



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS
FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARIA DE DOCENCIA – JEFATURA DE POSGRADO

HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS DE TUBERCULOSIS EN EL
HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE (REVISIÓN DE 9 AÑOS)

T E S I N A

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA MÉDICA

P R E S E N T A

DRA. CLAUDIA ALIX HERNÁNDEZ CASTELLANOS

DIRECTORAS DE TESINA:

DRA. MARÍA ELÍSA GARCÍA GAITÁN

DRA. NEYDI OSNAYA ROMERO

MORELOS, MÉXICO A FEBRERO DE 2020



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS
FACULTAD DE MEDICINA

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS DE TUBERCULOSIS EN EL
HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE (REVISIÓN DE 9 AÑOS)

P R E S E N T A

DRA. CLAUDIA ALIX HERNÁNDEZ CASTELLANOS

SINODALES

Miembros de jurado de examen:

Dra. María Elisa García Gaitán.

Dra. Neydi Osnaya Romero.

Dr. Eduardo Arias de la Garza.

Dr. Jesús Santa Olalla Tapia.

Dr. Fernando Esquivel Guadarrama.

Dra. Vera Lucia Petricevich

Dr. José Santos Ángeles Chimal

Directora de Facultad de Medicina

Coordinador de posgrado

Agradecimientos.

Gracias a Dios por ser el pilar más fuerte en mi vida, por darme la vida, darme las ganas, el conocimiento y el deseo de vivir para servir a los demás y ahora gracias por permitirme cumplir el sueño de toda mi vida, el de ser Pediatra.

Gracias a mi mamá por apoyar mis sueños desde que soy una niña, por siempre escucharme, por alentarme, por esas noches en las que me ayudabas a estudiar aun cuando yo no podía más. A mi papá por siempre ayudarme, por enseñarme como ser disciplinada y a siempre seguir y conseguir lo que me propongo. A mi hermanita Nancy por que eres mi mejor amiga, mi compañera y mi mejor aliada, gracias por apoyarme a siempre continuar persiguiendo mis sueños. Sin ustedes no hubiera sido posible el cumplir este sueño.

A mi familia, los cuales siempre han estado a mi lado apoyándome, alentando y festejando junto a mi cada uno de mis logros.

Gracias a mis amigos por siempre estar al pendiente de cada paso que doy, de cada meta cumplida, por conservar la amistad a pesar de la distancia.

Gracias a mis maestros y profesores, por tener la confianza de compartir sus conocimientos, por ser dedicados, por ser uno de los pilares más grandes en mi formación como médico, por enseñarme a ser ordenada, a ser cauta, a pensar tranquilamente, a manejar el estrés en los momentos que lo requieren.

A mi hospital el “Hospital del niño Morelense” y a todos mis pacientes por permitirme desenvolverme, por que gracias a ellos pude aprender día con día el arte de la pediatría, por no dejarme rendir, aunque el panorama fuera sombrío, por que siempre tuve una palabra de aliento, de apoyo y de fortaleza para seguir adelante.

“El día de hoy no se volverá a repetir. Vive intensamente cada instante, lo que no significa alocadamente; sino mimando cada situación, escuchando a cada compañero, intentando realizar cada sueño positivo, buscando el éxito del otro; y examinándote de la asignatura fundamental: el amor. Para que un día no lamente haber malgastado egoístamente tu capacidad de amar y dar vida.” John Keating

Índice

1. Marco teórico	
a. Introducción.....	5
b. Epidemiología.....	6
c. Agente causal.....	8
d. Fisiopatología	9
e. Clasificación	
• Extrapulmonar	11
• Pulmonar.....	21
f. Diagnóstico.....	23
g. Tratamiento.....	30
h. Resistencias antimicrobianas	33
i. Seguimiento y desenlace	35
j. Vacunación	37
k. Nuevas terapias.....	39
l. Antecedentes.....	39
2. Justificación	40
3. Planteamiento del problema	41
4. Pregunta de investigación.....	42
5. Objetivos.....	42
6. Materiales y métodos.....	43
7. Análisis estadístico	43
8. Consideraciones éticas.....	44
9. Variables.....	44
10. Tamaño de la muestra.....	52
11. Resultados.....	52
12. Análisis	67
13. Conclusiones.....	74
14. Bibliografía.....	76

1. Marco teórico

• Introducción

La tuberculosis es una de las enfermedades más conocidas y estudiadas en el mundo. En 1882 el médico y microbiólogo alemán Robert Koch reportó en sus investigaciones el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, el cual posteriormente se conocería como bacilo de Koch, este bacilo se consideró el agente causal de la tuberculosis, una enfermedad potencialmente curable, por estas investigaciones recibió el premio Nobel de fisiología médica en 1905; y se consideró junto con Louis Pasteur el padre de la microbiología moderna. ¹

En 1940 con el descubrimiento y desarrollo de diferentes líneas de tratamiento de la tuberculosis, se inició un descenso de casi el 10% anual en diversos países, no así en los países subdesarrollados. Sin embargo, en 1993 la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió una alerta sanitaria declarando la tuberculosis como una emergencia de salud a nivel mundial.

En el 2014 surgió una iniciativa llamada “Estrategia de erradicación de la tuberculosis de la OMS” en la cual se estipularon ciertas metas por cumplir en los próximos años. Las que incluyeron una reducción en el 90% del número absoluto de muertes por tuberculosis y reducción en el 80% de la incidencia de tuberculosis²

En el 2015 tomando en cuenta las iniciativas de erradicación de la tuberculosis a nivel mundial, se creó una estrategia de atención a nivel nacional con la consideración de varios escenarios de acuerdo la prevalencia en las diferentes entidades.

El escenario de mayor importancia es aquel que se implementó en los estados con más de 20 casos por 100,000 habitantes en donde se reforzó el compromiso político, se consolidó la red de laboratorios, se incrementó la detección oportuna, se planeó la adherencia terapéutica al 100%, así como la detección del 100% de las resistencias a fármacos. ⁷

Actualmente la tuberculosis es la novena causa de mortalidad a nivel mundial y la primera por enfermedades infecciosas según el reporte del 2017. En la población pediátrica la tuberculosis es una de las causas de mortalidad en todos los grupos desde el primer año de edad, con un pico a los 8 años y 15 años.³ En 2011 se realizó un estudio en el Hospital Infantil de México en conjunto con la dirección de información epidemiológica de la secretaria de salud en dónde se analizó la mortalidad por tuberculosis en menores de 15 años, en dicho estudio se revela que la tasa de mortalidad del año 2000 al 2009 es de 0.14 por cien mil niños menores de 15 años, distribuidos de la siguiente manera: 11.6% para menores de un año, 28.6% para niños de 1 a 4 años, 21.7 % para niños de 5 a 9 años y 38% para niños de 10 a 15 años.⁵⁸

- **Epidemiología.**

Es una de las enfermedades infecciosas más frecuentes, se estima que 1 de cada 3 individuos mundialmente está infectado por este agente. Las personas infectadas con el bacilo tuberculoso tienen un riesgo de enfermar de tuberculosis a lo largo de la vida de un 5-15%.⁴

A nivel mundial en el año 2017 se estima que 9 a 11 millones de personas adquirieron tuberculosis en el año 2017, de los cuales un millón de casos fueron en pacientes pediátricos.²

La Organización Panamericana de la salud reporta en el 2018 aproximadamente 273,574 casos de tuberculosis en todas sus formas; el 11% asociado a VIH y el 3% con resistencia antimicrobiana.⁶

Es la principal causa de morbimortalidad por un agente infeccioso único, incluso está por arriba del virus de la inmunodeficiencia humana.^{4,5} La morbilidad en el año 2016 de tuberculosis pulmonar en México fue reportada en 13.8 casos por 100,000 habitantes.⁹ Mientras que la morbilidad por tuberculosis meníngea, fue de 0.3 casos

por 100,000 habitantes en el 2015, para ese mismo año en el estado de Morelos se reportó 0.1 casos por cada 100,000 habitantes⁹

La morbilidad para el año 2016 de tuberculosis pulmonar en México fue reportada en 13.8 casos por cada 100,000 habitantes, para otras formas se reporta de 3.2 casos por cada 100,000 habitantes y para el estado de Morelos fue de 3 casos de tuberculosis pulmonar por cada 100,000 habitantes.⁹

Según los reportes nacionales de casos nuevos de tuberculosis en la población general, solo en el 2017 se reportaron 3,927 casos de tuberculosis pulmonar y 820 casos de tuberculosis para cualquiera de sus otras formas de presentación.

De acuerdo a la OMS en el reporte global del año 2018, reporta a la tuberculosis dentro de las 10 primeras causas de muerte a nivel mundial, la mortalidad anual a nivel mundial es de 1.3 millones de personas por año en pacientes libres de enfermedad por VIH y 300,000 muertes en pacientes portadores de VIH.² En México se reportó una tasa de mortalidad para el 2015 de 1.7 casos por cada 100,000 habitantes y para el estado de Morelos de 0.7 casos por cada 100,000 habitantes para el mismo año.⁷

A nivel nacional, en la población general la enfermedad más frecuente es la presentación pulmonar, solo en el año 2018 se diagnosticaron 16,918 casos nuevos de tuberculosis, en Morelos se reportaron 115 casos nuevos, según el boletín de vigilancia epidemiológica para la semana 1 del 2019. Está situado en el lugar 23 de las 32 entidades federativas¹¹

En México aproximadamente el 10% de los casos de tuberculosis son en pacientes de 0 a 19 años.¹⁰

En México, el 31% de los pacientes pediátricos con diagnóstico de tuberculosis se ha asociado el diagnóstico con otra patología, siendo más frecuente la asociación con la desnutrición y VIH; por lo menos del 40 al 60% de los pacientes con VIH y factores de riesgo para tuberculosis desarrollarán una tuberculosis activa y el 11% de estos morirán como resultado de la coinfección y sus complicaciones.¹⁰

Los pacientes con coinfección con VIH tienen un rol importante en el desarrollo de la tuberculosis. La causa principal es la reducción en el recuento de linfocitos CD4 los cuales son los primeros en responder durante la respuesta inmune celular que es la que participa para controlar la enfermedad del agente causal. Estos pacientes tienen de 20 a 40 veces más riesgo de adquirir la enfermedad primaria y de 50 a 110 veces más riesgo de progresar de una enfermedad latente a una activa.⁴

- **Agente causal**

El género *Mycobacterium* pertenece a la familia de *Mycobacteriaceae*, la cual en sus orígenes solo tenía en su dominio a dos especies: *M. leprae* y *M. tuberculosis*.

Se catalogan dentro del grupo de las bacterias ácido-alcohol resistentes (BAAR), debido a la pared con abundantes lípidos que le proporciona una barrera adicional que limita la incorporación de fármacos. Los bacilos son capaces de sobrevivir durante semanas o meses en la superficie de los objetos, son sensibles a la luz UV y al calor.¹¹

Hoy en día se han descrito más de 120 especies de micobacterias diferentes.

El complejo *Mycobacterium tuberculosis* incluye a un grupo de micobacterias que son similares en el 95% de su DNA, son: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis BCG* (la cual es una variante utilizada especialmente para la vacunación); *M. africanum* (endémica de África tropical), *M. microti* (causa de tuberculosis en especies animales), *M. canettii* (poco frecuente).¹²

El 10 al 30% de las micobacterias aisladas en laboratorio se trata de *Mycobacterium non tuberculosis*. Las infecciones por micobacterias atípicas han tenido un incremento

en su frecuencia posterior al inicio de la epidemia VIH/SIDA. Estas micobacterias pueden producir cuadros similares a la tuberculosis clásica pulmonar o incluso no tener significado clínico. Cuando se encuentran repetidamente en cuadros sugestivos de tuberculosis podrían tener relevancia clínica. En la mayoría de los pacientes con comorbilidad infecciosa con VIH y específicamente a aquellos con recuentos de linfocitos CD4 menores a 50 mm^3 puede dar lugar a un cuadro diseminado que puede afectar a cualquier órgano.^{11,12}

- **Fisiopatología**

La forma de contagio es habitualmente por vía aérea a partir de lesiones pulmonares en pacientes bacilíferos, que al toser generan gotas de flügge, que llevan en su interior bacilos de tuberculosis que miden de 1 a 5 micras los cuales tienen la capacidad de llegar a los alveolos pulmonares causando la primoinfección.¹⁴

Además de la inhalación, el contagio puede realizarse por vía oral, transplacentaria y rara vez mucocutánea. Posterior a la vía de contagio los bacilos de tuberculosis son fagocitados por macrófagos dentro de los alveolos pulmonares, estos bacilos permanecen intracelulares con una replicación aproximadamente cada 25 horas, durante este tiempo y gracias a los mecanismos de evasión de las micobacterias permanecen intactas dentro de los fagocitos.

Si la enfermedad se manifiesta o queda latente depende de la carga bacilar y de la capacidad del hospedero de responder a los agentes.¹⁵

En los adultos y adolescentes las micobacterias que llegan a los alveolos pulmonares son fagocitadas por los macrófagos locales, posteriormente se induce una respuesta inflamatoria local, que lleva a reclutar células mononucleares de vasos vecinos, estas células son las que inician la construcción en bloque del granuloma. Inicialmente el granuloma es una masa amorfa de macrófagos, monocitos y neutrófilos, los macrófagos se diferencian en células especializadas, principalmente células gigantes multinucleadas, células espumosas y macrófagos epiteliales.

Con el desarrollo de la respuesta inmune adquirida y el arribo de linfocitos, el granuloma adquiere una estructura más organizada. Los macrófagos del centro principalmente espumosos son los que producen el caseum central, y estos a su vez son rodeados por linfocitos que posteriormente llevan a fibrosis. En caso de que el granuloma crezca, drene su contenido y se cavite, es decir que la respuesta inflamatoria no sea capaz de contenerlo, las micobacterias quedan libres en las vías respiratorias inferiores, incluido el espacio alveolar, originando que este paciente sea contagioso.¹⁶

En los pacientes inmunocompetentes la respuesta inmunológica principal es la celular, la cual es inducida posterior a la fagocitosis de los bacilos por células dendríticas y macrófagos, los cuales son presentados a los linfocitos T (CD4+ y CD8+). Posteriormente las células presentadoras de antígenos por medio de la IL-12 forman una clona de linfocitos CD4+ (Th1) los cuales producen citocinas (IL-2), factor de necrosis tumoral beta e interferón gamma. Este último actúa como un activador de macrófagos, los cuáles si son capaces de fagocitar y digerir a los bacilos que lo infectan.¹⁷ En caso de que los bacilos logren evadir esta destrucción, quedan vivos por años dentro de los macrófagos lo cual se traduce en una tuberculosis latente.¹⁷

En la mayoría de las veces los bacilos que llegan a nivel alveolar son fagocitados por los macrófagos y posteriormente destruidos. Solo el 10% de las personas que tuvieron la primoinfección desarrollaran posteriormente la enfermedad a corto plazo y un 5% restante mantendrá la infección de manera latente con la posibilidad de reactivación.¹⁸

La primoinfección por tuberculosis es la etapa en la que el individuo tiene el primer contacto por el bacilo de tuberculosis y se divide en tres fases:

1. Fase prealérgica o de inducción a la respuesta inmunológica: se presentan síntomas inespecíficos como la falla de medro, diaforesis, fiebre de larga duración, tos de predominio matutino o nocturno. Esta fase corresponde al

periodo de incubación que abarca desde de 2 hasta 12 semanas. Las pruebas diagnósticas incluidos el PPD no son reactivos.

2. Fase alérgica o expresión de la respuesta inmunológica: tiene una duración de 6 a 24 meses, el cuadro es más específico, en el tipo pulmonar se caracteriza por linfangitis, neumonitis y linfadenitis (complejo de Ranke). EL PPD puede ser positiva en 50 a 70% de los casos y la baciloscopia puede ser negativa hasta en el 90%. EL cultivo es positivo del 5 al 30%.
3. Curación: el 90% de los pacientes que tienen una primoinfección llegan a formar el nódulo de Ghon que es una cicatrización de las lesiones anteriormente descritas. Tiene una duración de 12 a 24 meses. El 10% restante evolución a una enfermedad pulmonar o diseminada.¹⁴

En la tuberculosis primaria sin tratamiento, aproximadamente del 15 al 20% de los niños infectados en el primer año de vida desarrollaran meningitis por tuberculosis o tuberculosis miliar en 2 años. El 7% será tuberculosis ósea.

Para todos los niños mayores de un año y menores de 5 años, el riesgo de desarrollar tuberculosis meníngea o miliar en dos años es del 4% y tuberculosis ósea del 1-2%. Después de los 5 años, el riesgo de diseminación hematológica va disminuyendo paulatinamente hasta los 10 años.¹⁵

De acuerdo con el sitio de afección por *Mycobacterium*, pueden ser infecciones extrapulmonar o pulmonar.

