

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

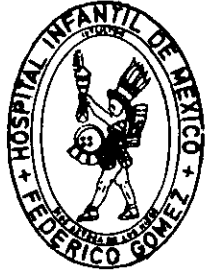
126

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"

**TUBERCULOSIS EN PEDIATRIA: EXPERIENCIA DE
15 AÑOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"**

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE
E S P E C I A L I D A D E N
P E D I A T R I A M E D I C A
P R E S E N T A :
DRA. MONICA DE LOS ANGELES NUÑEZ
COVARRUBIAS

TUTOR: DR. CARLOS RAFAEL AVILA FIGUEROA
ASESOR: DR. JOSE JUAN MORALES AGUIRRE



MEXICO, D. F.

OCTUBRE DEL 2000

286181



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
"FEDERICO GÓMEZ"**

**TUBERCULOSIS EN PEDIATRIA: EXPERIENCIA DE 15 AÑOS
EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GOMEZ"**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
P E D I A T R I A M E D I C A**

**P R E S E N T A
DRA. MONICA DE LOS ANGELES NUÑEZ
COVARRUBIAS**

**TUTOR: DR. CARLOS RAFAEL ÁVILA FIGUEROA
ASESOR: DR. JOSE JUAN MORALES AGUIRRE**

MÉXICO,D.F.

OCTUBRE DEL 2000


TUTOR DE TESIS

DR. CARLOS RAFAEL AVILA FIGUEROA
Jefe del Departamento de Epidemiología


ASESOR DE TESIS

DR. JOSE JUAN MORALES AGUIRRE
Infectologo Pediatra



DIRECCION DE
ENSEÑANZA

2000

DEDICATORIA.

- . A mis padres y hermanos por su apoyo incondicional, por su amor y por siempre confiar en que voy a lograr mis metas.
- . A Armando, por tu amor y paciencia, por crear los medios para realizar la tesis y por enseñarme a creer en otro futuro.
- . A Carmencita por tu gran amistad y porque un día llegamos juntas con el sueño de ser pediatras y hoy estamos llegando a la meta.
- . A todos mis amigos del hospital, por tantas experiencias juntas, por su amistad y su confianza.
- . A todos los niños del Hospital, porque gracias a su magia logramos crecer día a día y conquistar nuestros sueños.

INDICE

1. ANTECEDENTES	2
2. JUSTIFICACIÓN	54
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	54
4. OBJETIVO	55
5. MATERIALES Y MÉTODOS	55
a) Diseño	
b) Población	
c) Sitio	
d) Periodo	
6. DEFINICIÓN VARIABLES	55
7. CRITERIOS DE SELECCIÓN	58
8. RECOLECCION DE DATOS	58
9. RESULTADOS	60
10. CONCLUSIONES	86
11. BIBLIOGRAFÍA	92
12. ANEXOS	101

TUBERCULOSIS EN PEDIATRIA: EXPERIENCIA DE 15 AÑOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

ANTECEDENTES

HISTORIA

La tuberculosis es una enfermedad muy antigua que se describe desde la prehistoria. Fue nombrada plaga durante el periodo Paleolítico y estaba presente con mas frecuencia en animales, causando infección en humanos solo esporádicamente (1).

Hipócrates (460 A.C.) fue el primer médico que describe la evolución clínica de la enfermedad, hasta llegar a la caquexia, la denominó tisis que significa consunción o decaimiento. Areto (30 D.C.) describe la fascies de tuberculoso. Aristóteles reconoció la naturaleza contagiosa de la tuberculosis y describió que los pacientes enfermos producían un "aire pernicioso", en el cual se encontraba algo que producía la enfermedad. Herodoto observó que al aislar a los pacientes con tuberculosis, disminuía la aparición de nuevos casos (2).

Fue en el siglo XVI en Europa, tras la domesticación de animales, se observó que la incidencia de pacientes con tuberculosis se incrementó, considerándose que en este tiempo puede haberse presentado una variedad mutante que afecta a los humanos, que originaría mas tarde la aparición de epidemias (1).

Un conocimiento mas verídico de la tuberculosis se obtuvo en el siglo XVII, principalmente después de la importante descripción del médico francés Silvio (1614-1672), quien señala a los tubérculos

pulmonares como la causa de la tuberculosis. Sus estudios fueron confirmados por Tomás Willis (1621-1675) (3).

En 1699 en Italia, se creo una "Legislación Profiláctica" en donde se indicaba destruir todos los objetos que habían estado en contacto con pacientes que habían fallecido por tuberculosis, además de notificar a las autoridades la presencia de todos los casos. A los pacientes que fallecían por causa relacionada a la tuberculosis, se les realizaban autopsias (2).

Para 1830 Schoenlein y Laenec reconocen a la tuberculosis como una entidad clínica y en 1866 Anton Ghon realiza la primera descripción sobre la tuberculosis primaria (2,4).

Pero fue Robert Koch (1843-1919) quién después de numerosos estudios pudo descubrir al bacilo tuberculoso, aislarlo, cultivarlo y reproducir enfermedad en conejos. La propiedad del bacilo tuberculoso denominada "ácido alcohol resistente", se debe a Pablo Ehrlich y a Jorge Eduardo Rindfleisch. El primero demostró en 1882 que el bacilo es resistente a la decoloración por los ácidos diluidos y empleó la fuscina para colorearlo, el segundo comprobó la resistencia del germen al alcohol, Ehrlich además, fue el primero en describir la enfermedad en niños (1,5).

Durante la Revolución Industrial, con el empeoramiento de las condiciones sociales propio de su primera fase, provoco la presencia de epidemias en Inglaterra a fines del siglo XVIII, en Norteamérica en el siglo XIX, y en Asia y Africa de Sur en el siglo XX. En el punto culminante de estas epidemias, se llegó a tasas de mortalidad de 700 a 1000 por habitantes (3). En 1907 Von Piquet, Mantoux, Mander y Moro, desarrollan la prueba de la tuberculina. Con esto demostraron que los enfermos tuberculosis reaccionaban

tardíamente a la prueba intradérmica, lo cual no acontecía con personas sanas. Alberto Calmette y Alfonso Guérin en 1921 lograron la atenuación de los bacilos bovinos para crear una vacuna (2,5).

No obstante que desde tiempos remotos se ha intentado la curación de la tuberculosis, es hasta el advenimiento de los antibióticos que se logra una verdadera terapia. En 1947 aparecen los primeros quimioterapéuticos antituberculosos (2).

EPIDEMIOLOGIA

Entender las características epidemiológicas de la tuberculosis entre la población de adultos es crucial porque la mayoría de los niños infectados adquieren el *Mycobacterium tuberculosis* de un adulto infectado. En 1990 la tercera parte de la población estaba infectada por *Mycobacterium tuberculosis*, causando 8 millones de nuevos enfermos y casi 3 millones de muertes (5, 6).

En 1992, 63% de los casos de tuberculosis vivían en el este del Mediterráneo y el oeste del Pacífico, 25% de los casos de tuberculosis ocurrieron en China, y casi 99% de las muertes por tuberculosis que se reportaron 1990 fueron en países en desarrollo (7). De 1953 a 1984 la incidencia de casos de tuberculosis en los Estados Unidos de Norteamérica disminuía en promedio 5% por año (8). De 1953 a 1984 en Estados Unidos, la cantidad anual de casos disminuye de 84304 a 22255 casos anuales, sin embargo a partir de 1985 se ha ido incrementando el número de casos, en parte debido a la pandemia del VIH. En 1990 se reportan 25701 casos en USA (9, 10), es un hecho que la incidencia de tuberculosis ha incrementado en los Estados Unidos desde 1985; Aproximadamente 69% de los casos de tuberculosis que ocurren en los Estados Unidos ocurren en la población que nació en los Estados Unidos, Los Individuos que nacen fuera de los Estados Unidos de Norteamérica han contribuido paulatinamente con mayor número de casos de 23% en 1986 a 32% en 1994 (11,12,13,14,15). El mayor número de casos de inmigrantes proviene de seis países: México, Las Filipinas, Vietnam, Corea del sur, Haití y China, contribuyendo con el 63% de estos casos. La mayoría de estos casos se identifica en los 5 primeros años, después de haber inmigrado (16, 17) La reemergencia de

tuberculosis en los Estados Unidos de Norteamérica en años recientes ha resultado de varios factores: El incremento en los casos de infección por virus de inmunodeficiencia humana, incremento en la población sin hogar, inmigración y la presencia de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente (11. 18).

