez desarrollan TBC cavitaria y contribuyen poco a transmisión. 40% de los niños <1 año con TBC desarrollan enfermedad diseminada.
- >8-10 años enfermedad tipo adulto.
- Alta transmisión en instituciones como internados y colegios.

Manifestaciones clínicas

La tuberculosis puede afectar cualquier órgano de nuestro cuerpo, pero las principales formas de presentación clínica están dadas por la enfermedad pulmonar cavitaria, meningitis o abscesos a nivel cerebral, por adenitis secundarias a tuberculosis, por lesiones vertebrales como el mal de Pot, y también abscesos a nivel muscular, sobre todo a nivel de los músculos paravertebrales (Figura 3).

Vacuna

La OMS recomienda inmunización en todos los neonatos con *Calmette-Guerin* (BCG), cepa atenuada del *Mycobacterium bovis*, en todos los países donde la tuberculosis es endémica. Esta vacuna proporciona protección contra la enfermedad diseminada de la tuberculosis, pero no protege contra el desarrollo posterior de la tuberculosis.

VIH y coinfección con tuberculosis

Estudios en África⁵ donde la alta incidencia de tuberculosis está asociada a VIH y existe una alta población de niños, los estudios de tuberculosis en niños informan una prevalencia de VIH de 11 a 64%, y la incidencia de tuberculosis en niños asciende hasta casi 1.600 por 100.000. La coinfección de tuberculosis en niños es variable, con cifras desde menos de un 5% en los países industrializados hasta más de un 50% en África, por lo que sigue siendo un grave problema de salud.

Diagnóstico

El diagnóstico de la tuberculosis se basa principalmente en factores epidemiológicos, hallazgos clínicos y radiográficos. Entre 30% y 40% de los niños con sospecha de tuberculosis pulmonar tienen cultivos positivos^{6,7,8}.

En relación al aspirado gástrico, que es el método que más se utiliza en niños dado que no espectoran, el rendimiento es menor a un 50%, y las baciloscopías positivas pueden variar entre un 28 y un 55%, por lo que no es un buen método.

También se han evaluado técnicas moleculares con PCR, método que tiene mayor sensibilidad y estuvo bastante en boga, pero los resultados de estudios en niños han sido variables, y su utilidad es bastante limitada por lo que no se recomienda actualmente en forma rutinaria.

Puntos para recordar

- Diagnóstico se basa en factores epidemiológicos, hallazgos clínicos y radiográficos.
- 30% a 40% de niños con sospecha clínica TBC pulmonar tienen cultivos positivos.
- Aspirado gástrico en niños el rendimiento <50% y BK (Ziehl-Neelsen) positivas 28-55%.
- PCR mayor sensibilidad que cultivos pero resultados variables y utilidad limitada en niños.

Test de tuberculina

El test de tuberculina es la prueba diagnóstica que hace más de cien años sigue siendo el patrón de oro para el diagnóstico de infección por *Mycobacterium tuberculosis*. Mide la inmunidad celular mediante respuesta de hipersensibilidad a un derivado proteico purificado, utiliza 5 unidades de PPD, se administra vía intradérmica en el antebrazo, y la reacción en personas infectadas se produce entre 48 a 72 horas después de la administración, efectuándose lectura o medición a las 72 hrs. El diámetro de la induración -no del eritema- se mide en milímetros. La sensibilidad y especificidad de esta prueba se estima en más o menos un 95%, por lo que es una buena prueba para el diagnóstico de tuberculosis, y por eso sigue siendo por más de cien años la prueba más utilizada⁸.

Puntos para recordar

- Test de tuberculina: >100 años prueba estándar de diagnóstico para infección por *M. tuberculosis*.
- Mide inmunidad celular mediante respuesta de hipersensibilidad a derivado proteico purificado (PPD).
- Utiliza 5 unidades de PPD vía intradérmica.
- Reacción en personas infectadas en 48 a 72 horas inyección. Medición a 72 hrs.
- Diámetro de induración (no eritema) se mide en milímetros.
- Sensibilidad y especificidad de la prueba se estima en 95%.