- **Clasificación extrapulmonar**

- **Tuberculosis Meníngea:**

Es la manifestación más severa de la tuberculosis a nivel pediátrico teniendo un 50% desenlace fatal. La mayoría de la población afectada con este tipo de presentación de tuberculosis se encuentra entre los 2 y los 4 años.¹⁹

La patogénesis es similar a los otros tipos de tuberculosis con una primoinfección por inhalación de bacilos, los cuales quedan latentes en ganglios linfáticos, causando una diseminación hematológica que permite su depósito cerca de los ventrículos o en el espacio subaracnoideo, lo que conlleva a la formación de granulomas. Estos granulomas de manera frecuente son observados en estudios de autopsias en pacientes con diagnóstico de tuberculosis.²⁰

La tuberculosis se disemina al cerebro mediante tubérculos que se localizan en la región subependimaria y en la superficie de la corteza cerebral, cuando estos tubérculos se rompen, hay liberación de los bacilos y los antígenos originan una irritación meníngea, y la producción de exudado y fibrosis pueden llevar a una hidrocefalia obstructiva.^{15,17.}

Los mecanismos inmunológicos tienen un papel importante sobre todo en pacientes no vacunados con BCG ya que tienen un gran número de linfocitos CD4, linfocitos T y macrófagos no activados, los cuales no han estado en contacto con el bacilo, lo que permite que se instale y se desarrolle la infección; además de que las citocinas proinflamatorias tienen un papel importante en el daño a SNC.

17

La infección por tuberculosis en el SNC se puede presentar como una meningitis subaguda, crónica o presentar síntomas de masa ocupativa por los tuberculomas. Se puede presentar de manera aislada, asociada a tuberculosis pulmonar o en formas diseminadas o también conocidas como tuberculosis miliar. Los síntomas son secundarios a una vasculitis e irritación local por la ruptura de los granulomas.¹⁷

Los tuberculomas nacen de pequeñas áreas necróticas, cerca de la sustancia blanca y gris, los cuales se rodean de edema e infiltración por neutrófilos, linfocitos, células gigantes e histiocitos; contiene un área central de caseum de hasta 8 cm de diámetro, la localización más frecuente en los pacientes pediátricos

es en cerebelo y en adultos en el lóbulo frontal. La sintomatología más frecuente es por efecto de masa ocupativa.¹⁵

Los principales signos y síntomas de la meningitis por tuberculosis descritos son fiebre (97%), vómito (73%), letargo (73%) apatía (50%), convulsiones (50%), anorexia (27%), irritabilidad (25%), cefalea (20%).¹⁷

La tuberculosis meníngea se clasifica en tres estadios clínicos: el primero con síntomas inespecíficos constitucionales, fiebre, irritabilidad y la cefalea es el principal síntoma. El segundo estadio es una parálisis de los nervios craneales, datos de encefalitis y evidencia de inflamación meníngea; mientras que en el estadio final los niños presentan alteraciones mentales profundas, tendencia al incremento en la presión intracraneal y vasculitis.^{14,15.}

La meningitis por tuberculosis tiene un periodo de pródromos el cual incluye malestar, fatiga, anorexia, vómito, cefalea y fiebre. Las presentaciones agudas son casi indistinguibles de otras presentaciones de meningitis bacteriana. Puede haber parálisis de algunos pares craneales (III, VI y VIII principalmente) cuando se comporta como lesión ocupativa o irritativa. Las convulsiones pueden presentarse en cualquier momento de la enfermedad.²⁰

La hidrocefalia de igual manera es frecuente en los pacientes pediátricos debido a que hay producción de exudado y fibrosis que resulta en bloqueo de las cisternas interpeduncular y agujeros de Luschka y Magendie lo que lleva a una hidrocefalia obstructiva, además de presentaciones oftalmológicas como invasión a la porción proximal del nervio óptico, neuritis retrobulbar o atrofia óptica.²⁰

El diagnóstico por laboratorio se realiza con un estudio de LCR, de manera frecuente se encuentra líquido turbio o xantocrómico, pleocitosis por linfocitos (50 a 100/mm³), incremento en las proteínas (1 a 5gr/L) y una disminución significativa en la glucosa (menor a 40mg/dL), además del estudio citológico y citoquímico se realiza el estudio microbiológico con una inspección con búsqueda

de los bacilos ácido alcohol resistentes con tinciones especiales principalmente Ziehl Neelsen, tinción auramina rodamina, además de cultivo microbiológico.^{15,21} Así como la realización de estudios de biología molecular como GeneXpert MTB/RIF que además de confirmar el diagnóstico nos reporta el patrón de resistencia a Rifampicina.

En el diagnóstico complementario de gabinete como la radiografía de tórax es positiva en 40 a 87% de los pacientes; en la tomografía axial computada (TAC), o resonancia magnética (RMN) se pueden identificar tuberculomas, hidrocefalia, infartos o incremento del grosor meníngeo a nivel basilar.²¹

El tratamiento farmacológico está homologado a nivel mundial, incluye la terapia múltiple con 4 antifímicos básicos; etambutol, rifampicina, isoniazida y la pirazinamida, los últimos dos tienen mayor penetración al SNC, el tratamiento tiene una duración de un año. Además del tratamiento antimicrobiano se agrega manejo con esteroides de manera conjunta lo que incrementa la supervivencia de los pacientes que presentan tuberculosis meníngea.^{15,20}

La mortalidad de la tuberculosis meníngea se reporta entre el 13 y 23% con un riesgo de secuelas severas en 30 a 40% de los pacientes.¹⁵

○ **Tuberculosis Miliar:**

La tuberculosis miliar es el 1% aproximadamente de todos los casos de tuberculosis activa a nivel mundial, el cuadro clínico es resultante de la diseminación masiva linfohematógena de los bacilos²² afectando principalmente pulmón, riñón, bazo, médula ósea y cerebro.¹⁵

Este tipo de tuberculosis se considera diseminada y es la más frecuente en pacientes inmunocomprometidos o de menor edad. El cuadro clínico incluye fiebre, síntomas constitucionales (astenia, adinamia, hiporexia y pérdida de peso principalmente), hepatomegalia y esplenomegalia. La afección al sistema nervioso central se da en el 20% de los niños que presentan tuberculosis diseminada.¹⁴

Se trata de una expresión de la tuberculosis primaria y habitualmente se desarrolla en los primeros 6 meses de iniciada la enfermedad. El inicio es subagudo y puede existir fiebre recurrente de alto grado.¹⁷

A nivel pulmonar puede existir necrosis secundaria a una ocupación alveolo capilar. La imagen típica en la radiografía es una infiltración heterogénea bilateral diseminada micronodular y macronodular (granos de mijo), derrame pleural, afección del lóbulo medio y apical.^{15,17.}

La exploración de fondo de ojo, es útil ya que puede detectar tubérculos coroidales, se debe de hacer diagnóstico diferencial con histiocitosis de células de Langerhans.¹⁵

Para el diagnóstico, la prueba de tuberculina cutánea puede ser poco útil, ya que existe la posibilidad que se reporte como anérgica por la diseminación de la enfermedad. Debido a lo anterior se recomienda el aspirado gástrico los cuales hasta el 50% de los cultivos son positivos.

El tratamiento debe ser más prolongado, a comparación de otros tipos de tuberculosis; 12 meses para lograr su remisión completa.¹⁴

En los casos con tratamiento oportuno, la temperatura suele normalizarse en las primeras dos semanas. Las lesiones que se observan radiológicamente mejoran en 10 semanas y desaparecen por completo a los 6 meses.¹⁷

Los pacientes que no reciben tratamiento tienen una mortalidad del 100%, esta se presenta a causa de meningitis tuberculosa en 4 a 12 semanas.^{17, 22}

○ **Tuberculosis Ósea:**

Representa del 1 al 5% de todos los casos de tuberculosis. afecta principalmente el esqueleto axial, fémur, tibia y peroné, los cuales tienen un mayor aporte sanguíneo. La diseminación es hematogena o linfática de un sitio primario a nivel pulmonar o por contigüidad con un ganglio linfático paravertebral.^{15,17,23}

Las lesiones se desarrollan en 3 meses, pero usualmente ocurren hasta 1 a 3 años después de la infección primaria.¹⁵

Es más frecuente en los pacientes de la segunda década de la vida, excepción del involucro del esqueleto axial o enfermedad de Pott el cual puede afectar pacientes menores, así como el involucro a huesos pequeños de manos y pies, manifestadas como dactilitis.^{14,15} El riesgo promedio de presentarla en niños menores de 5 años infectados es aproximada del 5%.¹⁵

La forma más común de tuberculosis osteoarticular es la vertebral en un 30% a 50%, afecta principalmente la zona dorsal y dorsolumbar, con destrucción de los cuerpos vertebrales (Mal de Pott) o afectar los arcos posteriores (enfermedad de Lannelongue).^{15,17}

Las lesiones óseas se pueden presentar hasta 10 años después de la primoinfección, las lesiones solitarias se observan con mayor frecuencia en los pacientes sanos y las lesiones múltiples en pacientes con algún inmunocompromiso previo.¹⁴

En un estudio realizado en Texas con pacientes diagnosticados con tuberculosis del año 2009 al 2015, se analizó el porcentaje y los factores de riesgo (del ambiente, el huésped y de el microorganismo) para la diseminación extrapulmonar, siendo la tuberculosis ósea el tercer lugar con el 12% precedido por infiltración linfática y a pleura. Los pacientes que más presentaron infiltración ósea fueron los mayores de 45 años.²⁴

El cuadro clínico incluye síntomas locales predominantemente y sistémicos (33%) como dolor local, limitación de los movimientos de la columna, alteraciones de la marcha, síndrome de compresión radicular o medular; dentro de las manifestaciones de la tuberculosis ósea locales se incluyen la espondilitis, artritis y osteomielitis.¹⁷ En los niños es más frecuente que se presente dolor y rigidez, pero la severidad de los síntomas depende de la posición y del número de vertebras involucradas. En los pacientes menores, que no localizan dolor, se puede presentar como dolor e irritabilidad a los movimientos como sentarse o al cambio de pañal.¹⁵

La patogenia de la espondilitis tuberculosa incluye dos tipos de lesiones vertebrales fundamentales, una difusa superficial y otra la cavernosa localizada. La forma difusa superficial abarca varios cuerpos vertebrales; existe un espacio virtual creado por una secreción purulenta hasta el tejido óseo erosionado y periostio. La forma cavernosa es localizada, comienza a nivel del cuerpo e invade el disco intervertebral; este disco es sustituido por tejido necrótico por lo que la vértebra colapsa condicionando la deformidad xifótica.¹⁷

El diagnóstico puede iniciar con la sospecha clínica, la radiografía se debe de realizar en cualquier niño con síntomas esqueléticos o articulares y los hallazgos más frecuentes son disminución del espacio del disco intervertebral, diferentes grados de destrucción vertebral y xifosis, en sospecha de dactilitis los hallazgos además de destrucción ósea incluyen esclerosis y lesión de tejidos blandos; la tomografía puede dar una imagen más nítida que la radiografía para visualizar la destrucción ósea, la resonancia magnética es el estudio de elección para visualizar específicamente los cuerpos vertebrales, los discos intervertebrales y los tejidos para espinales, demuestra las lesiones mucho tiempo antes que las radiografías simples. El 50% de los pacientes con tuberculosis ósea tiene una radiografía de tórax con lesiones del parénquima pulmonar. También si se cuenta con el recurso del gamagrama que es de utilidad principalmente para búsqueda de lesiones silentes en alguna otra localización.^{14,15,17}

Los cultivos de las lesiones son positivos en 75% de los pacientes además de la prueba GeneXpert MTB/RIF para evaluar la resistencia a rifampicina, siendo el estudio histopatológico un método de gran apoyo.¹⁴

El tratamiento incluye curetaje para debridar el tejido óseo necrótico y realizar cultivo, así como el empleo del tratamiento antifímico con el empleo de analgésicos, no se recomienda inmovilización.¹⁵

○ **Tuberculosis Linfática:**

La tuberculosis linfática constituye el 50% de la tuberculosis extrapulmonar, siendo causada por una diseminación hematógena de un sitio primario, principalmente pulmonar. Los pacientes rara vez presentan síntomas de enfermedad sistémica, la enfermedad se desarrolla aproximadamente en los 6 meses posteriores a la primoinfección, la prueba de PPD es reactiva con una induración mayor de 10mm 70% al 90% de los casos.^{15,17}

La linfadenitis por micobacterias no tuberculosis, generalmente afecta un solo ganglio, rara vez tienen compromiso pulmonar y el PPD es no reactivo.¹⁷

Los sitios de principal afección son la región cervical anterior, seguido del triángulo posterior del cuello, área submandibular y supraclavicular, y con menor frecuencia intra torácicos, intrabdominales o inguinales.^{15,17}

Los ganglios afectados miden en promedio de 2 a 4 cm, y se pueden acompañar con cambios cutáneos periféricos.

Los síntomas sistémicos se presentan solo en el 50% de los pacientes y el 33% tiene afección pulmonar evidente por radiografía.

Los nódulos que no se tratan tienden a caseificarse, e invadir zonas continuas y formar cadenas linfáticas comprometidas. La escisión quirúrgica no es curativa, aunque si necesaria para establecer el diagnóstico.¹⁴

La tuberculosis ganglionar se clasifica en tres grupos:

Primer grupo: el momento en que los ganglios han aumentado de tamaño, la piel no está comprometida y el ganglio se palpa firme y no adherido a planos profundos.

Segundo grupo: los ganglios están adheridos entre sí y la piel se ha fijado a ellos, con cambios en la coloración eritematosa-violácea, forman abscesos fríos fluctuantes, poco dolorosos a la palpación y pueden fistulizar (escrófula).

En el tercer grupo los ganglios permanecen aumentados de tamaño, son firmes e involucionan de manera espontánea o evolucionan hacia absceso. ¹⁷

Las biopsias de ganglio es el método diagnóstico de elección, es positiva a la tinción de Ziehl Neelsen del 25% al 30% y los cultivos son positivos en el 50%. ¹⁷

El tratamiento es con fármacos antifímicos por 9 meses con terapia cuádruple como se explicará más adelante, la cirugía como tratamiento no se ha demostrado que agregue algún beneficio o mejore el pronóstico, pero si es necesaria para la obtención de muestra necesaria en la realización de la reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR del inglés Polymerase Chain Reaction) y cultivos. ¹⁵

○ **Tuberculosis Cutánea:**

La tuberculosis cutánea se consideraba una enfermedad de salud pública durante el siglo XIX y XX, con el cambio en los hábitos higiénicos, las mejoras en las viviendas, el uso de la vacuna BCG y la introducción de un tratamiento efectivo favoreció una disminución significativa en el número de casos. ²⁵

La apariencia clínica de la tuberculosis cutánea es muy variada, incluyen pápulas inflamatorias, placas verrugosas, nódulos supurativos, úlceras crónicas y algunas otras lesiones.

La tuberculosis cutánea se puede clasificar de acuerdo a la carga bacteriana en las lesiones cutáneas:

1. Formas multibacilares: en donde el bacilo es fácilmente identificable en el tejido cutáneo o aislado en exudado. (Incluyendo chancro tuberculoso, escrofuloderma, tuberculosis periorificial, tuberculosis miliariforme aguda y abscesos metastásicos (tuberculosis gomosa).²⁵
2. Formas paucibacilares en donde es difícil aislar el microorganismo incluso a nivel histológico. Estas son menos frecuentes y solo incluye dos tipos: tuberculosa verrucosa cutis y lupus vulgaris.²⁵
3. Ides por tuberculosis, que no son lesiones con bacilos en su interior, pero son causadas por reacciones inmunológicas a los antígenos de Mycobacterium. Incluye tres variantes: tuberculide papulonecrótico, liquen escrofulosorum, y eritema indurado de Bazin.²⁶

En promedio todos los métodos diagnósticos para tuberculosis cutánea tienen una sensibilidad y especificidad menor en comparación de la tuberculosis pulmonar.

Los mecanismos diagnósticos incluyen la prueba cutánea a la tuberculina; la cual tiene una sensibilidad entre el 33% y el 96% y una especificidad de 62.5% con un punto de corte de 10 mm para tuberculosis cutánea. En la población no vacunada la sensibilidad es mayor, hasta el 97%. Algunas presentaciones clínicas como el chancro, periorificial y la miliariforme cursa con resultados negativos.

Los ensayos con interferón gamma en el estudio de tuberculosis cutánea, tiene una sensibilidad del 91.6% muy parecida a la que tiene la presentación pulmonar, tiene una especificidad del 75.8%.

La identificación en frotis con Ziehl Neelsen es la técnica más usada para el diagnóstico de tuberculosis; junto con el cultivo de micobacteria, que es el Gold estándar para detección de infección activa por tuberculosis.²⁷

- **Tuberculosis Pulmonar:**

La historia natural de la tuberculosis pulmonar inicia con la primoinfección tuberculosa, que condiciona un cuadro agudo o un estado de tuberculosis latente. El sistema inmunológico es el encargado de detener o dejar continuar la enfermedad.¹⁷

Los pacientes pediátricos casi siempre sufren contagio por un adulto, manifiestan una enfermedad paucibacilar y no cavitaria, además de una dificultad para producir esputo y expectorarlo.⁴

Esta infección incluye la afección del sistema linfático intratorácico y la enfermedad a nivel parenquimatoso.