Aunque el numero total de casos de tuberculosis pulmonar en los Estados Unidos de Norteamérica se ha incrementado en años recientes, el porcentaje de casos de tuberculosis pulmonar disminuyo de 82% en 1990 a 78% en 1993; sin embargo, los casos extrapulmonares se han incrementado (14, 19).

Durante el periodo de 1962 y 1887, la tuberculosis en niños en los Estados Unidos de Norteamérica disminuía en promedio 6% por año, este ritmo se revertió a partir de 1988 (20)

Hay algunos grupos de alto riesgo para adquirir la tuberculosis y que además promueven la transmisión de tuberculosis, el grupo de mayor riesgo es la persona infectada por VIH, la prevalencia de tuberculosis entre los residentes de prisiones es 10 a 20 veces mas alta que en la población general, la tasa de infección entre ancianos que viven en asilos es mas altos que aquellos que no habitan en este medio, las personas sin hogar que viven en refugios tienen un riesgo de adquirir tuberculosis 40 veces mas alta que en la población general, los inmigrantes tienen una alta tasa de infección por tuberculosis y finalmente los profesionales de la salud continúan teniendo un alto riesgo de tuberculosis, en este grupo el mayor riesgo se observa durante los años de escuela de medicina y los años de residencia (9,21,22).

En 1992 había aproximadamente 4.4 millones de personas en el mundo infectadas por *Mycobacterium tuberculosis* y VIH, y la

incidencia de tuberculosis en estos individuos era de 10 casos por 100 personas, alrededor de 80% de todas las personas coinfectadas por VIH y Tb. residen en Africa (7, 10).

Se estima que en el mundo hay 1800 millones de personas infectadas por TB (33% de la población), y 10.7 millones de personas están coinfectadas por MTB/VIH (0.18% de la población mundial) Un total de 7.96 millones de casos nuevos se reportaron en 1997, de estos 3.52 millones (44%) tenían tinción de BAAR positiva, 640,000 tenían infección por VIH (8%). y 1.87 millones de personas murieron por TB.

La tasa de Incidencia per capita es mas alta en el Africa Sub-Sahariana (259/100,000 habitantes), el sudeste asiático reporto la mayor cantidad de casos 2.95 millones de casos nuevos, seguido por la región oeste del pacifico 1.96 millones. Africa tiene la mayor cantidad de personas coinfectadas por MTB/VIH (1.2%) y la mayor cantidad de casos de Tb que son VIH + (32%), de los 10 países reportados con mayor tasa de incidencia per capita, 9 fueron africanos con incidencias >400/100,000 habitantes (24).

Se estima que un tercio de la población mundial esta infectado con TB y de estos 10% desarrollan enfermedad (en ausencia de infección por VIH). En este vasto reservorio de potenciales casos de TB se desconoce la prevalencia de MDR-tb.

A pesar de los grandes avances y del esfuerzo realizado en la comunidad mundial la epidemia de la tuberculosis continua en incremento, esta paradoja se debe en parte a la emergencia de la pandemia del SIDA, y cada año mueren por tuberculosis 3 millones de personas. Hay varias barreras para eliminar la tuberculosis en el

ámbito mundial son: la pobre adherencia al tratamiento, y que la tuberculosis se presenta principalmente en países pobres (25).

A partir de 1990 se ha observado a nivel mundial un incremento en los casos de tuberculosis que en otro momento histórico (19). De 1953 a 1984 en Estados Unidos, la cantidad anual de casos disminuye de 84304 a 22255 casos anuales; sin embargo, a partir de 1985 se ha incrementado el número de casos, en parte debido a la pandemia de HIV, en 1990 se reportan 25701 casos en EUA (26,27).

PATOGENESIS

La tuberculosis humana es causada por *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium bovis* (28).

COMPARACION DE TUBERCULOSIS CAUSADA POR <i>M. tuberculosis</i> y <i>M. bovis</i>		
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium bovis</i>
Reservorio	Humano	Vaca, cabra, búfalo, camello, chango, cerdo, foca, borrego, león, jirafa, elefante.
Mecanismo primario de Transmisión.	Inhalación de partículas contenidas en aerosoles.	Ingestión de leche o carne contaminada, inhalación de aerosoles.
Tipo de enfermedad	Pulmonar primaria	Primaria extrapulmonar
Resistencia intrínseca a fármacos.	No	Pirazinamida

La tuberculosis bovina en países desarrollados es frecuentemente una reactivación de una infección adquirida previamente, pero puede ocurrir secundaria a exposición a animales infectados. En países subdesarrollados es mayor la prevalencia de *M. Bovis*. Puede ser transmitida por mucosas o lesiones en piel por superficies contaminadas con bacilo tuberculoso, inoculación con jeringas contaminadas, paso transplacentario o por inhalación de líquido amniótico infectado (28).

Para comprender adecuadamente la patogenia, es importante diferenciar si la infección ocurre en una persona que ha tenido contacto previo con el bacilo o no. En el caso de no haber tenido contacto, desarrollan lo que se denomina infección primaria, en caso de si tener contacto previo desarrollan infección o enfermedad secundaria (4)

La tuberculosis pulmonar primaria ocurre cuando se inhalan y llegan al alveolo partículas que contiene 1 a 3 bacilos tuberculosos. Se depositan grandes cantidades de bacilos en la superficie epitelial de las vías respiratorias superiores y árbol traqueobronquial, que pueden ser removidas por acción mucociliar y ser eliminadas sin causar enfermedad en mucosa respiratoria o gastrointestinal. Los macrófagos alveolares ingieren y matan muchas de las mycobacterias que llegan al alveolo. Sin embargo, en base al fenotipo y virulencia de *M. Tuberculosis*, este puede ser ingerido, y en vez de ocurrir destrucción por el macrófago alveolar presentan multiplicación intracelular y posteriormente destruyen al macrófago alveolar. Los macrófagos de un tubérculo, contienen bacilos viables (28,29).

Un tubérculo llega a ser granuloma cuando sufre necrosis central y fibrosis, y eventualmente calcificación. El bacilo viaja del tubérculo al nódulo linfático hiliar. El sitio de infección inicial alveolar, el nódulo linfático infectada y la asociación con linfangitis se llama Complejo Primario (28,30)

El bacilo por vía linfática llega a la circulación sanguínea y de ahí a cualquier órgano, es especial áreas con alta tensión de oxígeno como ápices pulmonares, riñones y áreas muy vascularizadas con cartilago de crecimiento óseo. El bacilo puede causar enfermedad en los órganos, o permanecer latente en el macrófago y desencadenar enfermedad mas tarde (28).

El tubérculo puede resolverse y desaparecer, calcificarse y formar un complejo de Ghon, o sufrir necrosis con producción de material caseoso (28,30).

El bacilo puede reproducirse extracelularmente en el material caseoso. EL bacilo puede invadir por extensión directa, dando una forma secundaria de lesión pulmonar como neumonía, enfermedad endobronquial o pleuritis y puede causar por vía hematógica lesión en otros órganos o tuberculosis miliar (31).

Hay formación de enzimas hidrolíticas (nucleasa, proteasa, esterasa y lipasa), provocando que macrófagos y polimorfonucleares causen caseificación. Hay licuefacción en tejidos no sólidos como pulmón, riñón y cavidades.

La presencia de licuefacción caseosa y una elevada tensión de oxígeno promueve la replicación de los bacilos, resultando en un incremento de 10^5 a 10^{11} M. tuberculosis.

M. tuberculosis no se replica adecuadamente en tejidos sólidos. Sin embargo, las lesiones caseosas en tejidos sólidos,

como ocurre en la enfermedad de Pott, tiene solo 10^2 a 10^5 bacilos. Su reproducción es menor en tejido calcificado o fibrótico (replicándose solo en el 15% de estas lesiones) (28).