Las indicaciones para la prueba de tuberculina están establecidas y estas corresponden a:

1. Individuos con sospecha clínica de enfermedad tuberculosa.
2. Individuos con alto riesgo de progresión de infección a enfermedad tuberculosa, por alguna condición médica asociada.
3. Individuos con riesgo social: el personal de salud, personas inmigrantes procedentes de otros países donde hay alta infección por tuberculosis.
4. Individuos con lesiones no evolutivas en la radiografía que sean sugerentes de tuberculosis.
5. Estudios epidemiológicos

La prueba carece de alta especificidad en poblaciones que tienen alta vacunación de BCG -como sería el caso de nuestro país- y que tengan mayor exposición al

Mycobacterium no tuberculosis, siendo éstos causa de falsos positivos al test de tuberculina.

Hay mayores probabilidades de falsos negativos en personas inmunodeprimidas; en ancianos, o en edades extremas; uso de corticoides en algunas enfermedades crónicas. Un test negativo no excluye la infección por tuberculosis, ya que más de un 25% de las personas puede tener una tuberculosis activa y sin embargo tener un PPD negativo. La positividad del test depende de los factores de riesgo que tenga la persona.

Se considera positivo el test de tuberculina en los siguientes casos:

- Cuando es mayor a 5 mm en personas que tengan inmunodeficiencia, ya sea VIH u otra inmunodeficiencia, y que tengan alteraciones radiográficas que sean sugerentes de tuberculosis, así como personas que tengan un contacto directo con un caso de tuberculosis.
- Reacción cutánea mayores a 10 mm en niños menores de 4 años nacidos en zonas de alta prevalencia de tuberculosis, residentes de internados o correccionales por largo tiempo, pacientes portadores de condiciones médicas, como la diabetes, la silicosis, trabajadores de salud que trabajen directamente con enfermos de tuberculosis, y niños que tengan contacto directo con adultos que tengan la enfermedad activa y que además tengan factores de riesgo.
- Reacción superior a 5 mm en personas que no tengan ningún factor de riesgo asociado.

Nuevos métodos diagnósticos

IGRA (Interferón-Gamma Release Assays). Los IGRA son ensayos de liberación de interferón-gamma que se realizan en sangre total, miden capacidad de respuesta de los linfocitos y de producir interferón-gamma. Estos linfocitos son estimulados in vitro por antígenos específicos que se encuentran en el *Mycobacterium tuberculosis*. En el año 2001 el Quantiferón-TB fue el primer IGRA aprobado por FDA, y la CDC ha publicado directrices para la utilización de estos métodos en los años 2003, 2005 y recientemente en el año 2010.

Quantiferón. El Quantiferon es un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas, ELISA, para medir cantidad de interferón gamma. Evalúa la respuesta a la estimulación con PPD o péptidos sintéticos. Actualmente se utilizan el ESAT-6 y el CFP-10, que son proteínas específicas del *Mycobacterium tuberculosis* y que no se encuentran presente en el BCG ni en la mayoría de las micobacterias que son no tuberculosas. La técnica utiliza alícuotas de sangre entera fresca la que se incuba. Se forman dos mezclas de péptidos por separado, uno de ESAT-6 y uno de CFP-10. Posteriormente, se mide la cantidad de interferón que es liberado. Esto se calcula mediante la diferencia en la concentración en interferón en plasma de sangre con antígenos, menos el interferón en plasma de sangre con solución salina, que sería el control. La limitación es que requiere una muestra de

sangre fresca (no sirve sangre congelada) ya que deben estar presentes glóbulos blancos viables.

Quantiferón-TB Gold In-Tube (QFT-GIT). A partir del año 2007 estuvo disponible el *Quantiferón-TB Gold In-Tube* (QFT-GIT). Esta técnica consta de tubos especiales para recolectar las muestras que contienen antígenos. Se establecen controles positivos y controles negativos, además de los tubos con las muestras. Se recoge 1 ml de la muestra, se mezclan con los reactivos que están presentes ya en los tubos y se incuban durante 16 a 24 horas. Posteriormente se separa el plasma, y el interferón gamma se determina usando ELISA (Figura 4).