Existen 3 formas de involucro pulmonar: la primera es la tuberculosis primaria parenquimatosa, la segunda es la progresión primaria y tercera es la enfermedad por reactivación. La población más frecuentemente afectada son los niños entre 5 y 10 años.¹⁴

Se ha demostrado que un factor de alto riesgo para adquirir la enfermedad es una convivencia con adultos con presencia de tuberculosis, además la ingesta de lácteos no pasteurizados.²⁸

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son fiebre o febrícula, habitualmente por las tardes de 2 semanas o más de evolución, la cual se acompaña de escalofríos, tos crónica, falla de medro, pérdida de peso, hiporexia, irritabilidad o apatía, cuadros diarreicos de repetición, además de astenia y adinamia.¹⁷

El primer paso en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar requiere la sospecha de la enfermedad; ya sea por el contacto con adultos portadores de la enfermedad o

que vivan en zonas endémicas. El retraso en el diagnóstico es común por que los síntomas no son específicos.¹⁷

En pacientes que son adolescentes los síntomas típicos de la tuberculosis pulmonar son: tos de más de 3 semanas de evolución que puede ser productiva, con esputo, que empeora con el tiempo y se puede asociar con hemoptisis, disnea, fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, dolor de pecho (involucro pleural).²⁹

Los pacientes inician con síntomas cuando hay crecimiento de los nodos linfáticos comprimiendo las estructuras adyacentes, colapsando de esta manera algún bronquio o bronquiolo terminal. La progresión de la enfermedad primaria resulta de una pobre contención de la infección inicial y se asocia con destrucción del tejido y con formación de cavitaciones.¹⁴

La forma cavitaria se desarrolla en tres circunstancias: en la primera se observa en pacientes muy pequeños, inmunocomprometidos, en la segunda la erosión de un nódulo hacia la vía aérea conlleva a la aspiración de los bacilos, en la tercera se da el desarrollo de la enfermedad cavitaria del adulto o en pacientes mayores de 10 años.

La enfermedad por reactivación es más frecuente en pacientes adolescentes, particularmente en áreas geográficas endémicas, con alto grado de coinfección con VIH.¹⁴

La extensión directa a estructuras adyacentes puede resultar en afección del pericardio, la pleura y por consecuencia crear fístulas broncopleurales.¹⁴

La enfermedad por reactivación es más frecuente en adolescentes o en pacientes que viven en zonas endémicas o que tengan coinfección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).¹⁴

- **Diagnóstico:**

El diagnóstico de tuberculosis en la edad pediátrica es todo un reto, ya que los hallazgos por imagen son poco específicos y generalmente los pacientes son paucibacilares lo que hace más complicado el aislamiento microbiológico. Debido a lo anterior gran parte del diagnóstico se realiza por sospecha clínica.³⁰

La presentación clínica de la tuberculosis en pacientes pediátricos es variable y poco específica, en muchas ocasiones se confunde con muchas otras enfermedades.

La presentación clínica más frecuente incluye:

- Tos persistente que no remite, de más de 2 a 3 semanas de duración, que no mejora con el curso de los antibióticos.
- Fiebre de origen desconocido (intermitente, de bajo grado)
- Pérdida de peso o dificultad para la ganancia de peso.

Otros: incremento de volumen en cadenas ganglionares (principalmente en el cuello), sudoración nocturna, neumonía, derrame pleural, atelectasias, nódulo pulmonar solitario, masa pulmonar que no mejora con el curso de antimicrobianos.³¹

Para diagnosticar tuberculosis, se requiere además del cuadro clínico cualquiera de los siguientes criterios:

1. Respuesta favorable al tratamiento antifímico.
2. Antecedente epidemiológico de convivencia con un caso bacilífero.
3. Reactor positivo al PPD, con o sin antecedente de vacunación.
4. Baciloscopia positiva.
5. Aislamiento por cultivo de la micobacteria
6. Detección de micobacteria por PCR o amplificación de RNA.
7. Lesiones histopatológicas compatibles con tuberculosis por biopsia o autopsia.
8. Estudios de gabinete (Rx de tórax, TAC cráneo, Rx de columna vertebral, USG abdominal, RMN, etc.)¹⁷

○ **Diagnóstico de laboratorio:**

1. La prueba de tuberculina cutánea o PPD (Derivado Proteico Purificado) es un precipitado que se obtiene del medio de cultivo sintético de *Mycobacterium tuberculosis*. Produce una reacción de hipersensibilidad tardía en personas que han tenido contacto con el bacilo. Se aplica de manera intradérmica 0.1mL del derivado proteico purificado o 5 UT, en la región anteroexterna del antebrazo, en la unión del tercio medio con el superior.¹⁷

La prueba de PPD se lee en milímetros de induración a las 48 a 72 horas de inoculación intradérmica. Esta prueba se hace positiva de 3 semanas a 3 meses posterior a la infección y puede permanecer positiva toda la vida.¹⁴

Una induración de más de 5 mm se interpreta como positiva en niños o adolescentes con contacto de un caso de tuberculosis bacilífera, si se tiene evidencia clínica, se deberá solicitar una radiografía de tórax.

La induración de más de 10 mm se considera positivo en menores de 5 años, pacientes con alto riesgo de enfermedad diseminada, que tengan residencia en alguna zona de riesgo, comorbilidades, contacto con adulto con tuberculosis, o en pacientes con alguna condición clínica como linfoma, diabetes, insuficiencia renal crónica y desnutrición.¹⁷

La induración por arriba de 15 mm es positiva en pacientes sin factores de riesgo.¹¹

Los falsos negativos pueden ser secundarios a: caducidad del PPD, mala aplicación, tuberculosis meníngea o miliar, enfermedades anergizantes como rubeola o sarampión, tratamiento con inmunosupresores, desnutrición severa, embarazo o aplicación de vacunas en los últimos 3 meses.¹⁷

2. Baciloscopia y cultivo microbiológico: es el Gold estándar para el diagnóstico de tuberculosis. Tiene un límite de detección de 10 a 100 unidades formadoras de colonia por mililitro en un medio de cultivo sólido o líquido. La sensibilidad es del 7 al 40%. El tiempo que se requiere para el crecimiento es aproximadamente de 6

semanas, lo cual es poco útil para el inicio de tratamiento, pero si es necesario para la pauta de tratamiento, al realizar la susceptibilidad antimicrobiana a fármacos de primera y segunda línea.³²

Un cultivo en el medio Lowenstein Jensen (sólido) tiene de 6-8 semanas de procesamiento para el examen de susceptibilidad lo que añade 3-6 semanas más el diagnóstico. La técnica de cultivo radiométrica usa un medio de cultivo selectivo llamado BACTEC (líquido) y acorta el tiempo de cultivo hasta 2 semanas.¹⁵

Para los pacientes pediátricos el aspirado de jugo gástrico es la muestra ideal, para adolescentes y adultos es el esputo.³³

Los métodos de recolección de muestra en pediatría son:

- Esputo inducido: En los niños con sospecha de tuberculosis principalmente pulmonar, se realiza la técnica de inducción de esputo.

El procedimiento se realiza con el paciente en ayuno mínimo de 3 horas, se aplican nebulizaciones con solución salina hiperosmolar al 5% más salbutamol (0.3 a 0.5mL), además de oxígeno a 3L/min durante 15 min, posteriormente se realiza palmo percusión en tórax anterior y posterior por 3 a 5 minutos. Se obtiene moco por medio de una sonda estéril por aspiración nasofaríngea. Se debe tomar una muestra diaria por 3 días.^{17,31}

- Aspirado gástrico: el moco del tracto respiratorio continuamente es deglutido aun en pacientes con incapacidad de expectorar, por lo que se puede acumular un volumen considerable de secreciones en el tracto respiratorio en el estómago durante la noche, por lo que se debe de colocar una sonda nasogástrica con dos horas previas a la toma de la muestra y se deben obtener al menos 20 mL de líquido. Se deben obtener muestras seriadas (3) con diferencia de 24 horas³¹

- Broncoscopía: Procedimiento útil para el diagnóstico, además durante su realización se pueden documentar datos sugestivos de la enfermedad como el síndrome del lóbulo medio por compresión extrínseca secundaria a crecimiento ganglionar.

Se debe de tomar una cantidad suficiente de secreción (3-5mL).

Líquido cefalorraquídeo: obtenido por punción lumbar o ventricular en caso de pacientes con fontanela amplia, se debe de enviar de 2 a 5 mL, para que la muestra sea suficiente.¹⁷

Criterios para clasificar el resultado:

Negativo (-): No se observan bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) en 100 campos microscópicos

De 1 a 9 BAAR: Informa el número de BAAR en 100 campos observados.

Positivo (+): Menos de un BAAR por campo en promedio (de 10 a 99 bacilos), en 100 campos observados.

Positivo (++) : De 1 a 10 BAAR por campo en promedio en 50 campos observados.

Positivo (+++) : Más de 10 BAAR por campo en 20 campos observados.¹⁷

3. La prueba GeneXpert MTB/RIF fue aprobada desde diciembre del 2010 por la OMS para la detección de la enfermedad en muestras de esputo. Tiene una sensibilidad alrededor del 45% con especificidad del 80 al 100%; da un resultado en menor tiempo, su mejor uso es para identificar la resistencia a Rifampicina con una sensibilidad del 98.10% y una especificidad del 98.70%, en cuanto a la resistencia de isoniacida tiene una sensibilidad de 84.30% y una especificidad de 99.5%.^{33,34.} En un estudio realizado en pacientes pediátricos de África sub-Sahariana en 2012 se demostró que la sensibilidad en muestras de lavado gástrico es de 68.8% y la especificidad es de 99.3%, muy similar a la de muestras de esputo en las cuales normalmente se realiza la prueba.³⁵

Tiene un tiempo de resultado para detección de tuberculosis menor de un día comparado los otros métodos diagnósticos; 1 día de la visualización directa al microscopio, 30 días para crecimiento de un cultivo en medio sólido y 16 días en un medio líquido.

El empleo de métodos diagnósticos como el GeneXpert MTB/RIF reduce el tiempo de inicio de tratamiento a menos de 5 días comparado con un cultivo positivo a los 56 días con baciloscopia inicial negativa.³⁶

Las indicaciones para PCR son: la confirmación de *M. tuberculosis* en muestras de BAAR positivas, diagnóstico rápido en muestras respiratorias de BAAR negativas y fuerte sospecha clínica, diagnóstico rápido en casos difíciles, resultados histopatológicos no concluyentes.^{35,36}

Esta prueba se puede utilizar de manera efectiva en lugares con bajos recursos y así simplificar el acceso de los pacientes a un diagnóstico temprano para iniciar un tratamiento efectivo, y de manera secundaria disminuir la morbimortalidad que conlleva un diagnóstico tardío.³⁶

4. Medición de adenosina desaminasa (ADA): La adenosina desaminasa es una enzima que participa en el metabolismo de las purinas. Su nivel está incrementado en los linfocitos T, principalmente en los CD4 por lo que su nivel en una muestra es indicativo de respuesta inmunológica celular. Su valor diagnóstico es arriba de 40 unidades.¹⁷

5. Prueba de interferón: es una de las pruebas más recientes aprobada desde 2005 por la FDA para el apoyo del diagnóstico de tuberculosis⁴, está basada en la detección del interferón gamma (IGRA) liberada por células T sanguíneas, tras ser estimuladas con dos antígenos de *M. tuberculosis* (ESAT 6 y CFP), estos antígenos son transcritos en la región de diferencia 1, que es una región genómica específica de *M. tuberculosis*, ausente en la cepa de BCG. Hasta la fecha se han comercializado dos tipos de IGRA, el QuantiFERON-TB® Gold (y su nueva versión QuantiFERON-TB® Gold in-tube [QFT-GIT] y el T-SPOT.TB® [T-Spot]).³⁷

El tiempo de positividad es de 24 a 36 horas. Tiene una sensibilidad del 80 al 85% y una especificidad de 90 a 95%. Se ha demostrado que tiene mayor sensibilidad que la prueba de tuberculina, aunque esta última si se puede usar en menores de 2 años a comparación de la prueba de interferón.^{4,33}

6. Biopsia: está indicada en sospecha de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar: Se debe de tomar muestra de líquido pleural (10mL mínimo), líquido de ascitis (10 mL), líquido sinovial (2-5mL); además de muestras de tejido principalmente de ganglios.

Se realizan tinciones inespecíficas como Hematoxilina-Eosina, (H- E), en la cual suele encontrarse agregados granulomatoides conformados por abundantes histiocitos cargados por bacilos de aproximadamente 3 micras o granulomas de aspecto arremolinado con células gigantes multinucleadas Tipo Langhans con núcleos dispuestos en la periferia en forma de “C”, con necrosis central, no siempre acompañadas por linfocitos reactivos. Los microorganismos son demostrados en anatomía patológica con la coloración de ZN con la que se evidencia bacilos pequeños teñidos de color rojo brillante o fucsia ya que presentan afinidad por los colorantes básicos por la presencia de lípidos y ácidos micólicos, evidenciándose bacilos delgados ligeramente curvados de 1-4 micras de longitud. La tinción de Kinyoun es similar a la de ZN, pero no utiliza el calor para favorecer la captación. Las técnicas fluocromicas con auramina-rodamina se basan en el mismo principio básico, pero permiten una más rápida y más cómoda visualización de las micobacterias que muestran una llamativa fluorescencia amarilla anaranjada cuando se observa con microscopio de fluorescencia.

Debido a que en ocasiones no se cuenta con pruebas de PCR, y con frecuencia los niños son paucibacilares el informe de histopatología es de gran utilidad para un diagnóstico temprano sobre todo en la tuberculosis extrapulmonar³⁸

○ **Diagnóstico radiológico:**

1. Imagen radiológica: Se debe de tomar una radiografía frontal, posterior y lateral de tórax. Se busca ensanchamiento o linfadenopatía mediastinal o parahiliar, además de cambios en el parénquima pulmonar. Los cambios pulmonares más frecuentes son: hiperinsuflación unilateral, atelectasias, consolidación alveolar, derrame pleural y empiema.³⁹

La radiografía de tórax posteroanterior es útil en pacientes adolescentes y adultos, la radiografía lateral es más útil en niños menores para buscar adenopatía hiliar o infiltrados retrocardiacos. La tuberculosis pulmonar se puede presentar como una consolidación que radiológicamente es similar a una neumonía bacteriana y el tratamiento empírico puede retrasar el diagnóstico.²⁹

En resumen se encuentran 5 manifestaciones radiológicas en la radiografía de tórax dependiendo de la localización anatómica.

1. Ganglios linfáticos: ensanchamiento mediastinal
2. Parénquima pulmonar: neumonía, atelectasia, cavernas y fibrosis
3. Vías aéreas: Sobre distensión generalizada o localizada, bronquiectasias y neumotórax.
4. Pleura: derrame y paquipleuritis
5. Vasos sanguíneos: infiltrado miliar (granos de mijo).¹⁷

En la tuberculosis extrapulmonar la radiografía de tórax se emplea para buscar el complejo primario (principalmente infiltrado parahiliar) y enfermedad pulmonar, ya que la vía de entrada casi siempre es respiratoria. Su ausencia no descarta el diagnóstico.¹⁷

2. La tomografía computada puede beneficiar cuando las muestras pulmonares son negativas, o se considera algún diagnóstico diferencial. Los hallazgos incluyen opacidad en vidrio despulido, fibrosis, nódulos, cavitaciones, derrame pleural y adenopatías hiliar o mediastinal.

3. El Escáner por exposición de positrones también se ha sugerido como una herramienta diagnóstica en la tuberculosis y para monitorizar la respuesta a la terapia específica.²⁹

- **Tratamiento:**

El tratamiento de la tuberculosis en pacientes pediátricos es relativamente similar al tratamiento en adultos; se divide en dos fases, y tiene la finalidad de una completa curación para disminuir la mortalidad y prevenir complicaciones.

La primera fase; es la fase intensiva tiene como finalidad acabar con el mayor número de bacilos, y así prevenir la progresión de la enfermedad, transmisión y el desarrollo de la resistencia a los antifímicos.

La segunda fase o de esterilización tiene como finalidad, asegurar la cura y prevenir las recaídas, eliminando los bacilos restantes y eliminando la latencia de la enfermedad.⁴⁰

Los objetivos generales del tratamiento son:

- Interrumpir la cadena de transmisión por *M. tuberculosis*.
- Prevenir las complicaciones y secuelas
- Curación
- Evitar la muerte por tuberculosis.^{2,12,14,17}

El tratamiento primario se inicia necesariamente con 4 fármacos (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) que corresponde a la fase intensiva con una duración de 2 meses con administración diaria y una fase de sostén con 2 fármacos (isoniazida, rifampicina) cuya duración dependerá de la forma clínica.¹⁷

Las recomendaciones actuales sugieren extender el tratamiento antifímico por 12 meses para los pacientes que cursan con tuberculosis miliar, meníngea, osteoarticular y diseminada.³³ Cuadro 1

Cuadro 1 duración de tratamiento de acuerdo a la localización de la tuberculosis			
Duración del tratamiento de acuerdo a su localización			
Localización	Fase inicial (meses)	Fase sostén (meses)	Duración completa
Pulmonar	HRZE (2)	HR (4)	6 meses
Ganglionar	HRZE (2)	HR (7)	9 meses
Meníngea	HRZE (2)	HR (10)	12 meses
Miliar	HRZE (2)	HR (10)	12 meses
Ósea	HRZE (2)	HR (10)	12 meses
Cutánea	HRZE (2)	HR (10)	12 meses

Tomado de: Programa nacional de tuberculosis ISBN 970-721-334-5. H: Isoniacida; R: Rifampicina; Z: Pirazinamida; E: Etambutol.

