

**Correspondencia**

Gimena Hernández  
Av. Montes de Oca 40, Buenos Aires  
011 15 59952569  
Email: gimenahernandez@hotmail.com

Recibido: 30/06/2010

Aceptado: 29/09/2010

Se solicitó y obtuvo la aprobación de los Comités de Docencia e Investigación (07/06/2007) y Bioética (07/06/2007) de la institución.

# Diferencias en manifestaciones clínicas y gravedad en niños con tuberculosis menores y mayores de 1 año

**Autores:** Dra. Florencia Golinelli\*, Dra. Gimena Hernández\*, Dra. Marcela Otamendi\*, Dra. Paula Pedernera Bradichansky\*, Dra. Norma E. González\*\*

\*Médicos Residentes, Docencia e Investigación, Hospital de General de Niños

"Pedro de Elizalde"

\*\*Servicio de Neumotisiología, Hospital de General de Niños "Pedro de Elizalde". Av. Montes de Oca 40, Buenos Aires, Argentina

## Resumen

**Introducción:** Debido a la inmadurez del sistema inmune en los primeros años de vida, la edad sería uno de los factores más importantes que determinaría progreso de infección tuberculosa a enfermedad en individuos inmunocompetentes. Evaluamos si pacientes con tuberculosis menores de un año tienen mayor riesgo de presentar manifestaciones clínicas extrapulmonares y mayor gravedad que los mayores de un año.

**Población y métodos:** Estudio de casos y controles incluyendo niños con tuberculosis menores (n=30) y mayores (n=60) de 1 año de edad. Se analizaron manifestaciones clínicas (pulmonar/extrapulmonar) y gravedad (moderada/grave).

**Resultados:** De acuerdo a la metodología utilizada y al análisis estadístico aplicado, no se encontraron diferencias significativas entre menores y mayores de un año en relación a proporción de manifestaciones extrapulmonares (23,3% vs. 8,3% p=0,09; OR=3,35 IC95=0,81-14,65), ni a la de formas graves (23,3% vs. 8,3%; p=0,09; OR=3,35 IC95=0,81-14,65). Al excluir pacientes con comorbilidades (n=11) el análisis de la proporción de formas extrapulmonares entre los menores y mayores de 1 año fue el siguiente: 25,9% vs. 7,7% p=0,03; OR=4,2 IC95=0,93-21,6. Los datos comparativos analizando la gravedad fueron: 25,9% vs. 7,7%; p=0,03; OR=4,2 IC95=0,93-21,6.

**Conclusión:** No encontramos diferencias significativas en manifestaciones clínicas ni gravedad de tuberculosis entre menores y mayores de un año. Es posible que este hecho se halle influenciado por un tamaño muestral insuficiente, particularmente en pacientes sin comorbilidades.

**Palabras clave** > Tuberculosis, Mycobacterium tuberculosis, Niños

## Abstract

**Differences in clinical manifestations and severity in patients with tuberculosis in children under one year and older**

**Introduction:** Because of immature cell-mediated immunity in young children, age could be one of the most important factors determining progression of tuberculosis from infection to disease.

We evaluated whether children with tuberculosis below one year of age had a greater risk for extrapulmonary or severe tuberculosis than older children.

**Population and methods:** Case-control study including children with tuberculosis below one year of age (n=30) and older children (n=60). We analyzed clinical manifestations (pulmonary/extrapulmonary) and severity (moderate/severe).

**Results:** There were no significant differences in the proportions of extrapulmonary manifestations (23.3% vs. 8.3%; p=0.09; OR=3.35; IC95=0.81-14.65), and the proportions of severe cases (23.3% vs. 8.3%; p=0.09; OR=3.35; IC95=0.81-14.65), between

children with tuberculosis younger and older of one year. After controlling for comorbidities (n=11), the proportions of extrapulmonary manifestations between the two age groups were: 25.9% vs. 7.7% (p=0.03; OR=4.2; IC95%=0.93-21.6), and the proportions of severe cases were: 25.9% vs. 7.7% (p=0.03; OR=4.2; IC95%=0.93-21.6).

**Conclusion:** There were no significant differences in prevalence of extrapulmonary manifestations or severe cases between children with tuberculosis younger and older of one year. These findings could be influenced by a limited sample size, especially regarding patients without comorbidities.

**Key words** > Tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*, Children

## Introducción

La tuberculosis (TBC) es una enfermedad infectocontagiosa granulomatosa crónica, prevenible y curable, que se desarrolla en un contexto de riesgo ambiental, social, sanitario e individual<sup>1</sup>. Se estima que un tercio de la población mundial está infectada con *Mycobacterium tuberculosis*. Cada año aproximadamente 9 millones de personas desarrollan esta enfermedad (11% menores de 15 años) y mueren 2 millones de enfermos<sup>2</sup>. En Argentina hay alrededor de 10.000 casos nuevos de enfermos de TBC por año, de los cuales 50% son bacilíferos<sup>3</sup>.