El bacilo puede vivir en tejido sólido por años, sin sufrir crecimiento y es insensible a la quimioterapia en fase latente. En general, a excepción de la tuberculosis renal, la tuberculosis pulmonar se caracteriza por menor número de bacilos tuberculosos (28).

Al mismo tiempo que suceden los fenómenos antes descritos, aparecen 2 manifestaciones inmunológicas que se observan después del llamado periodo prealérgico:

1. Los pacientes se convierten en tuberculino positivos, Esta reacción de hipersensibilidad tardía esta mediada por linfocitos, que en presencia de tuberculinoproteína elabora una linfotoxina que ahora se sabe es la responsable de las lesiones destructivas observadas en la tuberculosis (necrosis y cavitación).
2. Los macrófagos, en cuyo interior se multiplican los bacilos, adquieren la capacidad de inhibir dichos bacilos, como consecuencia de una reacción de defensa a la infección (inmunidad celular) (29,32,4).

Resumiendo algunas características de la tuberculosis primaria:

1. Ocurre en personas que nunca habian estado expuestas al bacilo tuberculosis (principalmente en niños).
2. Ocurre en personas que no son tuberculososensibles, es decir son PPD negativas.

3. La principal forma de diseminación de la infección es linfohematógena.
4. Las principales formas clínicas son complejo primario de Ranke, neumonía tuberculosa, tuberculosis miliar y meningitis tuberculosa.
5. Frecuentemente se auto limita y deja un nódulo calcificado pulmonar ganglionar, o bien focos latentes o "inactivos" en diferentes órganos y tejidos (3,4,28.29.).

La infección secundaria ocurre en personas previamente expuestas al bacilo tuberculoso. La reinfección puede ser endógena (a partir de un foco o nódulo tuberculoso latente) o exógena (por contacto del paciente con nuevos bacilos a partir de una persona enferma bacilífera).

A nivel pulmonar, la lesión se caracteriza por necrosis, cavitación y tendencia a circunscribirse (32).

Las principales características de la tuberculosis secundaria son:

1. Ocurre por infección endógena o exógena.
2. Es mas frecuente en el adulto
3. Las lesiones tienden a localizarse por los mecanismos inmunoalérgicos referidos.
4. Las lesiones progresan por extensión directa o por diseminación broncógena y menos frecuentemente por vía hematógena.
5. Las formas clínicas que se observan con mas frecuencia corresponden a tuberculosis pulmonar cavitada, o bien a formas clínicas localizadas en ciertos órganos o tejidos (renal, óseo,

ganglionar,etc) sin aparente relación con un foco pulmonar "activo".

6. Los pacientes son bacilíferos por tener lesiones pulmonares abiertas.
7. Dificiles de tratar y rara vez se autolimitan (28,32,4).

PATOLOGIA

La tuberculosis es una enfermedad granulomatosa crónica. Suele afectar los pulmones, pero puede hacerlo en cualquier órgano o tejido corporal.

El desarrollo de hipersensibilidad contra el bacilo tuberculoso es fundamental para su destructividad de tejidos y quizá también para el surgimiento de resistencia contra el microorganismo. En la primera exposición a los microorganismos o en no reactivos, la reacción inflamatoria inicial es por completo inespecífica, semejante a la de cualquier infección bacteriana. En 2 a 3 semanas, que coinciden con la aparición de la hipersensibilidad retardada, la reacción se hace granulomatosa y los centros suelen caseificarse para formar los tubérculos típicos. La secuencia de fenómenos es:

1. Presentación del antígeno a células T por macrófagos que han englobado a los microorganismos.
2. Sensibilización de células T.
3. Liberación de linfocinas como factores quimiotácticos para monocitos y macrófagos, así como factor de inhibición de la migración.
4. Agregación de macrófagos y linfocitos en los sitios de implantación para formar granulomas (31,33,34).

Típicamente los granulomas sufren necrosis caseosa para crear los "tubérculos blandos", aunque en ocasiones, por razones desconocidas, no hay caseificación ("tuberculos duros"). Es común que los macrófagos agregados en el granuloma se transformen en células epitelioides, que tienen membranas celulares con interdigitaciones muy encrespadas, abundantes mitocondrias,

retículo endoplásmico bien desarrollado y grandes complejos de Golgi (30,31).

La tuberculosis primaria, casi siempre se desarrolla en los pulmones. Típicamente, el bacilo inhalado se implanta en los espacios aéreos distales de la parte inferior del lóbulo superior, en la parte superior del lóbulo inferior, por lo general cerca de la pleura. Conforme se desarrolla la sensibilización, surge una zona de 1 a 1.5 cm de consolidación inflamatoria blanco grisácea: el foco de Ghon. El centro de este foco casi siempre sufre necrosis por caseificación. Los bacilos tuberculosos, sean libres o dentro de los fagocitos, drenan a los ganglios regionales para iniciar ahí focos de consolidación blanco grisáceo que suelen caseificarse. La combinación de lesión parenquimatosa y la afección de los ganglios se denomina complejo de Ghon.

Histológicamente, los sitios de afección activa se caracterizan por reacción inflamatoria granulomatosa que forma tanto tubérculos caseificante como no caseificantes. Los tubérculos individuales son de tamaño microscópico, en los bordes de los granulomas hay células gigantes multinucleadas de tipo Langhans. El granuloma tuberculoso puede contener inclusiones compuestas de cuerpos asteroides, cuerpos de Schaumann, hierro, calcio, tejido fibroso y células epiteloideas y gigantes. (28,30,32)

La tuberculosis secundaria, por lo general se debe a reactivación de lesiones primarias latentes. La tuberculosis pulmonar secundaria casi siempre se localiza en los ápices de uno o ambos lóbulos superiores. Debido a la preexistencia de hipersensibilidad, los bacilos provocan una reacción tisular rápida y

notoria que tiende a aislar el foco. Como resultado de esta localización, en etapas tempranas de la enfermedad en desarrollo la afección a ganglios linfáticos regionales es menor prominente. Por otro lado, en la forma secundaria la cavitación ocurre con facilidad, provocando diseminación broncógena.

La lesión inicial suele ser un pequeño foco de consolidación, de menos de 2 cm de diámetro, localizado a 1 o 2 cm de la pleura apical. Estos focos son zonas bien circunscritas, firmes, blanco grisácea, que tiene un componente de caseificación central y fibrosis periférica. Los ganglios linfáticos regionales desarrollan en poco tiempo focos de actividad tuberculosa. La evolución subsecuente puede ser encapsulación fibrosa progresiva, que solo deja cicatrices fibrocalcificadas (33).

Algunas de las lesiones, mas frecuentemente observadas en la tuberculosis son:

1. Tuberculosis pulmonar cavitada. La lesión apical primaria crece con expansión de la zona de caseificación. La erosión hacia un bronquio evacua el centro caseoso, creando una cavitación irregular, recubierta por material caseoso. La erosión de vasos sanguíneos puede causar hemoptisis. La infección puede diseminarse mas ampliamente por expansión directa de la lesión apical, pero mas a menudo por diseminación por las vías respiratorias y los conductos linfáticos.
2. Tuberculosis endobronquial, endotraqueal y laringea. La mucosa de recubrimiento cubierta por pequeñas lesiones granulomatosas.

3. Tuberculosis miliar sistémicas surge cuando los focos infecciosos en los pulmones siembran la circulación venosa pulmonar hacia el corazón; la infección se disemina en forma subsecuente por el sistema arterial. Casi cualquier órgano corporal puede quedar sembrado, pero las lesiones pueden no ser visibles a simple vista, cuando esto es lo bastante avanzadas, es posible que originen granulomas coalescentes que se observan como focos de color blanco amarillento de 1 a 2 mm. Los órganos mas frecuentemente afectados son hígado, médula ósea, bazo, suprarrenales, meninges, riñones, trompa de Falopio y epididimo. Por el contrario, rara vez se afectan músculo estriado, corazón, páncreas, estómago, tiroides y testículos.
4. La tuberculosis de órgano aislado puede aparecer en cualquiera de los órganos o tejidos afectados por diseminación miliar. Los sitios de predilección para lesión única son meninges, riñones, suprarrenales (anteriormente una causa frecuente de enfermedad de Addison), huesos y trompas de Falopio.
5. Tuberculosis intestinal. En el pasado, se adquiría al beber leche contaminada y era muy frecuente como foco primario de tuberculosis. En la actualidad, suele ser mas bien complicación de la tuberculosis secundaria avanzada y prolongada, consecutiva a la deglución de material infeccioso expectorado. Típicamente, los microorganismo están atrapados en las agregaciones mucosa del intestino delgado y grueso; sufren crecimiento inflamatorio con ulceraciones de la mucosa suprayacente, en particular en el ileon (33).