El tratamiento ha incluido fármacos bactericidas y bacteriostáticos, lo que permite una menor duración del tratamiento.¹⁷ Los principales efectos adversos de los fármacos de primera y segunda línea se describen en el cuadro 2.

Cuadro 2 Fármacos antifímicos y efectos adversos.

Primera línea

- **Isoniazida** (Hepatotoxicidad, neuritis periférica, psicosis)
- **Rifampicina** (Hepatotoxicidad, trombocitopenia)
- **Pirazinamida** (Hepatotoxicidad, hiperuricemia)
- **Etambutol** (Neuritis óptica)

Segunda línea: Grupo A

- **Moxifloxacino**
- **Levofloxacino** (En general causan poca tolerancia gastrointestinal, alteraciones neurológicas como cefalea, somnolencia, insomnio, alucinaciones; rash, alteraciones musculoesqueléticas como artralgias, artritis y tendinopatías; prolongación del QT en el electrocardiograma).

-
- **Linezolid.** (Mielosupresión, pancreatitis, acidosis láctica)
 - **Bedaquilina (diarilquinolina)** (prolongación del intervalo QT)

Segunda línea: Grupo B

- **Cicloserina/terizidona** (Alteraciones neuropsiquiátricas: psicosis y depresión)
- **Clofazimina** (Gastrointestinal, eritema)

Segunda línea: Grupo C

- **Pirazinamida** (Hepatotoxicidad, hiperuricemia)
- **Etambutol** (Neuritis óptica)
- **Imipenem/Meropenem con clavulanato** (Crisis convulsivas, disfunción renal y hepática)
- **Amikacina** (ototoxicidad, nefrotoxicidad y alteraciones hidroelectrolíticas)
- **Etionamida/protionamida** (Intolerancia gastrointestinal, hipotiroidismo, hepatotoxicidad)
- **Ácido para-aminosalisílico** (Alteraciones gastrointestinales, hipotiroidismo, hepatotoxicidad)

1. Tomado de: Schaaf HS, Garcia-Prats AJ, Donald PR. Antituberculosis drugs in children. Clin Pharmacol Ther. 2015;98(3):252–65. Y Saldaña NG, Iván J, Bejarano C. Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente : nueva posición de la OMS y su impacto en pediatría. 2018;159–66.

Las dosis de antifímicos para los pacientes pediátricos se extrapolan de los estudios de farmacocinética y farmacodinamia de pacientes adultos. Las principales dosis son isoniazida 15-20 mg/kg, rifampicina de 15-20 mg/kg, pirazinamida 50mg y etambutol a 50mg.⁵⁷ Las cuales son seguras y alcanzan concentraciones séricas adecuadas para el tratamiento de tuberculosis. Una dosis subterapéutica lleva a una falla terapéutica y a incremento de las resistencias bacterianas.³³

Debido al incremento de la incidencia de tuberculosis en la población en general y en la población pediátrica se han diseñado métodos de control poblacional para un

mejor apego al tratamiento y como consecuencia la prevención de la aparición de cepas resistentes a tratamientos de primera y segunda línea. ⁴¹

La liga internacional para la lucha contra la tuberculosis y enfermedades pulmonares en la década de los noventa creó una estrategia llamada TAES o DOTS, consiste en una supervisión estricta del tratamiento acordado para la tuberculosis. El contenido esencial de la estrategia TAES radica en asegurar el acceso universal a entrenamiento a personal de salud para el adecuado diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis; diagnóstico pasivo de casos por medio de microscopía de esputo, disponibilidad de fármacos para el tratamiento, apoyo gubernamental y la administración supervisada de fármacos con el esquema acordado estandarizado de fármacos de primera línea. ⁴¹

El impacto mundial del TAES ha sido muy controversial por lo que se creó una nueva estrategia llamada TAES-plus o DOTS-plus en la que además de los puntos establecidos en el programa anterior se propone la toma de cultivos y determinación de antibiograma para una terapia individualizada. ⁴¹

- Quimiopprofilaxis: tiene como objetivo evitar la infección en todo individuo con ausencia de infección que ha sido expuesto a un caso de tuberculosis activa, no presenta sintomatología, la radiografía es normal y el PPD es negativo, se inicia con Isoniazida a 10mg/kg/día con dosis máxima de 300 mg por 6 meses. ¹⁷

- **Resistencias antimicrobianas:**

La tuberculosis MDR se define como la resistencia al menos a isoniazida y rifampicina, lo cual representa un gran reto para los médicos.

Las infecciones por Tuberculosis resistente a los fármacos de primera línea tienen una mortalidad del 40% y cuando esta resistencia es a fármacos de segunda línea la mortalidad se eleva al 70%. ⁵

La tuberculosis XDR o extremadamente resistente se define como resistente a medicamentos de primera línea, y a los de segunda y tercera línea (fluoroquinolonas y medicamentos inyectables).⁵

El aumento en el número de casos de MDR-Tb pone en riesgo la meta emitida por la OMS de lograr eliminar la tuberculosis para el año 2035. Entre el año 2009 y 2016 se ha observado un incremento del 20% en la incidencia de MDR-Tb.⁵

Solo en la región de las Américas se reportó una incidencia de tuberculosis resistente de 11,000 casos para el año 2017 según la OPS.⁴⁵

La extracción de datos estadísticos de tuberculosis resistente en pediatría es difícil debido a que el crecimiento del bacilo en cultivos es muy complicado, por lo que la estadística mexicana se basa en el contacto de pacientes pediátricos con adultos portadores de tuberculosis por microorganismos resistentes.⁴⁴

De acuerdo con el último reporte de la OMS, 37,000 casos (3%) de MDR-Tb ocurrieron en menores de 15 años.⁴⁶

En 2017 se realizó una nueva clasificación para los fármacos que se utilizan en el tratamiento de la tuberculosis resistente. Los cuales se dividen en grupo A, B y C.⁴⁷

Dentro del grupo A se encuentran las quinolonas (levofloxacino y moxifloxacino) actúa sobre las ADN girasa y ADN topoisomerasa IV. La recomendación es usarlo a 15-20mg/kg en dos dosis en menores de 5 años de 10-15mg/kg en una sola dosis en mayores de 5 años. La bedaquilina (diarilquinolina) fue aprobada en 2012, su mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de ATP. Se ha demostrado que disminuye la mortalidad hasta en un 12.6%. El Linezolid es el tercer fármaco del primer grupo, aumenta en 55% las posibilidades de éxito terapéutico. Se recomienda su uso por lo menos los primeros 6 meses de tratamiento según la OMS.⁵

El grupo B incluye a la ciclocerina y a la terizidona, los cuales tienen la capacidad de inhibir los péptido glucanos de la pared celular, se recomiendan a una dosis de 10-20mg/kg con una dosis máxima de 1gr al día.

El último fármaco de este grupo es la clofazimina que se descubrió en 1954, aunque no se conoce su mecanismo de acción se utiliza en esta patología en pacientes adultos. En niños aún no está demostrada su seguridad.⁵

Los fármacos del grupo C solo están recomendados para complementar el esquema o en caso de que no se pueda usar fármacos del grupo A o B.

Este grupo está compuesto por carbapenémicos (meropenem, Imipenem/cilastatina), aminoglucósidos (amikacina y estreptomicina), Etionamida/protenamida, delamanid, etambutol, pirazonamida y ácido p-aminosalicílico.⁵

La duración del tratamiento estándar de tuberculosis con patrones de resistencia esta recomendada mínimo 18 meses y extendido en algunos estudios hasta 24 meses. Se realizó un ensayo clínico llamado STREAM 1 en donde se dio manejo solo por 11 meses con éxito en pacientes con ciertos criterios a comparación de los pacientes con el esquema alargado. Los criterios para excluir un caso de iniciar un esquema acordado son: resistencia o sospecha a un fármaco incluido en el esquema acordado, exposición a uno o más fármacos de segunda línea por más de un mes, intolerancia o riesgo de toxicidad con alguno de los fármacos, embarazo, enfermedad diseminada, meníngea o de SNC, o cualquier forma extrapulmonar en un caso de infección concomitante por VIH.⁴⁸

- **Seguimiento y desenlace:**

El seguimiento de los niños con diagnóstico de tuberculosis debe ser mensual mientras está recibiendo tratamiento, y se debe de documentar la tolerancia y adherencia al tratamiento, ganancia de peso y el cumplimiento adecuado de los hitos del desarrollo (esto en pacientes con tuberculosis meníngea). Lo anterior para asegurar que la enfermedad no se encuentra en diseminación.

Los pacientes con tuberculosis pulmonar deben monitorizarse con un control radiográfico después de 1 a 2 meses de iniciado el tratamiento. ¹⁴

El desenlace de los pacientes con tuberculosis se divide en los siguientes:

Resolución El tratamiento se completó según lo recomendado por la OMS, con 3 o más cultivos consecutivos tomados con al menos 30 días de diferencia negativos después de la fase intensiva del tratamiento.

Tratamiento completo	El tratamiento se realizó según lo recomendado por la OMS, pero no cumple los criterios de resolución (3 o más cultivos consecutivos tomados con al menos 30 días de diferencia negativos después de la fase intensiva del tratamiento.)
Falla terapéutica	Falta de conversión al final de la fase intensiva. Reversión bacteriológica en la fase de continuación después de la conversión negativa. Evidencia de resistencia antimicrobiana.
Muerte	En cualquier momento durante el tratamiento antes de la evidencia de resolución.
Abandono de tratamiento	Interrupción del tratamiento por más de 1 mes
Tratamiento exitoso	La suma de resolución y tratamiento completo.

Tomado de: Ettehad D, Schaaf HS, Seddon JA, Cooke GS, Ford N. Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2012 Jun;12(6):449–56. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70033-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70033-6)

- **Vacunación:**

En 1921 los investigadores Albert Calmette y Camille Guérin, médico y veterinario de origen francés, lograron obtener una vacuna contra la tuberculosis, a partir de *Mycobacterium bovis* obtenido de una vaca enferma con mastitis tuberculosa.

Después de aproximadamente 232 siembras y 13 años de investigación se logró obtener una cepa viva atenuada que se ha nombrado Bacilo de Calmette y Guérin, por sus siglas BCG, la cual se ha utilizado en la vacunación a nivel mundial.^{17,49}

Universalmente la vacuna se inició en 1930 y en 1988 la OMS la implemento en un programa de salud mundial llamado “Salud para todos” y desde ese entonces se aplica a nivel mundial excepto en Noruega y en Estados Unidos. En México a partir de 1960 se inició la vacunación rutinaria pero no fue hasta 1993 que se incorporó al programa ampliado de inmunizaciones. Teniendo una regulación por la NOM-031-SSA-2-1999 con una cobertura aproximada del 95% en menores de 5 años, ya que es aplicada al nacimiento en todos los centros hospitalarios y de atención del parto.⁵⁰

Se han desarrollado desde su descubrimiento 4 cepas del BCG original que se utilizan a nivel mundial y a partir de estas, alrededor de 15 vacunas con características genómicas y moleculares distintas. Cuadro 3

Cuadro 3. Cepas originales de vacuna BCG.		
Pasteur 1173	Francia	200,000 a 500,000 UFC
Danesa 1331	Copenhague	200,000 a 500,000 UFC
Glaxo 1077	Bélgica	200,000 a 1,000,000 UFC
Tokio 172	Japón	200,000 a 3,000,000 UFC (utilizada en México)
Fuente: Manual de procedimientos técnicos en vacunación. SSA 2002⁵¹		

La vacuna en nuestro país se aplica por personal capacitado, se coloca en región deltoidea derecha vía intradérmica 0.1mL. La evolución dérmica en el sitio de aplicación es: pápula-mácula-nódulo-úlceracostra y cicatriz en un periodo de 6 a 12 semanas.⁵⁰

Las indicaciones son todos los niños mexicanos recién nacidos de más de 2 kg de peso hasta los adolescentes de 14 años de edad.

Contraindicada en pacientes menores de 2 kg, paciente con inmunocompromiso adquirido (VIH), pacientes que cursen con enfermedades virales exantemáticas, padecimientos febriles agudos ($>38.5^{\circ}\text{C}$), mujeres embarazadas, lesiones en sitios de infección, personas con inmunodeficiencia celular.⁵⁰

Las complicaciones de la vacuna se dividen en no graves y graves. Tienen una incidencia en general de 0.1 a 3.6%.⁵² Cuadro 4

La inmunogenicidad y la eficacia de la vacuna es contradictoria ya que tiene poco impacto en la transmisión de *M. tuberculosis* (pulmonar), además de no evitar la enfermedad en personas expuestas al bacilo.⁵²

Tiene como finalidad prevenir la diseminación hematológica y la prevención de la tuberculosis miliar (un caso por cada 9,314 vacunaciones.)⁵²

La eficacia protectora contra formas extrapulmonares, incluyendo miliar y meníngea, es de 74 a 85%, y en casos donde la exposición al bacilo no se documenta la eficacia asciende hasta 90%.⁵²

La duración de la inmunidad es incierta, se sospecha que esta declina en promedio 15 años posterior a la vacunación.⁵²

Cuadro 4. Complicaciones post vacunales.

No graves	Graves
Linfadenitis regional 1-6%	TB diseminada (BCGosis) 1 caso por cada millón de dosis aplicadas. Tiene una mortalidad del 80%
Abscesos cutáneos	
Osteítis 0.01%	
Adenitis múltiples	

Tomado de: Marte Hernández. Manual para la aplicación y manejo de vacunas. 3ª edición. Nieto Editores. 2011

- **Nuevas terapias:**

Existen varios fármacos y esquemas de tratamiento en ensayos clínicos fase II y III.

El fármaco PA-824 conocido como pretonamid que se encuentra en un ensayo clínico dentro de un esquema con moxifloxacino y pirazinamida con resultados prometedores en la fase II de los estudios (actividad bactericida).⁵

1. Molécula OPC-67683 que es una subclase de nitroimidazoles mediante inhibición de la síntesis de la pared celular.⁵³
2. En otro ensayo clínico de fase III se emplea un esquema completo vía oral para tuberculosis extremadamente resistente el cual se compone de bedaquilina, pretonamid y Linezolid y se demostró una conversión del cultivo en todos los casos posterior a seis meses de tratamiento.⁵
3. Por último, en modelos murinos se ha probado el sutezolid, con una conversión de cultivos alta y menor tasa de recurrencia.⁵⁴

- **Antecedentes:**

Se han realizado un par de estudios similares al que se presenta en este trabajo de investigación, ambos se realizaron en el Instituto Nacional de Pediatría.

En el primer estudio, el cual se realizó entre el año 2011 al 2015 con un análisis clínico y epidemiológico de los pacientes que de valoraron en la consulta externa

de tuberculosis en dicho instituto, analizando un total de 77 pacientes, encontrando que el 55% de la población son del sexo masculino, 66% eran pacientes previamente sanos, el 75% contaba con vacuna de BCG al diagnóstico, y de acuerdo al tipo de tuberculosis el 35% fue ganglionar, seguida de 18% de ósea, 11% pulmonar, 10% meníngea.⁵⁹

El segundo estudio retrospectivo realizado entre enero de 1994 a junio del 2013 en el Instituto Nacional de Pediatría de la ciudad de México, se analizaron a 87 pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, el 65% tuvo confirmación diagnóstica por medio de tinción de Ziehl Neelsen o por un cultivo positivo, el 16% presentaba alguna comorbilidad, el 94% presentaba fiebre y el 77% presentó tos al momento de diagnóstico. La prueba de PPD fue positiva en el 59% de sus pacientes, mientras que la PCR fue positiva en el 74% de estos.⁵⁵

2. Justificación

La tuberculosis ha tenido un repunte desde hace más de 20 años. Se considera la principal causa de mortalidad por agente infeccioso único, incluso por arriba del Virus de la inmunodeficiencia humana.

El Hospital del Niño Morelense (HNM) es un hospital pediátrico de tercer nivel, se cuenta desde 1996 con la Clínica de tuberculosis, la cual atiende consultas de pacientes en control y de nuevo ingreso.

Al ser un centro de referencia no solo del Estado de Morelos si no también del Estado de México, Puebla, y Guerrero, no solo se atienden pacientes con diferentes tipos de tuberculosis si no con algunas comorbilidades, en base a esto consideramos que es necesario para el médico Pediatra e Infectólogo, conocer las características, clínicas y de laboratorio que afectan a los pacientes con tuberculosis; para lograr mejorar los protocolos de diagnóstico y valoración inicial, así como integrar los criterios clínicos

que pueden agilizar y mejorar el tiempo de inicio del tratamiento y por consiguiente contar con un mejor pronóstico.

3. Planteamiento del problema

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa endémica de países en extrema pobreza y en vías de desarrollo. Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) la tuberculosis ocupa el segundo lugar en mortalidad con 3 mil muertes anuales a nivel mundial y un porcentaje acumulado del 44%.

México se encuentra dentro de los países con incidencia intermedia a baja (de 0 a 24 casos por cada 100,000 habitantes por año, hasta el 2017). El estado de Morelos se encuentra por debajo de la media nacional (17.1 casos por 100,000 habitantes) de acuerdo con las cifras de morbilidad por tuberculosis hasta el año 2016, la importancia de su diagnóstico y tratamiento oportuno radica en disminuir la tasa de mortalidad, así como las secuelas que esta enfermedad conlleva.