T-Spot. El último método es el T-SPOT, aprobado en el año 2008. Se incorporan células mononucleares de sangre periférica. En esta prueba no se utiliza la muestra entera, sino que primero se centrifuga y se separa las células mononucleares que se van a incubar con el material de control y con las mezclas de los péptidos. Con método inmunoenzimático se detectan las células que secretan interferón gamma y se miden los niveles de interferón gamma producidos en comparación con el control (Figura 5).

Evaluación de las pruebas

Estas pruebas son medidas de diferentes aspectos de la respuesta inmune y que utilizan diferentes antígenos y diferentes criterios de interpretación, por lo tanto no son pruebas cuyos resultados puedan ser intercambiables.

La evaluación de las pruebas muestra que Quantiferón y T-Spot serían más específicos que el test de tuberculina, porque los antígenos que son utilizados son específicos del *Mycobacterium tuberculosis*, y por lo tanto producen menos falsos positivos. La especificidad del Quantiferón In Tube es de cerca de 99% según algunos estudios versus el test de tuberculina, que es de 85%. La especificidad del T-Spot es de 88%.

De tal manera que en relación a especificidad y sensibilidad, estos nuevos métodos resultan mejores que los aportados por el *test* de tuberculina.

La correlación de las pruebas puede variar ampliamente, y esto afectado por distintos factores como pueden ser:

1. Criterios de interpretación.
2. Prevalencia de infección, en la zona donde se aplica el *test*; y confirmación microbiológica, o sea, que exista o no confirmación.
3. Si se trata de una exposición reciente, o una exposición remota al *Mycobacterium tuberculosis*.
4. La edad del paciente: a edades extremas se pueden alterar los resultados.
5. La raza.
6. La presencia de vacunación BCG.
7. El hecho de haber tenido TST recientes.
8. Enfermedades coexistentes, o por ejemplo, el uso de corticoides.
9. La presencia o infección de micobacterias no tuberculosas.

10. La inmunosupresión como el VIH.

QFT-TGI y T-Spot en predicción de tuberculosis activa

La importancia crítica de una prueba está definida por la capacidad de predecir el riesgo de tuberculosis activa posterior, y en el caso de personas que tienen un test de tuberculina positivo, el riesgo de tuberculosis activa se estima en 5 a 10%. Hay pocos datos sobre la capacidad de estos nuevos métodos para predecir el riesgo de tuberculosis activa. Se considera necesario realizar más estudios comparativos para obtener conclusiones más seguras en relación a los métodos.

En relación al Quantiferón Gold In-Tube y el T-Spot en niños, hay que tener más precaución porque los niños tienen una respuesta inmunitaria diferente a la de los adultos, y eso podría explicar las variaciones en los rendimientos que se han obtenido en estas pruebas, menor sensibilidad y menores cantidades de producción de interferón gamma, principalmente en los niños menores de 4 años, comparados con los niños entre 4 y 15 años.

Puntos para recordar

QFT-TGI y T Spot- en niños:

- Precaución cuando se utiliza IGRA en <5 años.
- Respuesta inmunitaria a infección por *M. tuberculosis* es diferente.
- Podría explicar variaciones en rendimiento IGRA, ->

Limitaciones:

1. Estudios de rendimiento escaso, y menos cuando desglosados por edad.
2. Frecuencia de resultados indeterminados IGRA varían entre estudios (0-17%) y entre diferentes IGRA a atribuibles a baja respuesta, razones no claras.
3. Dificultad en recolección de sangre y necesidad de volumen relativamente grande.

Como utilizar estos métodos

Estos métodos se pueden utilizar en lugar de, pero no además de, un *test* de tuberculina, en todas las indicaciones recomendadas por el CDC para aplicar el *test* de tuberculina, o sea, en todos los casos en que se recomienda el *test* de tuberculina puede ser utilizado este método.