CUADRO CLINICO

Como preámbulo para explicar el cuadro clínico, cabe hacer mención de los siguientes puntos:

- INFECCION por *Mycobacterium tuberculosis*: Estado preclínico. Hay PPD (+), no hay datos clínicos de tuberculosis y los estudios de laboratorio y gabinete sin evidencia de enfermedad.
- ENFERMEDAD: Manifestaciones clínicas pulmonares o extrapulmonares, puede haber evidencia de tuberculosis por laboratorio y gabinete.
- La palabra tuberculosis generalmente se usa para referirse a enfermedad.
- El tiempo que transcurre entre la infección inicial por *Mycobacterium tuberculosis* y las manifestaciones de enfermedad puede ser de varias semanas a muchos meses.
- En adultos suele ser clara la diferencia entre infección asintomático y enfermedad, pero en niños es mas difícil hacer esta diferencia.
- 30% de los niños con tuberculosis pueden tener formas primarias extrapulmonares de la enfermedad (28).

VIA DE TRANSMISIÓN Y RIESGO DE ADQUIRIR ENFERMEDAD.

En mas del 98% de los casos, la infección por *Mycobacterium tuberculosis* es adquirida por inhalación de aerosol que contiene bacilo, producido por un adulto con tuberculosis pulmonar (28).

Sin tratamiento específico, 5 a 10% de los adultos inmunocompetente desarrollarán enfermedad en algún momento de su vida. El riesgo de desarrollar enfermedad en niños es mayor, siendo:

- Mayor de 43% en niños menores de 1 año.
- 24% en niños de 1 a 5 años.
- 15% en adolescentes de 11 a 15 años.

Las condiciones que incrementan el riesgo de desarrollar enfermedad son:

- Ambientales: Medio socioeconómico bajo, hacinamiento, malos hábitos higiénicos, exposición con personas enfermas.
- Huésped: Competencia del sistema inmune (28).

Aproximadamente 10% de los individuos con infección por tuberculosis eventualmente desarrollarán enfermedad (28,32).

El riesgo de desarrollar enfermedad secundaria a infección es 5% por año durante los primeros 2 años, y este va disminuyendo subsecuentemente cada año (32).

GENERALIDADES

Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis, dependen de la cantidad de bacilos presentes, virulencia del organismo, edad, inmunocompetencia y susceptibilidad del huésped (32).

El periodo de incubación en niños varía de 1 a 6 meses (35). La enfermedad diseminada ocurre mas frecuentemente en niños menores de 4 año (35).

La linfadenopatía, diseminación hematógena y lesiones calcificadas son mas frecuentes en niños que adulto (32).

La sintomatología en niños es muy variada e inespecífica: tos, sibilancias, disnea, dolor abdominal, diarrea, dolor óseo, anorexia, pérdida de peso, fiebre, letargia, succión débil, irritabilidad, convulsiones, hepatomegalia, esplenomegalia, otorrea, lesiones dérmicas, nódulos subcutáneos, linfadenopatías, y otra gran cantidad de signos y síntomas (28).

La enfermedad primaria suele asociarse con fiebre, eritema nodoso y aumento de la velocidad de sedimentación globular. La fiebre es la forma mas frecuente de infección primaria en niños (31). La linfadenitis cervicales la forma de tuberculosis extrapulmonar mas frecuente en niños (35).

Aunque la tuberculosis meníngea y miliar pueden ocurrir en cualquier fase, es mas frecuente que ocurran en los primeros 3 meses siguientes a la infección primaria. En esta etapa también puede haber endobronquitis (32).

La tuberculosis de pleura y peritoneo característicamente ocurre 3 a 7 meses después de la positividad de la prueba cutánea. La tuberculosis ósea y articular ocurre durante el primer año posterior a la infección. La tuberculosis primaria sin tratamiento

puede reactivarse en un año, y la tuberculosis ósea y articular típicamente ocurre durante un estado de activación de la enfermedad. En contraste, la tuberculosis renal ocurre 5 a 25 años después de la infección primaria (32).

La severidad de la enfermedad sigue una relación inversamente proporcional a la edad, que corresponde al riesgo de enfermedad extrapulmonar invasiva (31,35).

En un estudio realizado por Burroughs en 1997, se revisaron la epidemiología y presentación clínica en 157 niños con tuberculosis diagnosticada por cultivo positivo. Algunos de los resultados que obtuvieron son: El 37% de los niños tenían otras enfermedades que no predisponen a tuberculosis. 42% de los pacientes procedían de casas hogares o tenían infección por HIV. El 49% de los pacientes tenían contacto con adultos inmigrantes (36).

TIPOS CLINICOS DE TUBERCULOSIS EN NIÑOS.

INFECCIÓN: Prueba cutánea a tuberculina positiva, sin evidencia clínica, radiológica o de laboratorio de enfermedad.

ENFERMEDAD

1. Pulmonar:

- Tuberculosis pulmonar primaria (adenopatía hiliar con o sin enfermedad primaria del parénquima).
- Tuberculosis pulmonar primaria progresiva (neumonía, enfermedad endobronquial).
- Tuberculosis pulmonar crónica (cavitada, fibrosis, tuberculoma).
- Derrame pleural tuberculoso.

2. Extrapulmonar:

- Ganglionar.
- Cerebro y meninges (meningitis y tuberculoma)
- Esqueleto (Mal de Pott y osteoarticular)
- Tracto gastrointestinal (hígado, vesícula biliar y páncreas).
- Cutánea.
- Oídos y mastoides.
- Corazón.
- Serosas (peritoneo y pericardio)
- Glándulas endocrinas (adrenal).
- Tracto respiratorio superior (amígdalas, laringe, glándulas salivales (36))

TUBERCULOSIS PULMONAR

A nivel pulmonar se establece el complejo primario, el cual crece durante el periodo de incubación. Cuando hay hipersensibilidad cutánea se llega al final de este periodo y no hay más crecimiento. Generalmente solo hay una lesión primaria, pero pueden haber varias. Generalmente no hay manifestaciones clínicas en este periodo.

Si el tamaño e inflamación de la lesión continúa creciendo, hay un proceso neumónico más adenopatías. Puede haber calcificación, licuefacción y formación de cavidades, con diseminación contigua de neumonía y diseminación hematológica, provocando enfermedad a otros órganos o a los pulmones (28).

Las lesiones que se observan en los casos de tuberculosis pulmonar son: (32,37).

- Nódulos linfáticos: Adenopatía hilar, paratraqueal y mediastino.
- Parénquima: Foco primario, neumonía, atelectasia, tuberculoma, cavidad.
- Vía aérea: Atrapamiento de aire, enfermedad endobronquial, traqueobronquitis, estenosis bronquial, fístula broncopleurales, bronquiectasia, fístula broncopulmonar.
- Pleura: Derrame, fístula broncopleurales, empiema, neumotórax, hemotórax.
- Vasos sanguíneos: Miliar, hemorragia pulmonar.

Entre 30 y 50% de los niños con lesiones demostrables en radiografía pulmonar pueden ser asintomáticos. El grupo en que se encuentra con mayor porcentaje de sintomáticos es de los lactantes, quienes presentan las formas hematológicas, diseminadas (38).

El síntoma respiratorio mas frecuente es la tos, pero los pacientes con tuberculosis pulmonar suelen tener manifestaciones sistémicas como fiebre, diaforesis, pérdida de peso e hiporexia. Cuando se produce una neumonía tuberculosa la clínica es similar a la neumonía bacteriana con síndrome de consolidación y fiebre. El cuadro clínico de la tuberculosis miliar es variable desde las formas crónicas hasta la aguda, que se caracteriza por fiebre, hepatoesplenomegalia, diaforesis, astenia y adinamia (36,38).