Debido a la amplia variación de los signos y síntomas de la tuberculosis su diagnóstico y tratamiento se retrasa en muchas ocasiones, por lo que el pediatra deberá tener la capacidad para identificar los casos potenciales y conocer las pruebas diagnósticas a realizarse en cada posible caso de tuberculosis.

El Hospital del Niño Morelense (HNM), es el centro de referencia de tercer nivel del Estado de Morelos, así como de Guerrero, Estado de México y Puebla. Por lo anterior es importante reconocer las características clínicas de los diferentes tipos de tuberculosis en los pacientes con la finalidad de hacer un diagnóstico y tratamiento oportuno y disminuir la presencia de complicaciones y el índice de mortalidad en los pacientes.

4. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características clínicas, de laboratorio y gabinete de los pacientes diagnosticados con tuberculosis en el Hospital del Niño Morelense en el periodo de enero del 2010 a mayo del 2019?

5. Objetivos

- Generales:

Describir las características clínicas, y paraclínicas, de los pacientes con tuberculosis activa en el Hospital del Niño Morelense durante el periodo de 2010 a 2019.

- Específicos:

Describir características demográficas (edad, sexo y lugar de origen) de los pacientes con tuberculosis activa que han recibido atención en el hospital del Niño Morelense en el periodo de 2010 a 2019.

Describir las micobacterias aisladas de los pacientes con tuberculosis que han recibido atención en el hospital del Niño Morelense en el periodo de 1 de enero 2010 al 31 de mayo del 2019.

Describir las presentaciones clínicas de los pacientes con tuberculosis que han recibido atención en el hospital del Niño Morelense en el periodo de 2010 a 2019.

Describir las pruebas diagnósticas e inmunológicas de los pacientes con tuberculosis que han recibido atención en el Hospital del Niño Morelense en el periodo de 2010 a 2019.

6. Materiales y métodos

Clasificación de la investigación: Observacional descriptivo retrospectivo.

El estudio se llevó a cabo en las instalaciones del Hospital del Niño Morelense (HNM), por un residente de 3er año de pediatría con la finalidad de obtener el título en Pediatría Médica.

Se solicitó al servicio de informática del HNM una relación de expedientes con diagnóstico de tuberculosis con los códigos de CIE (A.15, A16, A17, A18, A19, B90) que fueron atendidos en el Hospital en el periodo del 1 enero del 2010 al 31 de mayo del 2019.

Se incluyeron pacientes menores de 18 años y 11 meses de edad, valorados en la Clínica de tuberculosis en el Hospital del Niño Morelense en un periodo del 1° de enero del 2010 al 31 de mayo 2019, con un método de diagnóstico positivo para tuberculosis en cualquiera de sus variedades, pacientes que han sido diagnosticados en otra unidad hospitalaria pero que tienen seguimiento en el HNM y en el expediente se encuentren estudios confirmatorios de tuberculosis.

Se excluyeron pacientes con tuberculosis latente, Contactos de tuberculosis sin infección activa, pacientes con expediente incompleto

Por ser un estudio retrospectivo no hubo criterios de eliminación.

7. Análisis estadístico

Se realizó una base de datos en el programa estadístico SPSS 23. Se utilizó estadística descriptiva para las variables cualitativas se presentaron mediante frecuencias y

porcentajes, las variables cuantitativas mediante: media, mediana, desviación estándar, mínimos y máximos.

8. Consideraciones éticas.

Se trata de un estudio descriptivo y retrospectivo, a los pacientes se les identificó con un número por lo que no se comprometió la confidencialidad de los datos del paciente, ni se llevó a cabo ninguna maniobra con los sujetos; no se requirió de consentimiento informado, el estudio se sometió al comité de ética e investigación para su previa autorización.

9. Variables

Variable	Definición	Escala de medición	de Valor
Año de ingreso	El año en que ingreso a la clínica de tuberculosis	Independiente Cuantitativa Continua	2010= 1 2011= 2 2012= 3 2013=4 2014=5 2015=6 2016=7 2017=8 2018=9 2019=10
Género	Distinción entre hombre y mujer.	Independiente Cualitativa Nominal	Masculino=1 Femenino=2
Edad al diagnóstico	Edad al momento de realizarse el	Independiente Cuantitativa	Años cumplidos

		diagnóstico en años	Continua	
Peso		Peso en kg al momento diagnóstico.	Independiente Cuantitativa Continua	Peso en kilogramos.
Zona de procedencia	Municipio del estado de donde proviene paciente.	del	Independiente Cualitativa Nominal	Amacuzac=1 Atlatlahuacan=2 Axochiapan=3 Ayala=4 Coatlán del Río=5 Cuautla=6 Cuernavaca=7 Emiliano Zapata=8 Huitzilac=9 Jantetelco=10 Jiutepec=11 Jojutla=12 Jonacatepec=13 Mazatepec=14 Miacatlán=15 Ocuituco=16 Puente de Ixtla=17 Temixco=18 Temoac=19 Tepalcingo=20 Tepoztlán=21 Tetecala=22 Tetela del volcán=23 Tlalnepantla=24 Tlaltizapán de Zapata=25

				Tlaquiltenango=26
				Tlayacapan=27
				Totolapan=28
				Xochitepec=29
				Yautepec=30
				Yecapixtla=31
				Zacatepec=32
				Zacualpan de
				Amilpas=33
				Guerrero=34
				Otros=35

Patología de base Enfermedad que tenía el paciente previo a tener tuberculosis. Independiente Cualitativa Nominal Sano =1
Enfermedad inmunológica =2
Enfermedad oncológica
Hematológica =3
VIH=4
Diabetes =5
Otros =6

Aplicación de BCG	Comprobación por medio de cartilla de vacunación o cicatriz en el brazo la aplicación de la vacuna contra tuberculosis.	Independiente Cualitativa Nominal	Si =1 No=2
--------------------------	---	-----------------------------------	---------------

COMBE	Convivencia con pacientes que tengan diagnóstico de tuberculosis o con sospecha de esta (tos continua por más de 3 meses)	Independiente Cualitativa Nominal	Si =1 No=2
Ingesta de derivados lácteos no pasteurizados	Historia de ingesta de leche, queso o crema no pasteurizada de manera frecuente.	Independiente Cualitativa Nominal	Si =1 No=2
Tipo de tuberculosis.	Sitio de afección principal.	Dependiente Cualitativa Nominal	Cutánea=1 Linfática=2 Meníngea=3 Miliar=4 Ósea=5 Pulmonar=6 Otro=7
Tos	Presencia de tos de más de 3 semanas de evolución previo al diagnóstico.	Dependiente Cualitativa Nominal	Si=1 No=2
Fiebre	Presencia de temperatura >38°C de más de 3 semanas de	Dependiente Cualitativa Nominal	Si=1 No=2

evolución previo
al diagnóstico.

Pérdida de peso	Pérdida de > 2 kg de peso en las últimas 3 semanas previas al diagnóstico.	Dependiente Cualitativa Nominal	Si=1 No=2
------------------------	--	---------------------------------------	--------------

Síntomas neurológicos	Síntomas más frecuentes en la tuberculosis meníngea. (convulsiones, cefalea, parálisis de pares craneales, signos meníngeos).	Dependiente Cualitativa Nominal	Si=1 No=2
----------------------------------	---	---------------------------------------	--------------

Síntomas ganglionares	Incremento de volumen ganglionar al momento de diagnóstico.	Dependiente Cualitativa Nominal	Si=1 No=2
----------------------------------	---	---------------------------------------	--------------

Síntomas abdominales.	Síntomas más frecuentes en la tuberculosis miliar (emesis, dolor abdominal, ascitis, obstrucción abdominal, diarrea)	Dependiente Cualitativa Nominal	Si=1 No=2
----------------------------------	--	---------------------------------------	--------------

Síntomas pulmonares.	Síntomas más frecuentes en la tuberculosis pulmonar. (tos, hemoptisis).	Dependiente Cualitativa Nominal	Si=1 No=2
PPD	Diámetro de induración medido en la cara externa del antebrazo izquierdo y referida en milímetros en el expediente clínico o reporte escrito en epidemiología.	Dependiente Cualitativa Ordinal	Reactivos=1 No reactivo=2 No se realizó=3
Tinción de Ziehl Nielsen.	Reporte en el expediente clínico con resultado de la tinción reportada como positiva o negativa	Dependiente Cualitativa Ordinal	Positivo=1 Negativo=2 No se realizó=3
Cultivo	Reporte en el expediente clínico con resultado de cultivo para	Dependiente Cualitativa Ordinal	Positivo=1 Negativo=2 No se realizó=3

alguna
Mycobacteria

PCR Xpert)	(Gene	Realización de estudio para determinar la presencia de Mycobacterias tuberculosas y resistencia a Rifampicina	Dependiente Cualitativa Ordinal	Positivo=1 Negativo=2 No se realizó=3
ADA		Realización de la prueba de medición de adenosín desaminasa.	Dependiente Cualitativa Ordinal	Positivo=1 Negativo=2 No se realizó=3
Quantiferon		Realización de estudio para determinar la activación de linfocitos T por la presencia de Mycobacterias tuberculosas	Dependiente Cualitativa Ordinal	Positivo=1 Negativo=2 No se realizó=3
Biopsia		Descripción del reporte de patología de la biopsia sugerente de infección por complejo Mycobacterium tuberculosis	Dependiente Cualitativa Ordinal	Positivo=1 Negativo=2 No se realizó=3

reportado por el
servicio de
patología.

Microorganismo	Microorganismo aislado por medio de cultivo o Gene Xpert.	Dependiente Cualitativa Nominal	M. tuberculosis =1 M. bovis =2 Otro=3
RX	Reporte de la radiografía de tórax al ingreso o inicio de estudio, referida como normal o con alguna alteración asociada al diagnóstico de tuberculosis	Dependiente Cualitativa Ordinal	Normal=1 Anormal=2 No se realizó=3
TAC	Reporte de tomografía cerebral o de tórax al ingreso o inicio de estudio, referida como normal o con alguna alteración asociada al diagnóstico de tuberculosis	Dependiente Cualitativa Ordinal	Normal=1 Anormal=2 No se realizó=3
Resonancia magnética	Reporte de resonancia cerebral, ósea o	Dependiente Cualitativa Ordinal	Normal=1 Anormal=2 No se realizó=3

de tórax al
ingreso o inicio
de estudio,
referida como
normal o con
alguna alteración
asociada al
diagnóstico de
tuberculosis

10. Tamaño de la muestra

Por ser un estudio descriptivo, retrospectivo, no se requiere de un tamaño de muestra, ingresarán al estudio los expedientes que cuenten con los criterios de inclusión que fueron atendidos en la consulta externa del Hospital del niño Morelense en el periodo del 1 enero del 2010 al 31 de mayo del 2019.

11. Resultados

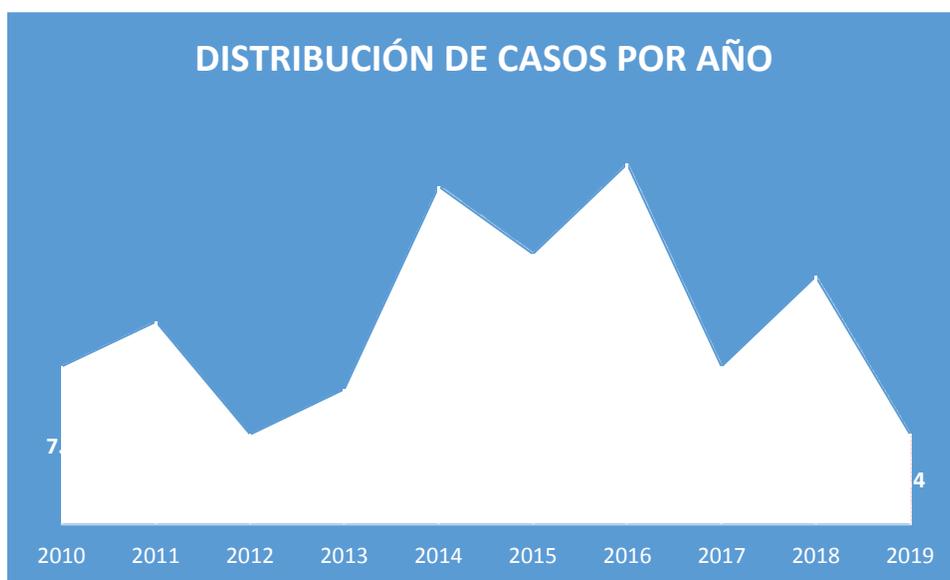
Se trata de un estudio observacional descriptivo, retrospectivo.

Se solicitaron al servicio de informática los registros de expediente de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis en sus diferentes variedades entre enero del 2010 a mayo del 2019; de los cuales se obtuvieron 626 expedientes electrónicos, cumpliendo los criterios de inclusión únicamente 91 expedientes. De los pacientes excluidos 257 tuvieron contacto con algún paciente con tuberculosis y recibieron tratamiento profiláctico, en 131 pacientes se descartó la enfermedad, 100 pacientes perdieron seguimiento, 34 pacientes tuvieron contacto con tuberculosis, pero no recibieron tratamiento, 7 pacientes contaban con expediente incompleto y 6 pacientes tuvieron contacto con tuberculosis y se mantuvieron en vigilancia.

A continuación, se describen los resultados obtenidos.

La mayor frecuencia de los casos se observó en los años 2014 y 2016, y la menor frecuencia se observó en el año 2012. (Gráfica 1)

Gráfica 1. Distribución de casos de tuberculosis del 2010 al 2019.



Respecto a la distribución por sexo, se observó que 44 pacientes (48%) corresponden al sexo masculino y 47 pacientes (52%) corresponden al sexo femenino. (Gráfica 2)

Gráfica 2. Distribución de casos por sexo.



La edad de los pacientes oscila entre 1 y 18 años, con una media de 8.03 años y una desviación estándar (DS) \pm 5.32 años.

Se analizó la procedencia de los pacientes; el 92% (84 pacientes) eran del estado de Morelos, el 7% (6 pacientes) provienen del estado de Guerrero y 1% (1 paciente) del Edo. De México.

Los municipios con mayor cantidad de pacientes diagnosticados con tuberculosis en el estado de Morelos fueron Cuernavaca y Cuautla con un 15% y 12% respectivamente. (Tabla 1)

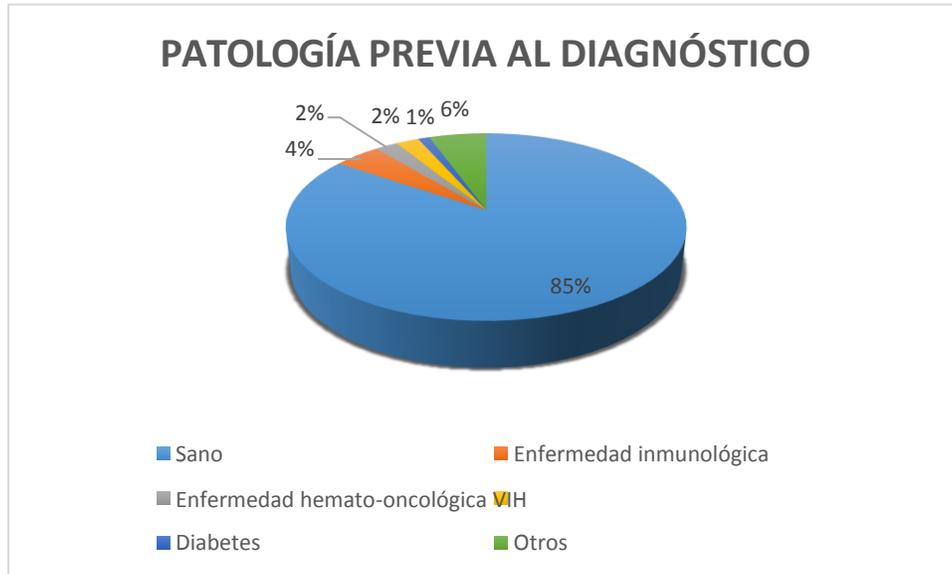
Tabla 1. Distribución de casos de acuerdo a municipio de procedencia.