Los IGRA son recomendables para personas que tienen baja probabilidad de volver a hacerse el *test* de tuberculina, ya que tienen que pasar 48-72 horas y el paciente tiene que volver para poder hacer la medición. Si la prueba es reactiva, muchas veces es necesario repetir la prueba una semana después. Se prefiere para personas que han recibido, por ejemplo, vacuna contra tuberculosis, ya que mejoraría los resultados y eliminaría los falsos positivos que pudieran estar asociados al *test* de tuberculina por la administración de la vacuna.

Ambos métodos pueden ser utilizados sin preferencia en contactos, o en personas con sospecha de tuberculosis activa.

Y, ninguno de estos métodos puede distinguir una infección latente de una tuberculosis activa. Se debe considerar todos los factores de riesgo y el estudio radiográfico con el estudio epidemiológico asociado.

Pacientes con síntomas, signos o evidencia radiográfica, o con mayor riesgo de progresión a tuberculosis activa, pueden ser candidatos para IGRA o *test* de tuberculina. Por otra parte, si ambos *test* son negativos, no es suficiente para descartar infección y los exámenes radiográficos, ya que no se puede descartar una tuberculosis hasta que no se demuestre lo contrario.

Conclusiones

Mejorar la sensibilidad y la especificidad de la detección de la tuberculosis va a ayudar a avanzar hacia la erradicación, permitir el diagnóstico en personas de alto riesgo, llevar a cabo profilaxis y tratamiento de tuberculosis en enfermedad activa y no en casos que no lo necesitan, evitar profilaxis innecesarias, reducir la morbilidad y mortalidad en países donde todavía la tuberculosis es endémica; y quizás en unos años más el *test* de tuberculina sea solo un recuerdo y solamente se use Quantiferón.

Puntos para recordar

- Existen avances prometedores en desarrollo de nuevas herramientas para diagnosticar tuberculosis.
- Ninguna de las pruebas sustituye a microscopía o cultivo.
- Mejoran sensibilidad y especificidad, ayudan a erradicación, diagnóstico en personas de alto riesgo, profilaxis y tratamiento en enfermedad activa.
- Reducirá morbilidad y mortalidad en países endémicos.
- Quizás en unos años el *test* tuberculina sea sólo un recuerdo.

Referencias

1. Marais BJ. Tuberculosis in children. *Pediatr Pulmonol*. 2008 Apr;43(4):322-9. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. CDC .Recommendations and Reports 2010; 59 :RR-5. 1-28. ↑ | [Link](#) |
3. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2008 Aug;8(8):498-510. ↑ | [CrossRef](#) |
4. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis 2005. ↑ | [Link](#) |
5. Adetifa IM, Ota MO, Jeffries DJ, Hammond A, Lugos MD, Donkor S, Patrick O, Adegbola RA, Hill PC. Commercial interferon gamma release assays compared to the tuberculin skin test for diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection in childhood contacts in the Gambia. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 May;29(5):439-43. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Gomez-Pastrana D, Torronteras R, Caro P, Anguita ML, Barrio AM, Andrés A, Navarro J. Diagnosis of tuberculosis in children using a polymerase chain reaction. *Pediatr Pulmonol*. 1999 Nov;28(5):344-51. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. Bartalesi F, Vicidomini S, Goletti D, Fiorelli C, Fiori G, Melchiorre D, Tortoli E, Mantella A, Benucci M, Girardi E, Cerinic MM, Bartoloni A. QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases. *Eur Respir J*. 2009 Mar;33(3):586-93. Epub 2008 Dec 1. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. Lighter J, Rigaud M. Diagnosing childhood tuberculosis: traditional and innovative modalities. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2009 Mar;39(3):61-88. ↑ | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