La tuberculosis pulmonar posprimaria se presenta con mas frecuencia en escolares y adolescentes, presentando un cuadro clínico crónico e insidioso, manifestado por tos crónica, astenia, adinamia y fiebre.

Radiológicamente las imágenes son muy variadas, en relación a la amplia variedad de lesiones que pueden presentarse. Las mas frecuentes son adenomegalias parahiliares o paratraqueales persistentes acompañadas o no de condensación neumónica, infiltrado micronodular, imágenes sugestivas de cavernas, atelectasias lobares o segmentarias y calcificaciones perihiliares (37,38).

MENINGITIS TUBERCULOSA

Mycobacterium tuberculosis es una causa importante de meningitis bacteriana. La infección en ocasiones no se sospecha, y en otros el diagnóstico es difícil, en especial porque solo 28% aproximadamente de los cultivos de LCR resultan positivos a *M. tuberculosis* (39).

El desarrollo de la meningitis tuberculosa requiere de la diseminación hematogena de *Mycobacterium tuberculosis* al SNC, lo que ocurre durante la infección primaria o después, como resultado de caseificación de otro sitio primario. Puede coexistir o no con tuberculosis miliar.

Se estima que 10% de los pacientes con tuberculosis desarrollan meningitis tuberculosa. (40)

Algunos factores de riesgo para su desarrollo son diabetes mellitus, cáncer, terapia esteroidea y SIDA. Un estudio reciente en niños demuestra una mayor correlación entre la cuenta de CD4 y el desarrollo de tuberculosis meníngea, que con el desarrollo de tuberculosis pulmonar. (41).

El estudio macroscópico de un cerebro con meningitis tuberculosa muestra opacificación difusa de las meninges, con un exudado verdoso en la cisterna basal, que puede extenderse sobre la médula espinal. Pueden haber solo tuberculomas. El grado de inflamación es proporcional a la duración de la infección. Puede haber hidrocefalia como consecuencia de obstrucción de la cisterna basal, y puede haber obstrucción a la salida de líquido cefalorraquídeo a nivel del cuarto ventrículo u oclusión del acueducto de Silvio (42).

Microscópicamente hay exudado en meninges, rico en linfocitos, células plasmáticas, células epiteloideas y fibrina. Puede encontrarse *Mycobacterium tuberculosis* en el exudado, pero es frecuente que se aisle de los tuberculomas. (42). Puede haber necrosis fibrinoide y necrosis caseosa alrededor de los vasos sanguíneos, pero puede haber también flebitis cerebral. Si hay oclusión de los vasos se presentarán infartos cerebrales. Los vasos de la base del cerebro son los mas severamente afectados. Particularmente la carótida interna, arteria cerebral media y vasos perforantes de los ganglios basales. (43)

Típicamente, la meningitis tuberculosa es precedida por un periodo de 2 a 8 semanas de síntomas inespecíficos como malestar general, anorexia, fatiga, fiebre, mialgias y cefalea. Los síntomas prodrómicos incluyen irritabilidad, anorexia y dolor abdominal. Hay cefalea inicialmente intermitente y posteriormente generalizada. La mayoría de los pacientes tienen signos meníngeos al diagnóstico. Además hay nauseas, vómitos, confusión y crisis convulsivas. Se han reportado casos de psicosis. Hay historia previa de tuberculosis en aproximadamente la mitad de los casos. (39,44).

Es frecuente el antecedente de fiebre, pero hasta 20% puede no presentarla en ningún momento de la enfermedad. Se ha observado parálisis de los pares craneales en 15 a 30% de los niños al diagnóstico. El orden de afección de los pares craneales es sexto, tercero, cuarto, séptimo, segundo, octavo, décimo, onceavo y doceavo. Es frecuente observar papiledema, y ocasionalmente pueden observarse tuberculomas en coroides (10% de los casos de tuberculosis meningea). (39,45)

Otros signos neurológicos, frecuentemente observados, son hemiparesia, hemiplejía y una gran variedad de movimientos anormales (13%), como corea, hemibalismo, atetosis, ataxia cerebral y mioclonus. Estos son generalmente debidos a infartos por vasculitis secundaria a tuberculosis, pero también pueden ocurrir como resultado de efecto de masa causado por tuberculomas o abscesos tuberculosos. (40)

Las crisis convulsivas, ya sean generalizadas o parciales pueden ocurrir durante la enfermedad aguda o meses después del tratamiento.

Excepcionalmente pueden haber paraparesias asociadas a mielopatía, debido a la proliferación granulomatosa en meninges secundaria a M. Tuberculosis. (40).

El British Medical Research Council en 1948 desarrollo una estadificación de la enfermedad, según la severidad:

Estadio I (Leve): Signos y síntomas inespecíficos sin alteraciones del estado de conciencia.

Estadio II (Intermedio): Alteraciones de la conciencia, sin como o delirio, y con signos neurológicos focales menores.

Estadio III (Avanzado): Presencia de estupor o coma, déficit neurológico severo, convulsiones y movimientos anormales.

Este esquema permite valorar la severidad al momento de la enfermedad y permite establecer un pronóstico. (40)

ESTUDIOS RADIOGRAFICOS: La tomografía computada y la resonancia magnética de cráneo pueden revelar alteraciones a nivel de meninges y parénquima cerebral, siendo las mas importantes aracnoiditis basa, hidrocefalia, infartos cerebrales, edemas y masas,

debido a que puede asociarse a tuberculomas o abscesos tuberculosos. (38,46).

La anomalía que se observa con mayor frecuencia es la hidrocefalia, presentándose en 52 a 80% de los casos. (47). El grado de hidrocefalia se relaciona con la duración de la enfermedad. 60% de los pacientes presentan inflamación de la meninges. La tercera alteración en frecuencia es la presencia de infartos (28%). (48)

En ocasiones puede presentar una imagen radiológica de infiltración difusa del parénquima cerebral por pequeños granulomas (<5 mm) en el curso de una tuberculosis miliar. En aproximadamente 16% de los casos de pacientes con cultivos positivos o diagnóstico presuncional de meningitis tuberculosa se encuentra la presencia de tuberculomas. (49).

La aracnoiditis espinal puede observarse con la realización de una mielografía, encontrándose irregularidades de las meninges, nódulos e inflamación de los trayectos nerviosos, incluyendo compresión medular (38).

LABORATORIOS: Deben realizarse los estudio de laboratorio que se realizan a todos los pacientes con tuberculosis pulmonar, sin embargo, algunas peculiaridades son: La velocidad de sedimentación globular puede no estar alterada. Puede haber leucopenia, pero la diferencial suele no ser útil (39).

La presencia de hiponatremia puede indicar secreción inapropiada de hormona antidiurética. En los casos de coexistir tuberculosis miliar, los cultivos obtenidos de áreas extracerebrales, como médula ósea y pulmón, pueden ser positivos. (40)

GABINETE: La radiografía de tórax en adultos revela anomalías relacionadas a tuberculosis pulmonar en 25 a 50% de los casos, pero en niños es tan frecuente como 50 a 90%. Los hallazgos radiográficos incluyen enfermedad miliar, cavernas, adenopatías hiliares y complejo primario de Ghon. (50).

La presencia de PPD positivo, se observa en 40 a 65% de adultos y 80 a 90% de los niños (39,51)

El análisis de líquido cefalorraquídeo es indispensable para el diagnóstico. Como en otros casos de meningitis puede encontrarse aumento de la presión de LCR en menos del 50% de los casos. El aspecto puede ser xantocrómico, debido a la presencia de hiperproteíorraquia (51).

En cuanto al conteo de leucocitos, se ha encontrado un promedio de 63 a 283 células/mm³. Ocasionalmente puede ser normal, o en raras ocasiones exceder 4000 células/mm³. En los estadios iniciales de la infección puede observarse un número significativo de PMN, pero al paso de días a semanas, típicamente hay predominio de linfocitos. Ocasionalmente puede haber un alto porcentaje de células plasmáticas y eosinófilos en LCR. (39,40)

En ocasiones el conteo de leucocitos puede ser normal o acelular, requiriéndose de biopsia cerebral para el diagnóstico. Esto se observa con mayor frecuencia en pacientes con SIDA. (52)

La elevación de las proteínas de LCR es la regla. Los rangos más frecuentes son de 100 a 200 mg/dl, aunque ocasionalmente puede exceder a 1 a 2 g/dl. En pacientes con SIDA puede encontrarse valores normales en 43% de los casos. (39,44).