Municipio de procedencia	Frecuencia	Porcentaje
Amacuzac	2	2.2
Axochiapan	1	1.1
Ayala	2	2.2
Cuautla	11	12.1
Cuernavaca	14	15.4
Emiliano Zapata	4	4.4
Jantetelco	2	2.2

Jiutepec	7	7.7
Jojutla	3	3.3
Miacatlán	2	2.2
Ocuituco	4	4.4
Puente de Ixtla	1	1.1
Temixco	8	8.8
Tepalcingo	1	1.1
Tepoztlán	3	3.3
Tetela del volcán	2	2.2
Tlalnepantla	1	1.1
Tlaltizapán de Zapata	4	4.4
Tlaquiltenango	1	1.1
Xochitepec	3	3.3
Yautepec	3	3.3
Yecapixtla	4	4.4
Zacatepec	1	1.1
Guerrero	6	6.6
Otros	1	1.1
Total	91	100.0

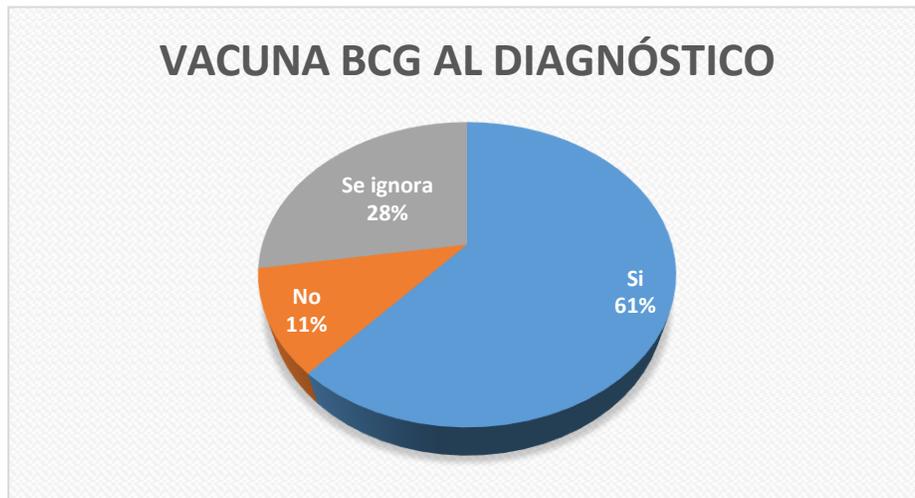
Respecto a el estado de salud previo de los pacientes se observó que el 85% (77 pacientes) se consideraban previamente sanos al momento del diagnóstico, el 4% (4 pacientes) tenían enfermedades inmunológicas como deficiencias del sistema inmune humoral o celular; un 2% (2 pacientes) presentaban enfermedades hematológicas; y solo se observó el 2% (2 pacientes) con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana. (Gráfica 3)

Gráfica 3. Distribución de casos de acuerdo a la patología previa al diagnóstico.



En cuanto a la vacuna de BCG se encontró que el 61% (56 pacientes) contaban con la vacuna registrada en la cartilla de vacunación o se observó la cicatriz en el brazo, el 11% (10 pacientes) no contaban con la vacuna; en el 28% (25 pacientes) “se ignora la información” (Gráfica 4)

Gráfica 4. Distribución de casos de acuerdo a su estado de vacunación.



El COMBE fue positivo en solo 20 pacientes (22%); en 52 pacientes (57%) el COMBE fue negativo, en 19 pacientes (21%) ignoraban si sus familiares tenían diagnóstico de tuberculosis. (Gráfica 5)

Gráfica 5. Distribución de casos de acuerdo al COMBE.

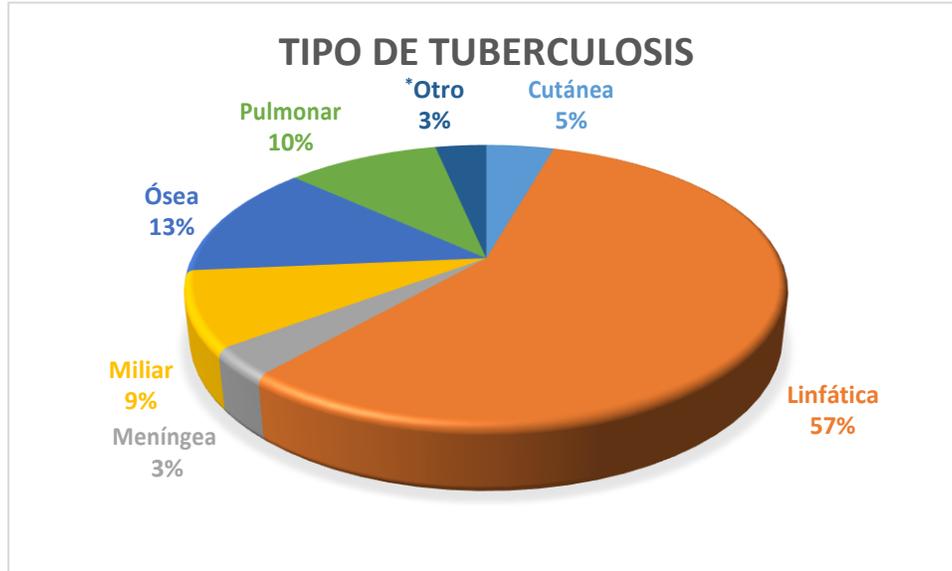


La ingesta de productos lácteos no pasteurizados es muy frecuente entre la población del estado de Morelos, siendo un factor de riesgo importante para desarrollar la enfermedad; de los 91 pacientes con diagnóstico de tuberculosis 33 pacientes (36.3%) tuvieron ingesta de lácteos no pasteurizados, 17 pacientes (18.7%) no tenían antecedente de ingesta de productos no pasteurizados y 41 pacientes (45.1%) no recordaba el dato.

De los 33 pacientes que tuvieron ingesta de productos lácteos no pasteurizados 8 pacientes (24%) tuvieron aislamiento de *M. bovis* y a 5 pacientes (15%) se les aisló *M. tuberculosis*. En el resto 61% no se realizó cultivo o no se obtuvo aislamiento. En los 17 pacientes que no contaron con ingesta de productos lácteos 9 pacientes (52%) tuvieron aislamiento de *M. bovis* y 8 pacientes (47%) no tuvo aislamiento.

Los tipos de tuberculosis que se diagnosticaron durante este periodo fueron las siguientes: tuberculosis linfática en un 57%, (52 pacientes), tuberculosis ósea en 13% (12 pacientes), tuberculosis pulmonar en el 10% (9 pacientes), tuberculosis miliar en el 9% (8 pacientes), tuberculosis cutánea en el 5% (4 pacientes), y tuberculosis meníngea en el 3% (3 pacientes). (Gráfica 6).

Gráfica 6. Distribución de casos de acuerdo al tipo de tuberculosis.



*Renal y peritoneal

En cuanto a los factores de riesgo que describe la literatura que son la falta de vacunación con vacuna de BCG, el COMBE y la ingesta de productos lácteos observamos lo siguiente resultados:

En la tuberculosis linfática (52 pacientes) 7 pacientes (13%) no contaban con vacuna de BGC, 7 pacientes (13%) presentaban COMBE positivo y 25 pacientes (48%) consumían de manera rutinaria productos lácteos no pasteurizados.

Los pacientes con tuberculosis ósea (12 pacientes), un paciente (8%) no contaba con vacuna de BGC, 4 pacientes (33%) presentaban COMBE positivo y 3 pacientes (25%) consumían de manera rutinaria productos lácteos no pasteurizados.

En los pacientes con tuberculosis pulmonar (9 pacientes), el 100% contaban con vacuna BCG, 6 pacientes (66%) presentaban COMBE positivo y 2 pacientes (22%) consumían de manera rutinaria productos lácteos no pasteurizados.

Los pacientes con tuberculosis miliar (8 pacientes), un paciente (12%) no tenía vacuna de BCG, 2 pacientes (25%) presentaban COMBE positivo y 2 pacientes (25%) consumían de manera rutinaria productos lácteos no pasteurizados.

En Tuberculosis cutánea (4 pacientes), solo un paciente (25%) no contaba con vacuna de BCG, no hubo pacientes con COMBE positivo o ingesta de productos lácteos no pasteurizados.

En Tuberculosis meníngea (3 paciente) no hubo pacientes sin vacuna de BCG, 1 paciente (33%) presentaba COMBE positivo, y no se registraron pacientes con ingesta de productos lácteos no pasteurizados. (Tabla 2)

Tabla 2. Distribución de casos de acuerdo a la asociación de factores asociados con el tipo de tuberculosis.

Factores asociados		Tipo de tuberculosis						
		Cutánea	Linfática	Meníngea	Miliar	Ósea	Pulmonar	Otro
		n=4 (%)	n=52	n=3	n=8	n=12	n=9	n=3
Ausencia de BCG		25%	13%	-	12%	8%	-	-
COMBE positivo		-	13%	33%	25%	33%	67%	-
Consumo de lácteos sin pasteurizar		-	48%	-	25%	25%	22%	33%

Se analizaron los tres síntomas principales asociados a tuberculosis en los diferentes tipos de tuberculosis diagnosticadas encontrando lo siguiente:

En la tuberculosis linfática el síntoma principal fue la fiebre en un 13% (7 pacientes), seguida de pérdida de peso en un 8% (4 pacientes) y la tos en el 4% (2 pacientes).

En la tuberculosis ósea, el síntoma principal fue la fiebre en un 16% (2 pacientes), la tos y la pérdida de peso estuvieron presentes en un 8% (1 paciente).

En la tuberculosis pulmonar se tiene como síntomas principales la fiebre y la tos en un 77% (7 pacientes) y la pérdida de peso en un 55% (5 pacientes).

En la tuberculosis miliar el 50% (4 pacientes) presentaron fiebre y pérdida de peso y el 88% (7 pacientes) presentaron tos.

La tuberculosis cutánea aparentemente cursó sin fiebre, tos ni pérdida de peso.

En la tuberculosis meníngea la fiebre se presentó en un 67% (2 pacientes), tos y pérdida de peso en un 33% (1 paciente). (Tabla 3)

Tabla 3. Distribución de casos de acuerdo a síntomas inespecíficos con el tipo de tuberculosis.

Síntomas	Tipo de tuberculosis						
	Cutánea	Linfática	Meníngea	Miliar	Ósea	Pulmonar	Otro
	n=4	n=52	n=3	n=8	n=12	n=9	n=3
Tos	-	4%	33%	88%	8%	77%	-
Fiebre	-	13%	66%	50%	16%	77%	33%
Pérdida de peso	-	8%	33%	50%	8%	55%	33%

Los síntomas por aparatos y sistemas de acuerdo al tipo de tuberculosis se describen de la siguiente manera:

De los 52 pacientes con tuberculosis linfática 48 pacientes (92%) presentaron crecimiento ganglionar.

En la tuberculosis ósea, 1 paciente (el 8%) presentó síntomas neurológicos, 1 paciente (8%) presentó crecimiento ganglionar, y 1 paciente (8%) tuvo síntomas pulmonares.

En los pacientes con tuberculosis pulmonar, 8 pacientes (88%) presentaron síntomas pulmonares como tos, hemoptisis, y esputo asalmonelado.

Los pacientes con tuberculosis miliar 1 paciente (12%), cursó con síntomas neurológicos como cefalea, visión borrosa, acúfenos y mareos; 3 pacientes (38%) observaron crecimiento ganglionar, y 3 pacientes (38%) presentaron síntomas abdominales como: dolor, vómito, distensión abdominal, diarrea o estreñimiento, 2 pacientes (25%) presentaron síntomas pulmonares.

En la tuberculosis cutánea 3 de 4 pacientes (75%) presentaron crecimiento ganglionar.

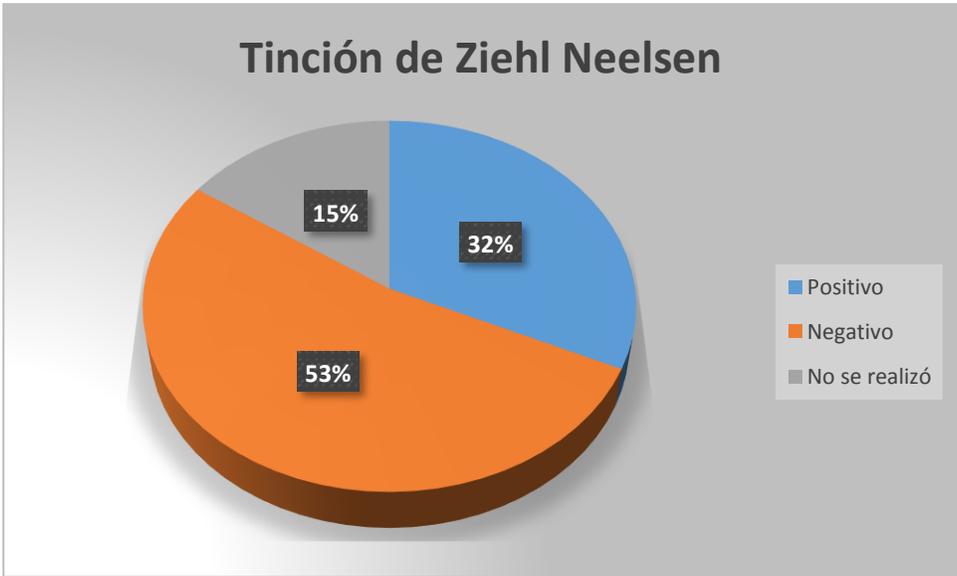
Los pacientes con tuberculosis meníngea 3 pacientes (100%). presentaron síntomas neurológicos como cefalea, visión borrosa, acúfenos y mareos.

Los métodos de diagnóstico utilizados fue la reactividad a la prueba de PPD, la tinción de Ziehl Neelsen, cultivo de líquido o muestra y la realización de la prueba de PCR específica. Del total de pacientes a 50 pacientes (55%) se les realizó la prueba de PPD y el 50% (25 pacientes) fue reactivo (Gráfica 7); la tinción específica se realizó en 77 pacientes (85%), siendo positivo en el 37% (29 pacientes) (Gráfica 8); los cultivos se realizaron en 59 pacientes en 64% (38 pacientes) se logró hacer el aislamiento (Gráfica 9). La PCR se realizó en 49 pacientes (54%) siendo positivo en el 63% (31 pacientes). (Gráfica 10).

Gráfica 7. Distribución de casos de acuerdo al PPD al diagnóstico.



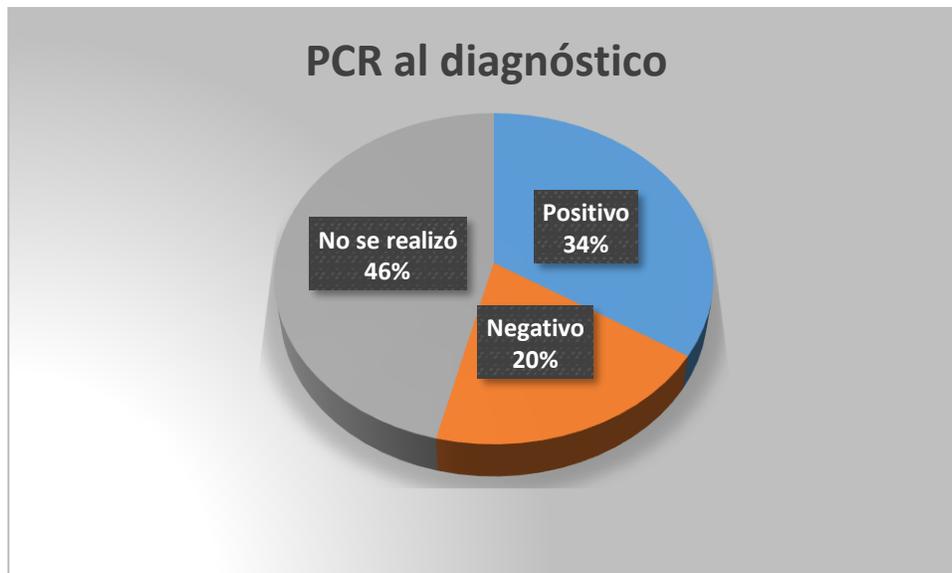
Gráfica 8. Distribución de casos de acuerdo a la Tinción de Ziehl Neelsen.



Gráfica 9. Distribución de casos de acuerdo al cultivo al diagnóstico.



Gráfica 10. Distribución de casos de acuerdo al estudio de PCR.



Siguiendo con el diagnóstico por laboratorio asociado a cada tipo de tuberculosis se encontró:

En los pacientes con tuberculosis ganglionar (52 pacientes) se realizó PPD en 26 pacientes en el 57% fue positivo. La tinción de Ziehl Neelsen se realizó en 44 pacientes y fue positiva en el 40%. La prueba de PCR se realizó en 26 pacientes y fue positiva en el 61%. No se realizó prueba de ADA ni Quantiferon en ningún paciente.

En los pacientes con diagnóstico de tuberculosis ósea (12 pacientes) la prueba de PPD se realizó en 8 pacientes y fue positiva en el 50%. La tinción de Ziehl Neelsen se realizó en 11 pacientes y en el 18% se reportó positiva. La prueba de PCR se realizó en 8 pacientes y fue positiva en el 87%. No se realizó prueba de ADA ni Quantiferon en ningún paciente.

Del grupo de pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar (9 pacientes) se realizó PPD en 8 pacientes y fue positivo en el 37%. La tinción de Ziehl Neelsen se realizó en los 9 pacientes, en el 33% fue positivo. La prueba de PCR se realizó en 4 pacientes, fue positiva en el 25%. La prueba de ADA se realizó en 1 paciente siendo positiva en el 100%. No se realizó prueba de Quantiferón.

En los pacientes con diagnóstico de tuberculosis miliar (8 pacientes) se realizó PPD a 3 pacientes, fue positivo en el 33%. La tinción de Ziehl Neelsen se realizó en 5 pacientes, siendo positivo en el 60%. La prueba de PCR se realizó en 5 pacientes, siendo positiva en el 80% de estos. No se realizó prueba de ADA ni Quantiferon en ningún paciente.

En los pacientes con diagnóstico de tuberculosis cutánea (4 pacientes) se realizó PPD a un solo paciente y en este fue reportada como positiva. La tinción de Ziehl Neelsen se realizó en 4 pacientes siendo positivo en el 25%. La prueba de PCR se

realizó en 3 pacientes, siendo positiva en el 100% de estos. No se realizó prueba de ADA ni Quantiferon en ningún paciente.