A pesar de que esta enfermedad es una importante causa de morbi-mortalidad en pediatría, la tuberculosis en los niños no ha recibido la suficiente prioridad en salud pública a nivel mundial en los últimos años<sup>4</sup>.

La población pediátrica con tuberculosis suele ser subestimada debido a que el diagnóstico de TBC en niños es dificultoso, fundamentalmente por su forma de presentación paucibacilar con baja tasa de rescate microbiológico. En menores de cinco años la limitación es aún mayor, ya que el diagnóstico microbiológico depende del lavado gástrico, que alcanza menos de 20% de positividad en examen directo y 50% en cultivo<sup>5</sup>.

La historia natural de la TBC sugiere que, en niños inmunocompetentes, la edad sería el factor más importante para determinar la progresión de primoinfección a enfermedad. La proporción de primoinfectados que desarrollan enfermedad es 50% en menores de 1 año, 5-20% entre 1 y 5 años, y 10% en adolescentes<sup>6</sup>. Además, los menores de 2 años desarrollan con mayor frecuencia TBC diseminada (meníngea y miliar). Este comportamiento se explicaría por inmadurez en la inmunidad celular de este grupo etario, donde el sistema inmune

no sería eficiente para contener la infección a nivel pulmonar y linfático<sup>7</sup>.

A pesar de haber trascurrido más de un siglo del descubrimiento del *Mycobacterium tuberculosis* y lo razonable del concepto de mayor gravedad en los niños, es poca la información sobre su comportamiento específicamente en menores de un año.

En base a lo expuesto, se planteó como objetivo del presente trabajo evaluar si los pacientes con TBC menores de un año tienen mayor riesgo de presentar manifestaciones clínicas extrapulmonares y mayor gravedad que los mayores de esa edad.

## Población, material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, de casos y controles basado en revisión de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de TBC<sup>8</sup> (n=566), internados y seguidos ambulatoriamente, en el Servicio de Neumotisiología de un hospital pediátrico entre enero de 2000 y marzo de 2009. Se incluyeron todos los menores de 1 año (n=30) y 2 controles mayores de un año y menores de 16 por cada caso (n=60).

Dados los diferentes enfoques que se puede dar al problema, se decidió basar el análisis en la forma clínica y la gravedad de los pacientes. De tal manera, se consideró variable de predicción al grupo etario (<1 año o ≥1 año), y variables de resultado a manifestación clínica (pulmonar o extrapulmonar) y gravedad (moderada o grave). La manifestación clínica pulmonar incluyó: complejo primario, neumonía, derrame pleural, atelectasia, adenopatías mediastinales e imagen cavitaria. Las manifestaciones clínicas extrapulmonares incluyeron todo compromiso de órganos diferentes del pulmón<sup>8</sup>. La gravedad se consideró como moderada al complejo primario puro, pleuresía tuberculosa unilateral, TBC ganglionar y cutánea; y grave a TBC miliar,

broncogena, cavitaria, fistulas o perforaciones, TBC osteoarticular, genitourinaria, intestinal, pericárdica, meníngea y pleural bilateral y a la presencia de comorbilidades<sup>8</sup>.

Las comorbilidades se definieron como cuadro clínico que implique inmunodepresión transitoria o permanente incluyendo VIH, diabetes, síndrome nefrótico, desnutrición grave, colagenopatías, enfermedades inmunológicas, enfermedades crónicas (enfermedad pulmonar crónica, cardiopatía, insuficiencia renal) y utilización de drogas inmunosupresoras o corticoides ( $> 2$  mg/kg/día de prednisona por más de tres semanas, o equivalencia)<sup>8</sup>.

**Consideraciones éticas:** se solicitó y obtuvo autorización de los Comités de Docencia e Investigación y Bioética del Hospital para la realización del estudio. Dado que se dio cumplimiento a lo establecido en la Ley de Protección de Datos Personales, no se solicitó consentimiento informado a los pacientes.