Tablas y figuras

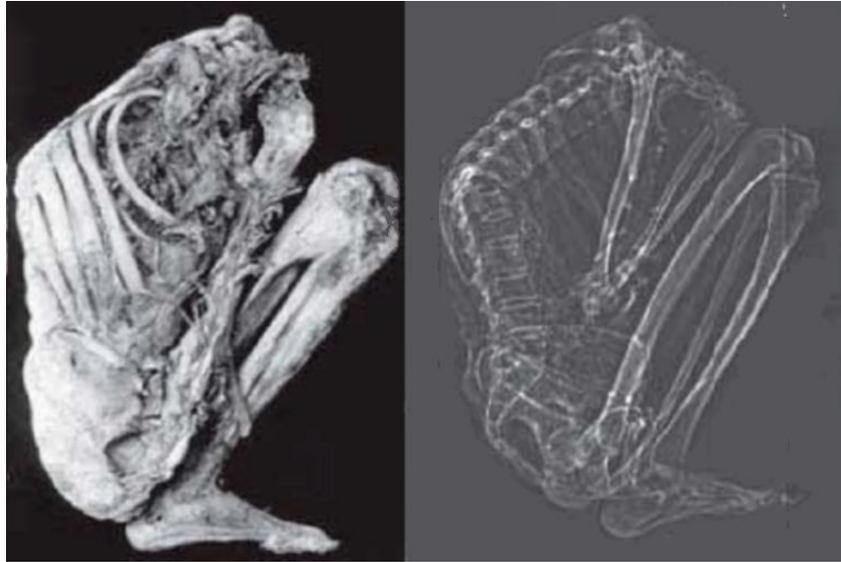


Figura 1. Imagen de momia con lesión vertebral evidente en el estudio imagenológico.

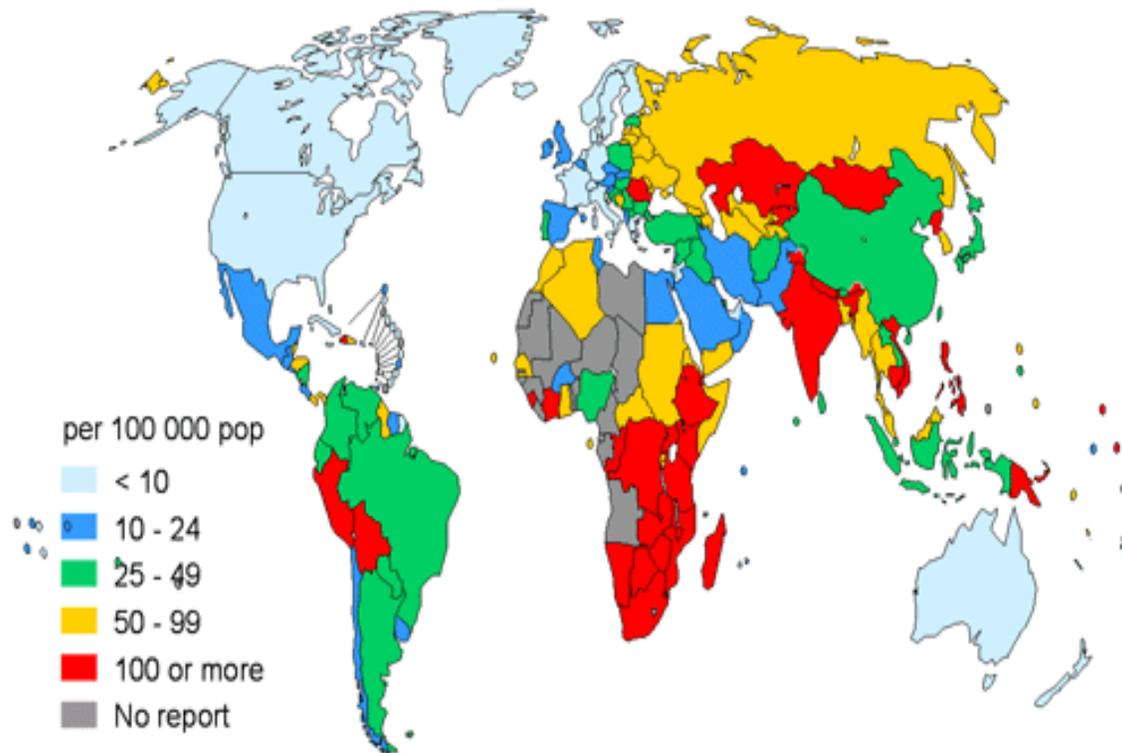


Figura 2. Prevalencia de TBC en el mundo por 100.000 habitantes.