En el grupo de pacientes con tuberculosis meníngea (3 pacientes) se realizó PPD a 1 paciente siendo negativa en este paciente. La tinción de Ziehl Neelsen se realizó en 1 paciente, siendo positivo en este. La prueba de PCR se realizó en 1 paciente, sin resultados positiva. La prueba de ADA se realizó en 1 paciente, siendo positiva en este paciente. No se realizó prueba de Quantiferón.

El diagnóstico de tuberculosis por patología se realizó en 76 pacientes (83%) siendo positivo en 73 pacientes (96%). El diagnóstico microbiológico se logró únicamente en 36 de pacientes (40%) del total de pacientes observados, *M. bovis* fue el principal microorganismo aislado en un 29% (26 pacientes), *M. tuberculosis* en segundo lugar con un 11% (10 pacientes).

En cuanto al aislamiento del germen en la tuberculosis linfática se aisló *M. bovis* en 15 pacientes (29%), y *M. tuberculosis* en 6 pacientes (12%).

En la tuberculosis ósea el único germen aislado fue *M. bovis* en 4 pacientes (33%).

En la tuberculosis pulmonar *M. bovis* fue aislado en la misma frecuencia que *M. tuberculosis* 2 pacientes (22%) cada uno.

En la tuberculosis miliar *M. tuberculosis* fue aislado en 2 pacientes (25%) *M. bovis* en 1 paciente (12%).

En la tuberculosis cutánea, el único germen aislado fue *M. bovis* en un paciente (25%).

En la tuberculosis meníngea se aisló *M. bovis* en un paciente (33%). (Tabla 4)

Tabla 4. Distribución de casos de acuerdo a los aislamientos obtenidos con el tipo de tuberculosis.

Aislamiento	Tipo de tuberculosis						
	Cutánea	Linfática	Menígea	Miliar	Ósea	Pulmonar	Otro
	n=4	n=52	n=3	n=8	n=12	n=9	n=3
<i>M. tuberculosis</i>	0	6	0	2	0	2	0
<i>M. bovis</i>	1	15	1	1	4	2	2

Por último, respecto al diagnóstico con apoyo de los estudios de gabinete se encontró que en la tuberculosis linfática únicamente 7 pacientes (13%) presentaron una tomografía toraco-abdominal con alteraciones y 4 pacientes (8%) la radiografía de tórax anormal.

La tuberculosis ósea presentó en 9 pacientes (75%) una radiografía de tórax alterada, 6 pacientes (50%) con tomografía de extremidades alterada y 4 pacientes (33%) con resonancia de extremidades con datos positivos para la enfermedad.

La tuberculosis pulmonar tuvo 7 pacientes (78%) con radiografía de tórax alterada y en 4 pacientes (44%) la tomografía de tórax estuvo alterada.

En la tuberculosis miliar 1 paciente (25%) presentó alteración en la radiografía de tórax, 4 pacientes (50%) presentaron tomografía toraco-abdominal con algún dato de la enfermedad y un paciente (25%) tuvo una resonancia magnética toraco-abdominal alterada.

En la tuberculosis cutánea un paciente (25%) presentó la radiografía de tórax alterada al igual que la tomografía toraco-abdominal.

La tuberculosis menígea tuvo 2 pacientes con alteración en la tomografía cerebral (67%) y 1 paciente (33%) con alteración en la resonancia magnética cerebral.

(Tabla 5)

Tabla 5. Distribución de casos de acuerdo a las pruebas de gabinete con el tipo de tuberculosis.

Pruebas de gabinete	Tipo de tuberculosis						
	Cutánea	Linfática	Meníngea	Miliar	Ósea	Pulmonar	Otro
	n=4	n=52	n=3	n=8	n=12	n=9	n=3
Rx +	1	4	0	1	9	7	1
TAC +	1	7	2	4	6	4	1
RMN +	0	0	1	1	4	0	0

12. Análisis

Los resultados que se obtuvieron en este estudio demuestran los diferentes espectros que puede presentar la tuberculosis en los pacientes que son atendidos en el HNM.

De acuerdo a un estudio realizado en Chihuahua en el año 2009 que explica la epidemiología en tuberculosis infantil⁴⁴, no se ha encontrado un predominio significativo por algún sexo en los pacientes con tuberculosis menores de 19 años, en nuestro estudio de igual manera el predominio del sexo femenino fue ligeramente mayor (52%) que el sexo masculino (48%). (Gráfica 2)

La mayoría de los pacientes son procedentes del estado de Morelos considerando que es en dónde se encuentra el Hospital, en segundo lugar, del estado de Guerrero se consideran los municipios más cercanos a Morelos, se debe de considerar que la tuberculosis es una de las prioridades del sector salud por lo que existen programas a nivel nacional para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes y evitar que la lejanía de los centros sea un factor de fracaso en el tratamiento. (Tabla 1)

La edad de presentación de los pacientes se encontró con una media de 8 años coincidiendo con el primer pico de edad que marca la literatura lo cual se encuentra en el informe global de la tuberculosis publicado en el 2017.³

Respecto a la patología previa que presentan los pacientes con diagnóstico de tuberculosis, el 15% presentan alguna patología previa (Gráfica 3), y de estos pacientes el 9% presentan una patología relacionada con algún tipo de inmunosupresión. Los estudios realizados en México hasta el 2014 se reporta que el 31% de la población menor de 19 años con tuberculosis presentaban una enfermedad previa⁵⁵; la tuberculosis se ha visto asociado con mayor frecuencia a enfermedades con algún tipo de inmunosupresión. De igual manera se reporta una asociación entre VIH y tuberculosis del 2.1% coincidiendo con el 2% de pacientes que tuvieron coinfección de VIH con tuberculosis en nuestro estudio; y con el 3% reportado en países desarrollados. La asociación entre tuberculosis y enfermedades oncológicas se reportan en un 0.3% en la epidemiología nacional, en nuestro reporte este porcentaje es del 2% en pacientes con enfermedades hemato-oncológicas previo a la infección por tuberculosis, este Hospital tiene una gran afluencia de pacientes hemato-oncológicos por tratarse de un hospital de tercer nivel.

La vacunación por BCG se encontró en el 61% (gráfica 4) de los pacientes que se incluyeron en el estudio; de manera diferente a la literatura la cual marca que alrededor el 95% de los niños mexicanos menores de un año tienen aplicada la vacuna de tuberculosis. Esta diferencia podría ser asociada al desabasto de vacunas que se sufre de manera periódica en los centros de primer contacto, lo que hace que tengamos pacientes susceptibles a ser infectados.^{10, 50}

La literatura reporta que el método para adquirir la tuberculosis más frecuente es por el contagio de un paciente adulto los cuales son considerados bacilíferos, y tienen la capacidad de infectar hasta a 20 personas, sin embargo, en nuestra revisión se encontró que solo el 22% (Gráfica 5) de los pacientes presentaban contacto con un paciente conocido como tuberculoso o como tosedor crónico.¹⁰

Se encontró que el 36% de los pacientes estudiados presentan ingesta de productos lácteos no pasteurizados (Gráfica 6), lo cual se considera una costumbre arraigada en la población del estado de Morelos y en algunas otras entidades; los cuales al no apearse a un proceso de pasteurización implican un riesgo para la salud, en el 24%

de los pacientes (8 pacientes) que lo consumían de manera regular en nuestro estudio se encontró un aislamiento de *M. bovis*.

De acuerdo al tipo de tuberculosis encontramos que en la tuberculosis linfática tiene una asociación con la ingesta de productos lácteos no pasteurizados, ya que el 48% de los pacientes tenían el antecedente de consumirlos de manera rutinaria. En la tuberculosis ósea el 33% de los pacientes presentaban COMBE positivo, considerando la principal vía de entrada la pulmonar. En la tuberculosis pulmonar el 66% de los pacientes presentaban COMBE positivo como principal factor de riesgo al igual que lo reportado en la literatura, de manera adicional se encontró que el 100% de los pacientes se encontraban vacunados al momento del diagnóstico lo cual difiere con la efectividad de la vacuna BCG para formas pulmonares reportada en la literatura la cual es cercana al 50%.⁵² Este resultado posiblemente se encuentre sesgado por el tamaño de la muestra de nuestro estudio.

En la tuberculosis miliar 25% de los pacientes presentaba COMBE positivo y el mismo porcentaje consumían de manera rutinaria productos lácteos no pasteurizados. Desafortunadamente se tratan de pacientes independientes, por lo que no presentan los dos factores asociados.

En la tuberculosis cutánea el único factor de riesgo que se identificó fue la ausencia de vacunación contra tuberculosis al momento del diagnóstico.

En la tuberculosis miliar por otro lado se encontró que el 100% de los pacientes contaban con la vacuna al momento del diagnóstico lo cual puede ser explicado por que la vacuna proporciona una cobertura contra la forma meníngea del 65 al 91%¹⁷. (Tabla 2)

En nuestro estudio se encontró que la forma clínica de tuberculosis más frecuente es la ganglionar (57%), seguida de la ósea con 13%, pulmonar, miliar, cutánea y meníngea; lo anterior difiere de lo expuesto en las cifras de epidemiología nacional para pacientes menores de 19 años hasta el año 2014 en dónde se reporta como forma clínica más frecuente la pulmonar, seguida de la forma ganglionar, miliar, meníngea,

ósea y el último lugar la forma cutánea. Estos resultados se podrían explicar por la asociación con factores de riesgo, como la ingesta de productos lácteos no pasteurizados el cual se asocia principalmente a las formas ganglionares.¹⁰

En cuanto a los reportes mundiales en estudios y revisiones sobre la enfermedad se encuentra que el tipo más frecuente es la tuberculosis pulmonar,¹⁷ la ganglionar constituye hasta el 50% de las formas extrapulmonares, la forma miliar 1%²², la ósea 1 al 5%¹⁵, la meníngea en un 2%¹⁴, por lo que algunos de nuestros resultados también difieren de la literatura a nivel mundial.

En 2014 se realizó un estudio en un Hospital de tercer nivel de la Ciudad de México, el Instituto Nacional de Pediatría, dónde se analizaron las características clínicas y paraclínicas de la tuberculosis pulmonar, se reporta el 5.4% del total de casos difiriendo de igual manera a la literatura mundial en pediatría; lo cual sugiere que en nuestro país los mecanismos de contagio son diferentes al resto de la población, siendo más susceptibles a enfermedad por diseminaciones antes que por contacto con pacientes bacilíferos.⁵⁵

La tuberculosis extrapulmonar en nuestro estudio es del 90% con la forma ganglionar en primer lugar, este porcentaje en nuestro estudio puede verse influenciado por tratarse de una población pediátrica.

Al evaluar la clínica presente en nuestros pacientes se tomaron en cuenta dos clasificaciones, la primera con los síntomas universales e inespecíficos sugestivos de la enfermedad los cuales son tos, fiebre y pérdida de peso, encontrando que estos síntomas se encuentran en más de la mitad de los pacientes con tuberculosis pulmonar y miliar, el resto de las formas clínicas lo presentaron en menor frecuencia; la fiebre puede ser debido a la actividad inmune que se inicia en la infección, la tos en muchas ocasiones se explica por la compresión de los bronquios cuando existe un incremento en ganglios cercanos, en la tuberculosis cutánea no presentó ninguno de estos tres síntomas. (Tabla 3) Lo anterior explica el amplio espectro clínico de la enfermedad, la cual en ocasiones puede ser paucisintomática o incluso en algunas ocasiones asintomática, de igual manera habrá que tomar en cuenta el estado inmunológico de los pacientes que en la mayoría de los casos permiten la presentación de estos

síntomas, lo cual hace más difícil el diagnóstico de esta entidad y explicaría el por qué se identifica de manera tardía o en fase avanzadas de la enfermedad.

Al describir los síntomas específicos por aparatos de acuerdo al tipo de tuberculosis se encuentra que los pacientes con diagnóstico de tuberculosis ganglionar el 92% presentaron incremento de volumen ganglionar, lo cual podría sugerir un diagnóstico de sospecha al primer contacto.

El 88% de los pacientes con Tb pulmonar presentó algún tipo de síntoma relacionado con la vía respiratoria (tos, hemoptisis, esputo asalmonelado, etc.) estos síntomas también se identificaron en el 94% de los pacientes con Tb pulmonar en el estudio realizado en el INP.⁵⁵

La tuberculosis miliar se considera una forma diseminada tiene el mayor espectro de síntomas, el 38% de síntomas son a nivel de tubo digestivo, (dolor, vómito, distensión abdominal, diarrea, etc.), 38% de los pacientes cursaron con crecimiento ganglionar y el 25% con síntomas pulmonares. Al tener una sintomatología tan diversa implica un reto al momento del diagnóstico ya que se puede confundir con otras patologías, y por consiguiente retardo del diagnóstico y mayor riesgo de complicaciones y diseminación.

En la tuberculosis cutánea se identificó crecimiento ganglionar en 75% de los pacientes, este tipo de manifestación de tuberculosis se consideraría la más difícil de sospechar y por consiguiente de diagnosticar, debido a la ausencia de algún síntoma específico y su semejanza con diversas patologías cutáneas²⁵.

En la forma meníngea el 100% de los pacientes presentaron síntomas neurológicos como la cefalea, mareo, visión borrosa, acúfenos y mareos, esto se debe a que los principales sitios de afección son las meninges y los vasos sanguíneos los cuales inician una reacción irritativa en el tejido vecino y esto desencadena la sintomatología.

Al evaluar los métodos diagnósticos (Tabla 4) se encontró que no fue posible realizar en todos los pacientes la batería de métodos diagnósticos como se marca en la literatura, en algunas veces el sitio de afección es de difícil acceso a la toma de muestras o de biopsias; o en algunas unidades hospitalarias la falta de recursos lo cual

impide la realización de las pruebas. En el caso de HNM por el momento solo se cuenta con cultivo, tinción de Ziehl Neelsen y PPD. No en todas las ocasiones se encuentran los insumos necesarios para realizar esta batería de estudios lo que explica el por que no todos los pacientes cuentan con ellos. El Quantiferon, ADA y la PCR no se realizan en el hospital por lo que dependen de recursos externos.

En la tuberculosis linfática el 28% fueron reactivos a PPD lo cual se encuentra muy por debajo de los hallazgos en la literatura que reportan de 70 a 90% de reactividad en estos casos.¹⁵ Lo cual se puede explicar por el efecto Booster (Si se administra la tuberculina a personas vacunadas con BCG o a personas infectadas por M. tuberculosis la sensibilidad a la tuberculina se encuentra disminuida, la reacción al primer test puede ser menor o incluso estar ausente).

La tinción fue positiva en el 35% de los casos lo cual se encuentra por arriba de lo reportado en la literatura que es del 25 al 30% de los casos. El cultivo fue positivo en el 40% lo cual se acerca al 50% reportado en la literatura.¹⁷

En la tuberculosis ósea el 33% de los pacientes presentaron reactividad al PPD, el 50% un cultivo positivo lo cual está por debajo de los reportes de la literatura en donde se reportan hasta el 75% de positividad en el cultivo.¹⁴ La falta de sospecha del diagnóstico al momento de la intervención quirúrgica puede explicar el porcentaje tan bajo de aislamiento.

En el caso de la tuberculosis pulmonar el 33% de los pacientes presentó un PPD reactivo, la tinción específica y un cultivo positivo en el 45% de los casos lo cual se encuentra dentro del espectro reportado en la literatura que menciona que del 20 al 75% de los cultivos serán positivos, la PCR fue positiva en 1% de los pacientes a comparación con el 83% reportado en el estudio de revisión del Instituto Nacional de Pediatría en la ciudad de México considerando que nuestra muestra de pacientes con este tipo de tuberculosis es menor a la de ese estudio, además de que el hospital por el momento no cuenta con la prueba.⁵⁵

En la tuberculosis miliar el 50% de los pacientes cursaron con un cultivo positivo y PCR positiva, estos datos coinciden con lo reportado en la literatura internacional.¹⁴

Los pacientes con tuberculosis cutánea presentaron una PCR positiva en el 75% de los casos. El resto de los métodos diagnósticos (cultivo, PPD y tinción específica) se reportó positivo en el 25% de los pacientes. Lo cual debe tomarse con reserva ya que la muestra es pequeña en este tipo de tuberculosis (4 pacientes).

El diagnóstico microbiológico (Tabla 5) se logró en el 40% de los pacientes. *M. bovis* fue el principal microorganismo aislado en un 29% (26 pacientes) y *M. tuberculosis* en segundo lugar con un 11% (10 pacientes). De acuerdo al tipo de presentación clínica en la tuberculosis ganglionar *M. bovis* se aisló de manera más frecuente en el 29% de los pacientes, lo cual correlaciona con el antecedente de la ingesta de productos lácteos no pasteurizados. Respecto a la asociación de *M. bovis* y la ingesta de productos lácteos solo 9 tenían antecedente, en 8 fue negativo y 9 ignoraban el dato, debido a que son pocos datos es difícil realizar una asociación.

En la tuberculosis ósea solo se encontró *M. bovis* en 33% de los pacientes, lo cual puede deberse a el tipo de adquisición de la enfermedad, ya sea por ingesta de productos lácteos no pasteurizados o post vacunal. Hasta el momento no se cuenta con una frecuencia de contagio posterior a la vacuna por lo que se considera solo una posibilidad.