**Análisis estadístico:** Teniendo en cuenta que el riesgo de desarrollar enfermedad es 10 veces mayor en menores de 1 año (30% vs. 3%)<sup>9</sup>, considerando una relación casos/controles de 1:2, nivel de confianza del 95% y potencia de 80%, se estimó un tamaño muestral de 90 sujetos (30 casos y 60 controles). De tal manera, se consideraron todos los menores de 1 año ( $n=30$ ) y 2 controles por cada caso ( $n=60$ ), elegidos al azar entre los 536 sujetos mayores de 1 año, seleccionados en forma sistemática con arranque aleatorio. Las variables se describieron por medio de porcentajes (%) con sus intervalos de confianza (IC) del 95%. La asociación entre la variable de predicción (grupo etario) y las de resultado (manifestación clínica y gravedad) se evaluaron por medio de Chi cuadrado o test exacto de Fisher (según correspondiera), calculando los odds ratio (OR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

Posteriormente se repitió el análisis excluyendo pacientes con comorbilidades. Los datos se analizaron mediante el programa estadístico SPSS 12.1 (SPSS Inc, Chicago, EE.UU., 2003).

## Resultados

De acuerdo al protocolo, se incluyeron 90 pacientes; todos registraban antecedente de vacunación BCG (cicatriz o carné de vacunación).

Las formas pulmonares fueron más frecuentes que las extrapulmonares (87% vs. 13%) y las moderadas, que las graves (80% vs. 20%). Las categorías de las manifestaciones clínicas según grupo etario se muestran en la Tabla 1. Todos los casos de meningitis tuberculosa (3/90) y tuberculosis miliar (1/90) se presentaron en menores de 1 año.

A pesar de impresionar como más frecuentes las manifestaciones extrapulmonares en menores

**Tabla 1.** Categorías de manifestaciones clínicas según grupo etáreo

	Menores de 1 año (n=30)	Mayores de 1 año (n=60)
Pulmonar moderada	21 (70%)	50 (55,5%)
Pulmonar moderada y ganglionar	1 (3,3%)	1 (1,6%)
Pulmonar grave y ganglionar	2 (6,6%)	5 (8,3%)
Meníngea	1 (3,3%)	-
Miliar y meníngea	1 (3,3%)	-
Hepático	1 (3,3%)	-
Meníngea y pulmonar	1 (3,3%)	-

**Tabla 2.** Distribución de los pacientes con tuberculosis según tipo de manifestación, gravedad y presencia de comorbilidades.

		Edad		p	OR	IC95%
		< 1 año (n= 30)	≥ 1 año (n= 60)			
Manifestación	Extrapulmonar	7	5	0,09	3,35	0,81-14,65
	Pulmonar	23	55			
Gravedad	Grave	7	5	0,09	3,35	0,81-14,65
	Moderada	23	55			
Comorbilidades	Sí	3	8	0,7	0,72	0,11-3,34
	No	27	52			

de un año, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos etarios. (23,3% vs. 8,3%  $p=0,09$ ; OR=3,35 IC95=0,81-14,65). Tampoco se encontraron diferencias en la proporción de formas graves entre menores y mayores de un año de edad (23,3% vs. 8,3%;  $p=0,09$ ; OR=3,35 IC95%=0,81-14,65) (Tabla 2).

Al repetir el análisis excluyendo pacientes con comorbilidades ( $n=11$ ), la diferencia entre ambos grupos etarios (menores y mayores de un año) en relación a formas formas extrapulmonares fue 25,9% vs. 7,7% ( $p=0,03$ ; OR=4,2 IC95%: 0,93-21,4), y al considerar gravedad fue 25,9% vs. 7,7% ( $p=0,03$ ; OR=4,20 IC95%: 0,93-21,4). Cabe aclarar que la distribución de los pacientes fue la misma a pesar de que estuvieron conformadas por pacientes diferentes.

## Discusión

Los menores de 1 año de edad, debido a la inmadurez de su sistema inmune, presentarían mayor riesgo de formas graves de tuberculosis<sup>7, 10</sup>. En la población estudiada, 23,3% de los menores de 1 año desarrolló TBC extrapulmonar a diferencia de 8,3% hallado en mayores de 1 año. Esto es comparable con los datos referidos por Marais y col.<sup>9</sup> en Sudáfrica, especialmente si se considera que ese es un país de alta endemicidad para TBC<sup>11</sup>. Además, en nuestro trabajo encontramos 25% de TBC meníngea dentro de las manifestaciones extrapulmonares, superior a lo reportado por Maltezos (15,5%), con la diferencia que en nuestro estudio todos los casos fueron en menores de un año<sup>10</sup>. En nuestra serie sólo encontramos un caso de TBC miliar (menor de un año de edad) a diferencia de la incidencia reportada por Hussey (8,3%), aunque esta cifra corresponde a Sudáfrica con las consideraciones antes mencionadas sobre alta endemicidad<sup>12</sup>.

Además, es de destacar que en nuestro estudio todas las formas extrapulmonares en mayores de un año correspondieron a formas ganglionares, que no revisten la gravedad de las meníngeas o miliares.