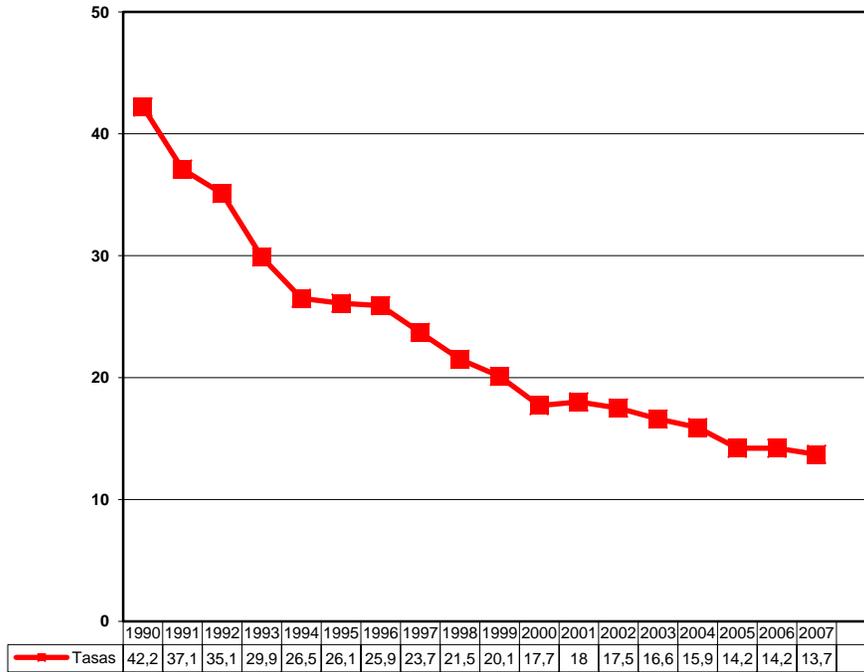


Tabla I. Disminución progresiva de la tasa de tuberculosis en Chile.