En la tuberculosis pulmonar se encontró que *M. bovis* se aisló en un 22% y con el mismo porcentaje *M. tuberculosis*. En estos pacientes el tipo de contagio es principalmente por el contacto con pacientes bacilíferos, y de igual manera se puede adquirir por diseminación hematogena.

En la tuberculosis miliar el germen más frecuentemente aislado es *M. tuberculosis* en el 25% de los pacientes. En la tuberculosis cutánea el único germen aislado fue *M. bovis* en el 33% de los pacientes lo cual es similar al 97% de infección por *M. bovis* que marca la literatura.²⁵ Sólo se reportan estos dos tipos de microorganismos, los cuales son los más frecuentes en nuestro país.

En los estudios de gabinete se encuentra que la radiografía de tórax se realizó en el 73% siendo positiva en 23 pacientes (34%) con hallazgo de alguna alteración como el complejo primario (generalmente infiltrado parahiliar), hiperinsuflación unilateral, atelectasias, consolidación alveolar, derrame pleural y empiema³⁹, este estudio es de fácil acceso y contamos en el hospital con él, es por eso que se realiza de manera rutinaria en todos los pacientes con sospecha de tuberculosis.

La tomografía por otro lado es un estudio costoso y que requiere de algunas condiciones específicas, como lo es la sedación de los pacientes preescolares y lactantes, se utilizó en el 37% y se obtuvo algún dato sugestivo en 73% de los pacientes a los que se le realizó, ya que este estudio permite analizar las estructuras anatómicas con mayor detalle, se puede realizar de los segmentos anatómicos de donde se sospecha la infección.

La resonancia se realizó en el 16% , esto debido a que nuestra institución no cuenta con este servicio, por lo que es necesario subrogarlo y solo se cubre por los servicios de salud en cierto tipo de pacientes, por lo que el acceso a ella se vuelve más complicado, de los pacientes a los que se le realizó el 40% (6 pacientes) obtuvo algún tipo de resultado anormal, sugestivo del proceso inflamatorio causado por la infección por tuberculosis. Al igual que la tomografía se realiza de los diferentes segmentos anatómicos, siendo más frecuente la resonancia de cráneo en búsqueda de tuberculomas en los pacientes con tuberculosis meníngea, seguida de la resonancia ósea en búsqueda de lesiones sugestivas de tuberculosis ósea.

13. Conclusiones

La tuberculosis es una enfermedad que se conoce desde los inicios de los estudios de la microbiología, ha tenido un repunte en la investigación por la aparición de la infección por VIH, por incremento en inmunodeficiencias, el avance del tratamiento antitumoral y enfermedades inflamatorias crónicas que se acompañan de afectación del sistema inmune como Diabetes.

Tiene una amplia gama de manifestaciones clínicas que se pueden confundir con otras entidades clínicas, por lo que en ocasiones dificulta un diagnóstico oportuno; debido a esto es necesario identificar los signos y síntomas claves, factores de riesgo, así como los diferentes métodos diagnósticos, para lograr un diagnóstico de certeza, un tratamiento oportuno y evitar complicaciones.

En este estudio se confirmaron factores asociados para la presentación de esta enfermedad relacionadas con el huésped, el ambiente y el tipo de microorganismo (COMBE, estado inmunológico, estado de vacunación e ingesta de productos lácteos no pasteurizados).

Se identificaron los municipios dónde es más frecuente que los pacientes presenten la enfermedad, así como la edad de presentación más frecuente, el tipo de aislamiento más frecuente lo que en un futuro se podrá contar con orientación para el establecimiento el diagnóstico de manera más dirigida. De particular relevancia fue identificar a *M. bovis* como el germen principal en los casos tratados en nuestro Hospital, lo cual orientará hacia una conducta terapéutica particular hacia este germen. Además, esta información nos permitiría poner en práctica estrategias de prevención como regular los productos lácteos no pasteurizados.

Se encontró que los métodos diagnósticos que se realizan en la mayoría de los pacientes es factible realizarlos o se tienen a su alcance, con excepción del Quantiferón, lo que nos permite acercarnos de diversas maneras a una integración diagnóstica más certera y con menos casos de falsos positivos. En nuestra población el cultivo y la PCR se encuentran con resultados positivos por arriba de la literatura, y se consideran accesibles para nuestro tipo de población.

Además, se identificó que los sitios de presentación en el tipo de población que se observa en este hospital son similares a otros hospitales de tercer nivel, pero diferente a los reportados en la literatura en reportes de tuberculosis infantil. Lo cual nos permite sospechar de algunas formas específicas como la ganglionar o la ósea en los

pacientes con factores de riesgo particulares, lo que abre la posibilidad de proponer estudios de asociación para dichas variables.

En este estudio se integra la caracterización de las variables que podrán mejorar las estrategias de abordaje de los pacientes a nivel pediátrico para así ofrecer una atención de manera oportuna, dando oportunidad a un inicio temprano de tratamiento lo que podría disminuir las complicaciones, los costos de estancia, de tratamiento y de los paraclínicos. Lo cual se espera lograr con: realizar sesiones académicas para recordar a los médicos de primer contacto el espectro clínico y la importancia a nivel mundial de esta enfermedad, y posterior a su sospecha se espera una solicitud de los exámenes iniciales al primer contacto (PPD, baciloscopia, estudios de imagen como RX) y canalizar a la clínica de tuberculosis como paciente sospechoso de la enfermedad. Buscamos concientizar a la población médica (pediatras y sub especialistas) además de los médicos en formación (residentes, estudiantes, internos) a pensar en esta enfermedad ante la aparición de cualquier signo y síntomas de los descritos anteriormente, (fiebre, pérdida de peso, síntomas neurológicos o linfadenopatía), así como identificar los factores de riesgo de esta enfermedad.

14. Bibliografía

1. Dorronsoro I, Torroba L. Microbiología de la tuberculosis. 2007; 30:67–86.
2. Global tuberculosis report 2018
3. El S, Fin E, Sostenible D, Unidas N, Fin E, Tb L, et al. Informe mundial sobre la tuberculosis 2017. 2017;
4. Thomas TA. Tuberculosis in Children. Thorac Surg Clin. 2019;29(1):109–21.
5. Saldaña NG, Iván J, Bejarano C. Tratamiento de la tuberculosis farmacorresistente: nueva posición de la OMS y su impacto en pediatría. 2018;159–66.
6. OPS 2018

7. Cenaprece 2015
8. SUIVE 2017
9. Cenaprece 2016
10. Plataforma Única de Información/SUIVE/DGE/SS.
11. Dorronsoro I, Torroba L. Microbiología de la tuberculosis. 2007;30:67–86.
12. Mandal N, Anand PK, Gautam S, Das S, Hussain T. Critical Reviews in Microbiology Diagnosis and treatment of paediatric tuberculosis : An insight review. *Crit Rev Microbiol* 2017;0(0):000.
13. SINAVE 2019.
14. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Paediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(8):498–510.
15. Carrol ED, Clark JE, Cant AJ. Non pulmonary tb. 2001;8811:113–9.
16. Social G, President N. What We Don’ t Know We Don’ t Know. 2010;328(May):852–7.
17. Programa nacional de tuberculosis ISBN 970-721-334-5
18. Lozano J Doyma 2002 vol: 21 (8) pp: 102-110
19. Bourgi K, Fiske C, Sterling TR. Tuberculosis Meningitis. *Curr Infect Dis Rep.* 2017;19(11):4–12.
20. Mezochow A, Thakur K, Vinnard C. Tuberculous Meningitis in Children and Adults: New Insights for an Ancient Foe. 2017.
21. Rohlwink UK, Donald K, Gavine B, Padayachy L, Wilmshurst JM, Fieggen GA, et al. Clinical characteristics and neurodevelopmental outcomes of children with tuberculous meningitis and hydrocephalus. *Dev Med Child Neurol.* 2016;58(5):461–8.
22. Mert A, Arslan F, Kuyucu T, Koc EN, Ylmaz M, Turan D, et al. Miliary tuberculosis: Epidemiological and clinical analysis of large-case series from moderate to low tuberculosis endemic Country. *Med.* 2017;96(5):e5875.
23. Vetrichelvan D, Pasupathy U, Sivaprakasam E, Janarthanan M. Tibial osteomyelitis with cold abscess within calf muscles in a toddler referred with suspected oligoarthritis to rheumatology clinic. *BMJ Case Rep.* 2018;bcr-2018-227092.

24. Qian X, Nguyen DT, Lyu J, Albers AE, Bi X, Graviss EA. Risk factors for extrapulmonary dissemination of tuberculosis and associated mortality during treatment for extrapulmonary tuberculosis article. *Emerg Microbes Infect* 2018;7(1):1–14.
25. Dos Santos JB, Figueiredo AR, Ferraz CE, de Oliveira MH, da Silva PG, de Medeiros VLS. Cutaneous Tuberculosis: Epidemiologic, Etiopathogenic and Clinical Aspects - Part I. *An Bras Dermatol* 2014;89(2):219–28.
26. Hallensleben ND, de Vries HJC, Lettinga KD, Scherpbier HJ. Tuberculids: cutaneous indicator diseases of *Mycobacterium tuberculosis* infection in young patients. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2016;30(9):1590–3.
27. Dos Santos JB, Ferraz CE, da Silva PG, Figueiredo AR, de Oliveira MH, de Medeiros VLS. Cutaneous tuberculosis: Diagnosis, histopathology and treatment - Part II. *An Bras Dermatol.* 2014;89(4):545–55.
28. Adetifa IMO, Kendall L, Donkor S, Lugos MD, Hammond AS, Owiafe PK, et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection in close childhood contacts of adults with pulmonary tuberculosis is increased by secondhand exposure to tobacco. *Am J Trop Med Hyg.* 2017;97(2):429–32.)
29. Belknap RW. Current Medical Management of Pulmonary Tuberculosis. *Thorac Surg Clin.* 2019;29(1):27–35.
30. Dunn JJ, Starke JR, Revell PA. Laboratory Diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* Infection and Disease in Children. *J Clin Microbiol.* 2016;54(6):1434–41.
31. Rigouts L. Clinical practice: Diagnosis of childhood tuberculosis. *Eur J Pediatr.* 2009;168(11):1285–90.
32. Thomas TA. Tuberculosis in Children. *Thorac Surg Clin [Internet].* 2019;29(1):109–21.
33. Mandal N, Anand PK, Gautam S, Das S, Hussain T. Critical Reviews in Microbiology Diagnosis and treatment of paediatric tuberculosis : An insight review. *Crit Rev Microbiol.* 2017;0(0):000.

34. Diagnosis and treatment of paediatric tuberculosis : An insight review. *Crit Rev Microbiol* 2017;0(0):000.
35. Bates M, O'Grady J, Maeurer M, Tembo J, Chilukutu L, Chabala C, et al. Assessment of the Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of tuberculosis with gastric lavage aspirates in children in sub-Saharan Africa: A prospective descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(1):36–42
36. Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, Michael JS, Gotuzzo E, Tahirli R, et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the Xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: A multicentre implementation study. *Lancet.* 2011;377(9776):1495–505.
37. Salinas C, Ballaz A, Diez R, Pocheville I. Estudio de contactos en niños y adolescentes usando el. 2011;74(6).
38. Roy-pabon CL, Perez-velez CM. Tuberculosis exposure , infection and disease in children : a systematic diagnostic approach. *Pneumonia* 2016;1–18.
39. Rigouts L. Clinical practice : Diagnosis of childhood tuberculosis. *Eur J Pediatr.* 2009;168(11):1285–90.
40. Schaaf HS, Garcia-Prats AJ, Donald PR. Antituberculosis drugs in children. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98(3):252–65.
41. Santos Preciado, Jose Ignacio, Franco Paredes. Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado (TAES o DOTS) para tuberculosis en poblaciones con niveles moderados de farmacorresistencia: perspectiva del impacto internacional. *Contribuciones del INCMNSZ 2005*
42. Ettehad D, Schaaf HS, Seddon JA, Cooke GS, Ford N. Treatment outcomes for children with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012 Jun;12(6):449–56.
43. Bojorquez-Chapela I, Bäcker CE, Orejel I, López A, Díaz-Quiñonez A, Hernández-Serrato MI, et al. Drug resistance in Mexico: Results from the National Survey on Drug-Resistant Tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(4):514–9.

44. Orozco I. Tuberculosis en pediatría: epidemiología. *Rev Enfermedades Infecc en Pediatría*. 2009; XXII(Num. 87):83–90.
45. Tuberculosis en las Américas 2018. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 2018. OPS/ CDE/18-036
46. Jenkins HE, Yuen CM. The burden of multidrug-resistant tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2018; 22 (5): S3-S6.)
47. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017
48. Moodley R, Godec T. Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials. *Eur Respir Rev*. 2016; 25: 29-35
49. Nassau K. Second Edition. *Mater Res Bull*. 2002;31(3):342–3
50. Tuberculosis PNDE. Guía Práctica.
51. Manual de procedimientos técnicos en vacunación. SSA 2002
52. Marte Hernández. Manual para la aplicación y manejo de vacunas. 3ª edición. Nieto Editores. 2011
53. Vasava MS, Nair SG, Rathwa SK, Patel DB. Development of new drug-regimens against multidrug-resistant tuberculosis. *Indian Journal of Tuberculosis*. 2018.
54. Barthod L, Lopez JG, Curti C, Bornet C, Roche M, Montana M et al. News on therapeutic management of MDR tuberculosis: a literature review. *J Chemotherapy*. 2017; 30(1): 1-15.
55. González Saldaña N, Macías Parra M, Hernández Porras M, Gutiérrez Castellón P, Gómez Toscano V, Juárez Olguin H. Pulmonary Tuberculosis: Symptoms, diagnosis and treatment. 19-year experience in a third level pediatric hospital. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1).
56. Guía de Práctica Clínica Evidencias y Recomendaciones. Diagnóstico y tratamiento de casos nuevos de tuberculosis pulmonar 2009. Secretaría de Salud México.
57. WHO Consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment 2019
58. Fernández Cantón, Sonia B., Hernández Martínez, Ana María, & Viguri Uribe, Ricardo. (2011). Mortalidad por tuberculosis en menores de 15

años, México, 2000-2009. Boletín médico del Hospital Infantil de México, 68(6), 476-478.

59. Dr. Diego Mauricio Galvís Trujillo, Dr. Napoleón González Saldaña. “Descripción clínica y epidemiológica de los pacientes con tuberculosis en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 2011 a 2015”. Facultad de Medicina UNAM. México 2016.



Cuernavaca, Morelos a 27 de Mayo del 2020.

Dr. José Santos Ángeles Chimal
Jefe de Posgrado de la
Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimado Dr. Ángeles, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina “**CARACTERISTICAS CLINICAS Y PARACLINICAS DE TUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE (REVISION DE 9 AÑOS)**”, que para obtener el diploma de Especialista en Pediatría Médica me proporciono la alumna Claudia Alix Hernández Castellanos. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 110 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

A T E N T A M E N T E



Dra. Neydi Osnaya Romero



Cuernavaca, Morelos a 27 de Mayo del 2020.

Dr. José Santos Ángeles Chimal
Jefe de Posgrado de la
Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimado Dr. Ángeles, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS DE TUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE (REVISIÓN DE 9 AÑOS)”**, que para obtener el diploma de Especialista en Pediatría Médica me proporciono la alumna Claudia Alix Hernández Castellanos. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 110 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Dra. María Elisa García Gaitán



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE MEDICINA

Secretaría de Docencia – Jefatura de Posgrado

Cuernavaca, Morelos a 27 de Mayo del 2020.

Dr. José Santos Ángeles Chimal
Jefe de Posgrado de la
Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimado Dr. Ángeles, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina “**CARACTERISTICAS CLINICAS Y PARACLINICAS DE TUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE (REVISION DE 9 AÑOS)**”, que para obtener el diploma de Especialista en Pediatría Médica me proporcione la alumna Claudia Alix Hernández Castellanos. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 110 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen l se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE


Dr. Eduardo Arias de la Garza



Cuernavaca, Morelos a 27 de Mayo del 2020.

Dra. Vera Lucia Petricevich
Directora de la
Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimada Dra. Petricevich, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina **“CARACTERISTICAS CLINICAS Y PARACLINICAS DE TUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE (REVISION DE 9 AÑOS)”**, que para obtener el diploma de Especialista en Pediatría Médica me proporciono la alumna Claudia Alix Hernández Castellanos. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 110 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen l se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE



Dr. Juan José Acevedo Fernández



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE MEDICINA

Secretaría de Docencia – Jefatura de Posgrado



Cuernavaca, Morelos a 27 de Mayo del 2020.

Dr. José Santos Ángeles Chimal
Jefe de Posgrado de la
Facultad de Medicina
P r e s e n t e:

Estimado Dr. Ángeles, por este conducto me permito informarle que he revisado el trabajo de Tesina “**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS DE TUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL DEL NIÑO MORELENSE (REVISIÓN DE 9 AÑOS)**”, que para obtener el diploma de Especialista en Pediatría Médica me proporciono la alumna Claudia Alix Hernández Castellanos. Le comunico que su contenido es adecuado y suficiente, por lo que de acuerdo al artículo 110 del Reglamento de Posgrado de la UAEM le otorgo:

Dictamen I se aprueba el trabajo de tesina tal como se presenta.

Así mismo, le agradezco la invitación a participar en este programa educativo, reiterando además mi disposición para seguir colaborando en este tipo de actividades. Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Dr. Jesús Santa Olalla Tapia