La glucosa en LCR se encuentra disminuida, con valores usualmente menores al 50% de la glucosa sérica, con valor medio de 18 a 45 mg/dl. (39,40).

Otros marcadores no específicos para la tuberculosis meníngea son cloro disminuido y proteína C reactiva elevada en LCR.

La prueba de oro para diagnóstico de tuberculosis meníngea es demostrar la presencia de *Mycobacterium tuberculosis* en LCR. Sin embargo, esto se logra en menos de 25% de los casos. (51).

Otras pruebas que pueden realizarse en LCR en busca de *Mycobacterium tuberculosis* son PCR y detección de anticuerpos por método de ELISA.

TUBERCULOSIS OSTEOARTICULAR

El Mal de Pott es probablemente una de las enfermedades que ha afectado a la raza humana desde la antigüedad (54). En 1 a 3% de los casos de tuberculosis, se observa afección al sistema músculo esquelético (54).

La tuberculosis en el sistema musculoesquelético afecta a las vértebras, el llamado mal de Pott, o a las articulaciones. Las formas diseminadas de afección tuberculosa en el hueso son raras. Se distinguen cuatro formas de afección osteoarticular por la tuberculosis:

1. Mal de Pott o tuberculosis vertebral.
2. Tuberculosis osteoarticular (54).

MAL DE POTT. La tuberculosis de la columna vertebral es una combinación de osteomielitis y artritis. La infección se desarrolla lentamente, a partir de la sinovial articular destruye el disco intravertebral y el hueso esponjoso del cuerpo vertebral, causa lisis del cartilago y necrosis ósea. Con la destrucción de discos y cuerpos vertebrales se produce prolapso de los mismos, con formación de una giba (4).

El cuadro clínico es inespecífico: astenia, adinamia, pérdida de peso, dolor en la zona afectada de la columna vertebral. Además hay pérdida de la fuerza e incluso paraplejia, con nivel sensitivo y motor de cuerdo con el nivel de compresión (4,56).

Las vértebras mas frecuentemente afectadas son las torácicas bajas y primeras lumbares, esto debido a que se encuentra un importante plexo linfático relacionado con la circulación linfática (4,56).

El estudio clínico incluye también la valoración de la xifosis: si es flexible o rígida. El nivel de la xifosis es importante, ya que la afección de la columna cervical es de gravedad. La afección de la columna torácica es la que provoca mayor deformidad, en especial si se afecta de T8 a T12, causando frecuentemente paraplejía, ya que esta zona de la médula es la que tiene menor irrigación (54).

La xifosis lumbar no es tan deformante, pero frecuentemente se asocia a abscesos fríos, que tienden a salir al exterior, sea en la región media o a nivel del triángulo de Petit (38).

Existe una clasificación signológica:

- 0 Sin datos neurológicos. Solo enfermedad.
- + Datos neurológicos mínimos. El paciente camina sin ayuda.
- ++ Signos neurológicos, pero aún mueve las piernas.
- +++ Paraplejía total con incontinencia de esfínteres.

Los datos relevantes de laboratorio y gabinete son: anemia hipocrómica, BAAR y cultivos positivos. Las radiografías simples mostrarán absceso osifluente a nivel de la lesión vertebral sin o con calcificaciones en su interior, manifestación de proceso agudo o crónico. En ocasiones faltan varios cuerpos vertebrales, observándose además la giba. Son características de la tuberculosis la lesión de los cuerpos vertebrales vecinos, con lesión del disco intervertebral (38,54,57).

Los cortes tomográficos en proyección lateral son útiles para valorar la lesión y su magnitud. La mielografía se reserva a los pacientes con signos neurológicos (38,54).

El manejo tiene 3 aspectos:

- a) Médico: A base de terapia antituberculoso, que se mencionará mas adelante.
- b) Conservador: Consiste en rehabilitación en medicina física, terapia ocupacional y de salud mental. Uso de yeso corrector.
- c) Quirúrgico. Según el caso pueden requerirse artrodesis, debridación de abscesos o descompresión medular (4).

TUBERCULOSIS OSTEOARTICULAR. Afecta generalmente las articulaciones mayores: cadera, rodilla, hombro y codo, y en menor grado manos y pies. Se presenta en edad escolar. La infección es por vía hematogena. La cadera es la mas frecuentemente afectada, aproximadamente el 20% de los casos (54).

La lesión tuberculosa inicial puede desarrollarse en la sinovial de la porción superior del acetábulo, o en la porción inferior del cuello femoral junto al cartilago fisiario. El tejido de granulación tuberculoso tiende a lesionar el cartilago y el hueso subcondral. Los focos epifisarios primarios son muy raros. Las trabéculas óseas de la corteza articular son absorbidos y existe tejido granulomatoso por arriba y por abajo del cartilago articularl, el cartilago queda separado del hueso (54,4).

El cuadro clínico es insidioso, manifestado por signos generales como astenia, adinamia, fiebre vespertina, dolor en la articulación comprimida y claudicación, generalmente de meses de evolución. Con el tiempo, el dolor y la claudicación se incrementan, disminuye el arco de movilidad de la articulación y aumenta la contractura en flexión de la cadera (54).

La marcha es claudicante, la contractura aumenta la lordosis lumbar, aparece hipertrofia del muslo, y acortamiento que se relaciona con el grado de destrucción articular y con la contractura en flexión.

Las imágenes radiológicas mas frecuentemente observadas son son aumento del espacio articular y desmineralización de ambos componentes articulares. Cuando hay lesión del cartilago y hueso subcondral, disminuye el espacio articular, aparecen lesiones en el acetábulo en epifisis femoral. Finalmente, se observa la destrucción de la articulación, con el segmento femoral en actitud de flexión y aducción (38,54,57).

La biopsia articular se realiza para confirmar el diagnóstico, y para permitir una visión directa del estado de la articulación.

El tratamiento antifímico se explicará mas adelante. El tratamiento ortopédico es mixto, conservador y quirúrgico. El manejo conservador se logra mediante la inmovilización de la articulación, y posteriormente rehabilitación. El tratamiento quirúrgico incluye artrodesis articular y osteotomías de alineación (4).

DIAGNOSTICO

Es bien conocido que el diagnóstico de tuberculosis activa en el adulto es principalmente bacteriológico, sin embargo en los niños suele ser epidemiológico e indirecto. En ausencia de un cultivo positivo, la señal mas segura de tuberculosis en un niño es la exposición reciente a un adulto con enfermedad activa (36,58).

A cualquier niño, especialmente de grupos de alto riesgo, con neumonía inexplicable, adenitis cervical, infecciones óseas o de articulaciones, o meningitis aséptica, debe realizársele prueba de Mantoux y estudio epidemiológico para tuberculosis (28).

La prueba diagnóstica mas importante es el cultivo de la Mycobacteria. Desgraciadamente solo 40% de los cultivos de aspirado gástrico de niños con tuberculosis pulmonar son positivos (28,59,60).

Generalmente, el diagnóstico y tratamiento es guiado por el resultado de la investigación epidemiológica, el cuadro clínico, y solo en ocasiones por el cultivo y sensibilidad del niño o del adulto con tuberculosis en contacto (28,36,58).

ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO

El estudio de COMBE, en el diagnóstico de tuberculosis en niños, es de inapreciable valor. Los parámetros que valora son:

- a) Historia clínico social.
- b) Antecedente de inmunización con BCG.
- c) Aplicación de PPD a contactos sin vacuna o con mas de 5 años de aplicación al momento del estudio.
- d) Estudio radiológico de contactos.

- e) Búsqueda de Mycobacterias en sintomáticos (4,28,32,59,1,62).