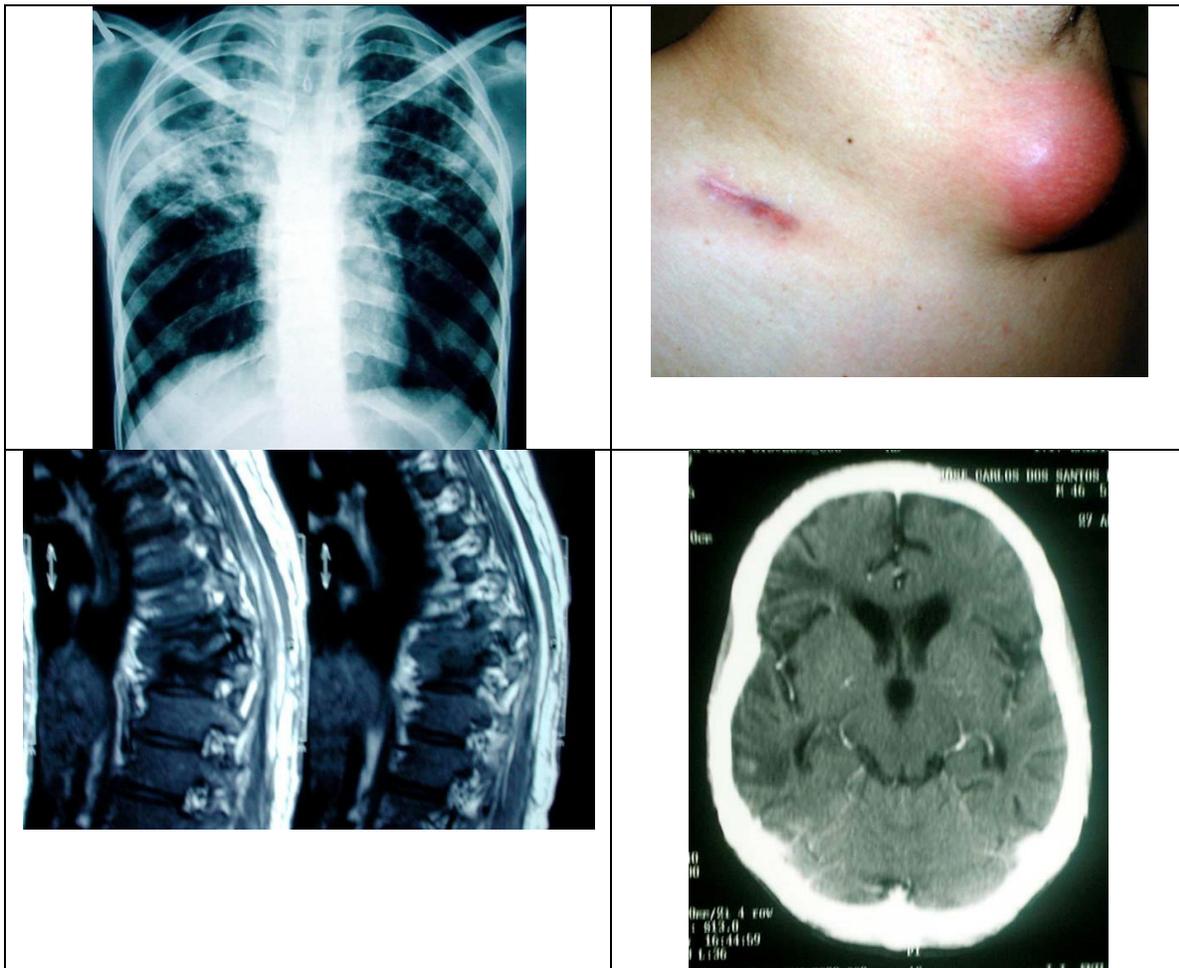


Figura 3. Ejemplos de imágenes de manifestaciones clínicas.