Si bien la Organización Mundial de la Salud señala al grupo menor de 4 años como el más vulnerable, un dato relevante en nuestro trabajo fue que no se encontró ningún niño menor de 4 años y mayor de 1 con TBC grave.

Considerando que los mayores de un año deberían tener menor riesgo de desarrollar formas extrapulmonares debido a la madurez de su sistema inmune, es razonable pensar que el desarrollo de las mismas en estos pacientes podría relacionarse con la presencia de las llamadas comorbilidades. Sin embargo, en nuestro estudio, al controlar por la presencia de comorbilidades, no pudimos verificar esta asociación. Es posible que el tamaño muestral elegido haya tenido influencia, ya que los valores obtenidos se acercan mucho a la significación estadística. Es interesante resaltar que la principal comorbilidad asociada a TBC es el VIH según lo que se describe en artículos internacionales<sup>13, 14</sup>, mientras que en nuestro estudio no existió ningún caso de VIH y la mayoría era incluido en este grupo por el uso de corticoides.

De verificarse nuestra hipótesis al emplear una muestra mayor, se comprobaría que las formas extrapulmonares graves son más frecuentes en menores de un año. Esto adquiere particular importancia ya que habitualmente en epidemiología de la TBC se suele agrupar a los pacientes en un estrato por debajo de 5 años de edad, sin considerar la posibilidad que la carga principal de riesgo se encuentre por debajo del año de vida<sup>2</sup>.

Además de la relacionada con el tamaño muestral, nuestro estudio presenta otra potencial limitación: podrían haberse omitido algunos casos graves que fueran admitidos directamente en internación y fallecieron antes de ser asignados a seguimiento ambulatorio. Sin embargo, debe aceptarse que esta posibilidad es muy poco frecuente.

Dado que la tuberculosis es aún importante causa de morbilidad en la infancia, es primordial continuar realizando estudios que lleven a un mayor conocimiento del comportamiento de la enfermedad en este grupo.

No se encontraron diferencias significativas en las manifestaciones clínicas ni la gravedad de TBC entre menores y mayores de un año. Es muy posible que este hecho se halle fuertemente influenciado por un tamaño muestral insuficiente, particularmente al considerar pacientes sin comorbilidades.

## Bibliografía

1. Sociedad Argentina de Pediatría, Comités Nacionales de Neumología e Infectología. Criterio de diagnóstico y tratamiento de la TBC infantil. Arch Argent Pediatr 2002; 100:159-77.

2. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Chapter 1: Introduction and diagnosis of tuberculosis in children. Geneva. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_HTM\\_TB\\_2006.371\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_HTM_TB_2006.371_eng.pdf). Visitado el 24 de febrero de 2010.
3. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "E. Coni". Informe de Tuberculosis en la Argentina. 1980-2005. Programa Tuberculosis, Documento técnico. Agosto de 2006. Disponible en: [http://www.connmed.com.ar/instituciones/lalac.org.ar/revista/vol67/actualizacion\\_tuberculosis.pdf](http://www.connmed.com.ar/instituciones/lalac.org.ar/revista/vol67/actualizacion_tuberculosis.pdf).
4. Starke J. New concepts in childhood tuberculosis. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19: 306-13.
5. Nelson L, Wells C. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2004; 8: 636-47.
6. Marais B. Childhood tuberculosis – risk assessment and diagnosis. *SAMJ* 2007; 97: 978-82.
7. Smith S, Jacobs R. Immunobiology of childhood tuberculosis: A window on the ontogeny of cellular immunity. *J Pediatr* 1997; 131: 16-26.
8. Zerbini E, Darnaud R. Programa Nacional de control de la Tuberculosis: Normas Técnicas 2008. Tuberculosis Infantil: Diagnóstico. 3° ed. Santa Fe, Argentina. 2008: 93-7.
9. Marais B, Gie R. Childhood Pulmonary Tuberculosis. Old wisdom and new challenges. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1078-90.
10. Maltezou H, Spyridis P. Extrapulmonary tuberculosis in children. *Arch Dis Child* 2000; 83: 342-346.
11. Marais B, Gie R. The spectrum of disease in children treated for tuberculosis in a highly endemic area. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 732-8.
12. Hussey G, Chisholm T, Kibel M. Miliary tuberculosis in children: a review of 94 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 832-6.
13. Cotton M, Schaaf H, Hesselning A, Madhi S. HIV and childhood tuberculosis: the way forward. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 675-82.
14. Swaminathan S, Narendran G. HIV and tuberculosis in India. *J. Biosci* 2008; 33: 527-37