CUADRO CLINICO

Debe sospecharse la posibilidad de tuberculosis en pacientes que presenten:

- a) Pacientes que cursan con neumonía y/o bronconeumonía con tendencia a la cronicidad, que no resuelve con tratamiento apropiado para la edad.
- b) Tos persistente.
- c) Fiebre prolongada o de origen oscuro.
- d) Hemoptisis.
- e) Factores de riesgo: edad, condiciones socioeconómicas y nutricionales, estado inmunológico o enfermedad inmunológica subyacente (HIV, neoplasias, enfermedades mieloproliferativas, antimetabólitos, alquilantes, etc).
- f) Meningitis aséptica.
- g) Enfermedad ósea o articular (4,24,32,59,61,62).

ESTUDIO INMUNOLÓGICO MEDIANTE LA PRUEBA CUTÁNEA: TUBERCULINA

Es el método más importante para detectar personas que han estado expuestas con el bacilo tuberculoso. Hay dos técnicas principales empleadas para efectuar la cutirreacción tuberculínica (62). La prueba estandarizada más precisa es la de Mantoux, que es la inyección intradérmica de derivado proteínico purificado (PPD). La otra técnica es la de múltiples punciones, la cual ya

prácticamente no se utiliza, ya que no puede precisarse la dosis exacta que se introduce en la piel, lo cual puede afectar la lectura, y los resultados son extremadamente variables, con alto porcentaje de falsos positivos y falsos negativos (62,63).

La potencia del PPD se expresa en término de Unidades Internacionales, así una unidad es igual a 0.1 ml de una solución al 1:10 000, de modo que la solución estándar de PPD tiene 2 mg en 1000 ml, con lo cual, la unidad quivale a 0.00002 mg de derivado proteínico purificado.

La dosis que se recomienda oscila entre 2 y 5 UI; con la primera se detectan hasta 95% de las personas infectadas y con la segunda se incrementa hasta el 99%.

Los sitios ideales de aplicación son las caras anterior y superior del antebrazo, estrictamente por vía intradérmica, y debe leerse 48 a 72 horas después de la aplicación. La prueba es cuantitativa, ya que se lee como el diámetro transversal de la induración (63,64).

Una prueba positiva indica infección primaria por *Mycobacterium tuberculosis*. En niños aparece cerca de 3 a 6 semanas después de la exposición, y en ocasiones se retrasa hasta 3 meses después de la infección inicial.

Una prueba negativa, no excluye infección o enfermedad (64). Diversos factores relacionados con el huésped, como la edad, nutrición, inmunosupresión, infecciones virales, inmunizaciones con vacunas de virus vivos y presencia de tuberculosis diseminada, pueden alterar la reactividad tuberculínica de un paciente. Alrededor de 10% de los adultos con tuberculosis comprobada por cultivo no reaccionan inicialmente con PPD; se observa un fenómeno similar

en pediatría. Los corticoesteroides pueden deprimir la reacción a la tuberculina, pero el efecto es variable y puede estar limitado a un periodo de varios meses.

Por otra parte, la exposición reciente a micobacterias no tuberculosas del ambiente puede originar una sensibilización cruzada y una reacción positiva falsa para PPD. La inmunización con bacilo de Calmette-Guérin (BCG) también puede ser causa de una cutirreacción positiva posterior (28,65).

Para la lectura adecuada de PPD, debe tomarse en cuenta el siguiente cuadro:

DEFINICIÓN DE PRUEBA CUTÁNEA DE MANTOUX POSITIVA

Leer 48 a 72 hrs posterior a la aplicación

INDURACION > 5 mm

1. Niños en contacto de casos conocidos o en quienes se sospecha infección por tuberculosis.
2. Niños con sospecha de tener tuberculosis:
 - Placa de tórax con datos de tuberculosis activa o tuberculosis activa previa, evidencia clínica de tuberculosis.
3. Niños que reciben terapia inmunosupresora, enfermedades que cursan con inmunosupresión, incluyendo infección por VIH.

INDURACION > 10 mm

1. Niños con riesgo incrementado de enfermedad diseminada y menores de 4 años.

2. Otros factores como enfermedad de Hodgkin, linfoma, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica terminal o desnutrición.

3. Niños con exposición ambiental a tuberculosis:

-Exposición frecuente con adultos con infección por HIV, indigentes, drogadictos, residentes de casas hogares, presos, inmigrantes y campesinos.

4. Viajes y exposición a regiones de alta prevalencia de tuberculosis.

INDURACION > 15 mm

1. Niños mayores de 4 años sin factores de riesgo.

ESTUDIO BACTERIOLÓGICO

Este capítulo, cuenta con 3 estudios para el diagnóstico. Pueden realizarse a partir de muestras de expectoración (difícil de obtener en niños, en especial pequeños), líquido de aspirado gástrico, esputo, lavado o aspirado bronquial, sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, líquido pleural, líquido peritoneal, líquido pericárdico, líquido sinovial y biopsias.

a) FROTIS CON TINCIONES ESPECIALES: Las técnicas de tinciones más utilizadas para observar bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) son las de Ziehl-Neelsen y las de material fluorescente (auramina-rodamina). La primera ofrece una sensibilidad del 60% y la segunda ofrece una sensibilidad del 70 %, se observan falsas positivas con ambas técnicas hasta en 10 a 15%.

Tiene la ventaja de este método es que se trata de una técnica rápida, que permite inicio temprano de tratamiento. Sin embargo, una tinción para BAAR negativa, no excluye la posibilidad del diagnóstico de tuberculosis (59,62).

b) CULTIVOS: Los medios de cultivo tradicionales son Lowestein Jensen y medio sólido de Middle brook.

Requieren 4 a 6 semanas para aislar el microorganismo y 2 a 4 semanas para determinar la sensibilidad (28,59).

El sistema radiométrico de BACTEC usa un medio líquido que contiene ácidos grasos marcados con carbono 14. Como las mycobacterias metabolizan ácidos grasos, se forma CO₂, el cual puede ser medido como marcador de crecimiento bacteriano. El resultado del cultivo y la sensibilidad están en 7 a 10 días y es mas sensible que el cultivo tradicional en muestras de esputo en adultos. No hay estudios en niños que comparen este método con los cultivos tradicionales (28).

c) INOCULACIÓN EN ANIMALES: Es un método que se utiliza en laboratorios de investigación, pero no es un método diagnóstico de rutina.

A pesar de que el cultivo es la prueba mas adecuada para el diagnóstico de tuberculosis, solo en 30-40% de los pacientes se obtienen cultivos positivos (60).

SONDAS DE DNA

Un método prometedor de diagnóstico rápido es utilizar cadenas de DNA complementario para RNA ribosómico del género micobacteriano, o una especie en particular como *Mycobacterium tuberculosis*. El DNA radiomarcado es hibridizado con ácido nucleicos de micobacterias y medido por un Cunter gamma, esta prueba tiene una sensibilidad y especificidad de 70% (59).

PRUEBA DE PCR

La prueba de PCR incrementa la sensibilidad de la prueba de ácido nucleicos. El DNA de la Mycobacteria es primero aislado y luego amplificado por una polimerasa de DNA y temperatura. El DNA amplificado es detectado por una prueba de ácido nucleicos por electroforesis. El resultado se obtiene aproximadamente a las 72 horas (28).

La prueba de PCR es un buen método para el diagnóstico microbiológico de tuberculosis, ya que tiene una alta sensibilidad (91.43%) y especificidad (87.8%), además de ser un método rápido de diagnóstico (68,69). El hecho de que se realice un diagnóstico rápido por PCR permite iniciar oportunamente un tratamiento. Además, se ha visto que la prueba de PCR puede utilizarse para el seguimiento de pacientes con tuberculosis durante el tratamiento. La duración de PCR positivo después de la negativización del cultivo, se ha visto significativamente asociado con la presencia de cavidades y enfermedad complicada (66).

La prueba de PCR tiene también un alto valor en el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar, debido a la inadecuada sensibilidad

de otros métodos para la detección de *Mycobacterium tuberculosis* en muestras extrapulmonares. Puede realizarse en LCR, líquido pleural, líquido de ascitis, líquido pericárdico, orina, ganglios linfáticos y biopsias (67).