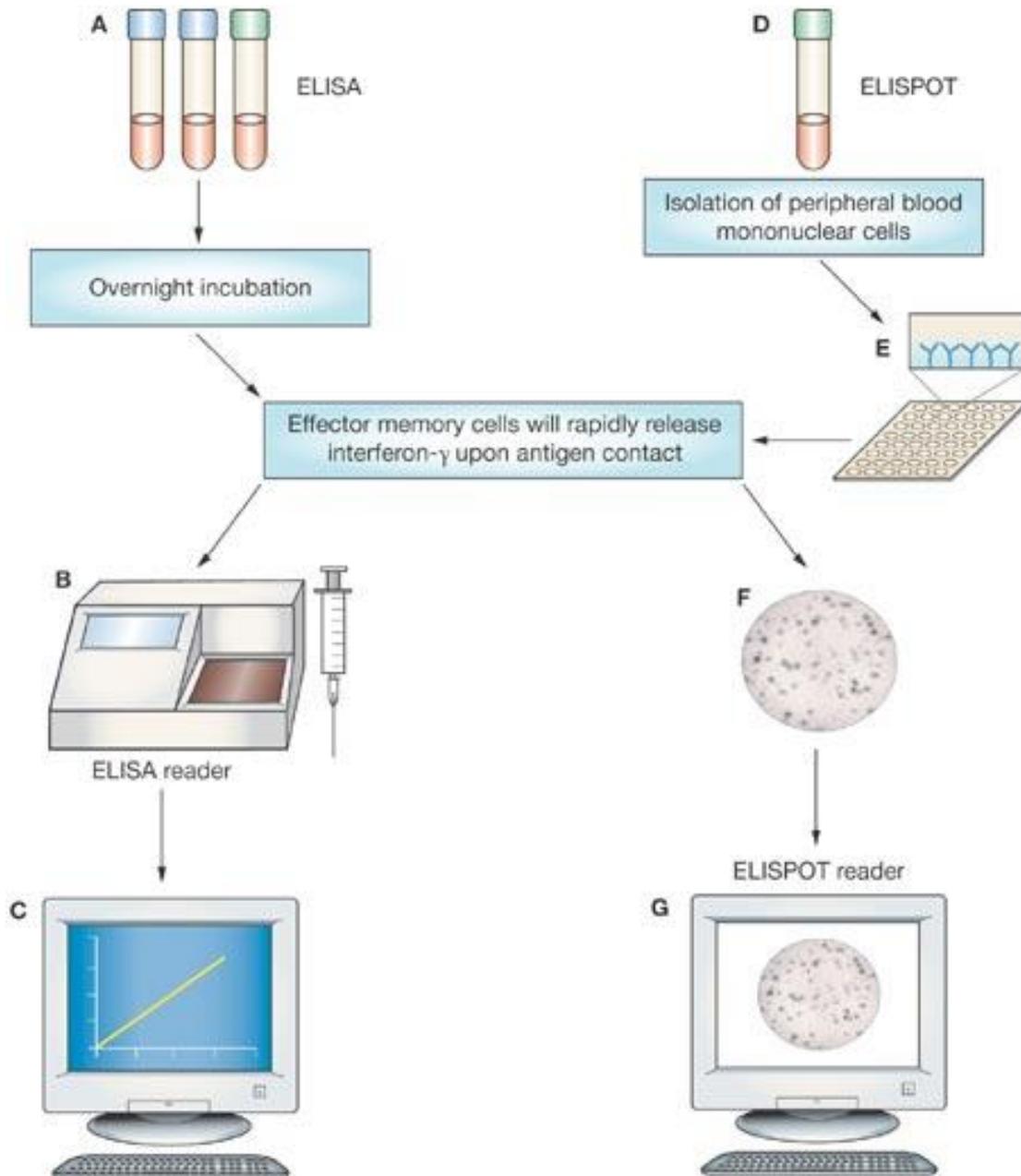


Figura 4. Esquema de QuantIFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT). Se mezcla la sangre con antígenos, se incuba 16 a 24 horas, se espera la generación de interferón gamma y se realiza el ELISA con lectura de niveles de interferón.

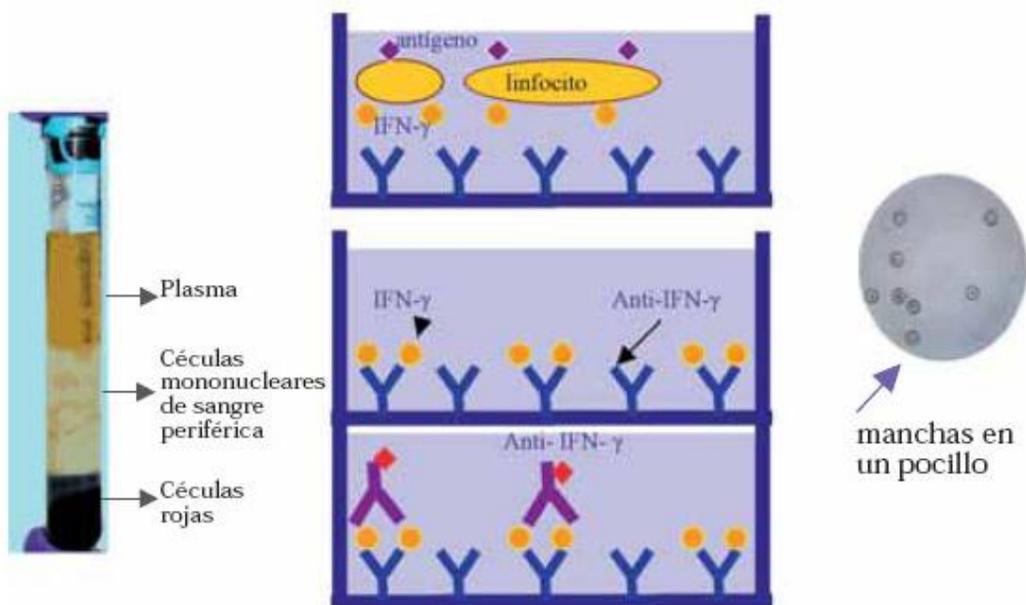


Figura 5. Esquema de funcionamiento del T-Spot.



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.