En un estudio realizado por Kawada, en 1998, se comparó la técnica de PCR con el cultivo convencional, en 25 muestras de esputo de adultos. Se obtuvieron PCR positivo y cultivo positivo en 10 pacientes; PCR positivo y cultivo negativo en 4 pacientes; y PCR negativo con cultivo positivo en 2 pacientes. Con esto concluyeron que la prueba de PCR es un método útil para el diagnóstico de tuberculosis en muestras de esputo (68).

SERODIAGNOSTICO Y MARCADORES BIOQUIMICOS

El serodiagnóstico de tuberculosis se ha utilizado desde 1898, cuando Arloing desarrolló la primera prueba de aglutinación (73).

Se ha intentado el diagnóstico serológico utilizando diversos antígenos complejos, como PPD y BCG, y se ha purificado una proteína específica de 35 000 daltons denominada antígeno 5, y ha mostrado que es relativamente específico para *M. tuberculosis* (69,70,71).

La técnica de inmunováloration con sorbente enzimático (ELISA), utilizando antígeno 5 en adultos con tuberculosis pulmonar, proporcionó resultados similares a los obtenidos con examen de esputo de frotis teñidos. Esta técnica puede ser útil en casos en los cuales los frotis o los cultivos dan pocos resultados, como la enfermedad pulmonar en los niños y en la tuberculosis extrapulmonar (70,71). En niños con meningitis tuberculosa,

utilizando el antígeno 5 por método de ELISA se descubrió que puede aislar IgG para el diagnóstico.

Hay un nuevo estudio serológico, que utiliza 3 proteínas recombinantes y 2 péptidos sintéticos para la detección de IgG contra *M. tuberculosis* (Detect-TB), la cual se ha visto que tiene una mayor sensibilidad que el método de ELISA (75%) y una especificidad similar (97%). Adicionalmente, esta prueba es más rápida, de bajo costo y fácil de realizar, por lo que podría ser utilizada para el diagnóstico de rutina de pacientes con tuberculosis (70,72).

Algunas otras pruebas como el ICT Tb son muy específicas (89%), pero con muy baja sensibilidad (<20%) por lo que no son útiles para diagnóstico de casos nuevos de tuberculosis (73,74). Otros investigadores han intentado descubrir componentes estructurales directamente de micobacterias, como el ácido tuberculoesteárico en esputo, suero y LCR. Estas pruebas son muy sensibles, pero requieren empleo de técnicas complejas, como cromatografía de gas, espectrometría de masa con monitoreo de ion (73).

TRATAMIENTO

La historia del tratamiento antifímico tuvo sus inicios con el descubrimiento de la estreptomina por Waksman en 1944 y su aplicación clínica por Feldman y Henshaw en 1945, sin embargo hubo que esperar hasta el descubrimiento de la isoniácida, una segunda droga con acción bactericida, a principios de los cincuenta, para dar inicio a los esquemas de tratamiento combinados, el tratamiento con isoniácida y ácido p-aminosalicílico o etambutol, con o sin el uso de estreptomina fue el tratamiento estándar para la tuberculosis. Con la introducción de una tercera droga bactericida, la rifampicina a finales de los sesenta, cambio dramáticamente la terapia para tuberculosis, en las siguientes décadas la combinación de rifampicina e isoniácida hizo posible reducir el tiempo de tratamiento debido a su acción bactericida complementaria, reduciendo el tiempo de tratamiento a la mitad o un tercio del tratamiento previamente usado (74).

De 1972 a 1992 se observó un progresivo acortamiento del tratamiento antifímico, los trabajos realizados por BMRC (British Medical Research Council)-Tuberculosis Council, acortaron el tratamiento a 9 meses usando un régimen de isoniácida y rifampicina, con estreptomina o etambutol en un esquema inicial de dos meses, posteriormente se reconoció que el agregar pirazinamida al tratamiento inicial reducía el tratamiento a 6 meses (75).

Las bases teóricas para acortar la duración del tratamiento antifímico se originaron de dos reportes experimentales en animales, el primero publicado por McCune y cols en 1956, se realizó con pirazinamida y mostró que la combinación de isoniácida y

pirazinamida podía curar tuberculosis murina en 3 meses, un periodo demasiado corto para la época, la importancia de este hallazgo no fue apreciado en su época debido a las recaídas que presentaban los animales una vez que suspendían el tratamiento, experimentos posteriores probaron la efectividad de la pirazinamida como droga bactericida para ciertas poblaciones de bacilos en lesiones tuberculosas (76). En el segundo estudio, Grumbach y Rist notificaron que la rifampicina era altamente bactericida contra bacilos tuberculosos en ensayos murinos y que la combinación de isoniacida y rifampicina podía curar animales más rápido que otras combinaciones de antifímicos, estos hallazgos se confirmaron posteriormente en otros ensayos. Estos ensayos también revelaron que la administración intermitente 2 veces por semana era tan efectiva como la aplicación diaria si la terapia en pulsos se administraba después de un periodo corto de tratamiento diario (77).

Mycobacterium tuberculosis en crecimiento rápido, adquirirá rápidamente resistencia si solamente se administra una droga como tratamiento, además los microorganismos de desarrollo lento, entran en un estado quiescente y son resistentes a la mayoría de los antifímicos, por lo que para lograr la curación de la tuberculosis se requiere el uso de varias drogas con actividad antifímica por periodos prolongadas, estos son los dos principales puntos en la estrategia del tratamiento. La administración de isoniacida y rifampicina son curativos para tuberculosis pulmonar con gérmenes sensibles administrados por 9 meses, la administración de pirazinamida, isoniacida, rifampicina por 2 meses continuando con isoniacida y rifampicina por 4 meses también produce curación en más del 90% de los pacientes con Tb pulmonar, en sitios donde la

resistencia a isoniazida sea mayor del 4% se recomienda agregar al esquema previo etambutol y estreptomina durante los dos primeros meses de tratamiento (78, 79, 80). Se ha mencionado que el único momento en la vida de un bacilo tuberculoso en que puede ser muerto por una droga, es el momento de su replicación, cuando su DNA se organiza para dividirse, la replicación es más frecuente en organismos que son metabólicamente más activos.

Los bacilos tuberculosos en su hospedero existen en diferentes poblaciones de bacterias: Extracelular en lesiones cavitarias, en lesiones caseosas cerradas e intracelular en macrófagos. Los microorganismos en cada sitio tienen diferentes actividades metabólicas y ritmos de replicación. Debido a que *Mycobacterium tuberculosis* es un aeróbico obligado, su actividad metabólica y frecuencia de replicación varía de acuerdo al oxígeno existente. Los bacilos metabolizan y replican activamente donde hay tensiones de oxígeno altas, por ejemplo en cavidades, estas funciones son menos activas, volviéndose intermitentes donde la tensión de oxígeno es baja, como en cavidades caseosas o dentro de los macrófagos, además la bacteria también se afecta por el pH de su entorno, el pH es neutral o ligeramente alcalino en cavernas y en lesiones caseosas, pero es ácido en el interior de los macrófagos. La actividad de las drogas antifímicas varía en estas diferentes poblaciones de bacterias.

La susceptibilidad de los bacilos tuberculosos depende de su actividad metabólica y del Ph del ambiente, la gran cantidad de microorganismos que se encuentran en una caverna pulmonar, los cuales se dividen activamente en un Ph neutro o ligeramente alcalino, son rápidamente eliminados por antifímicos bactericidas

como la rifampicina, isoniacida y estreptomina. Los microorganismos con replicación lenta en lesiones caseosas y en macrófagos son selectivamente eliminados por rifampicina y menos eficazmente por isoniacida, la pirazinamida tiene acción específica en el medio ácido del interior de los macrófagos, el pH de las lesiones cerradas es neutral, la actividad bactericida de la rifampicina es especial en estos bacilos, los cuales se mantienen con un metabolismo disminuido pero en periodo de tiempo corto presentan replicación activa y son ignorados por otras drogas antifímicas, la actividad de isoniacida es lenta o intermitente en microorganismos presentes en el interior de los macrófagos y dentro de las lesiones caseosas cerradas de menor magnitud que la rifampicina y la pirazinamida (52).

La actividad bactericida de la pirazinamida no es muy clara, pero algunos estudios muestran que su máximo efecto es en las etapas iniciales de tratamiento. El etambutol no es bactericida y debe usarse en combinación con otros antifímicos, penetra adecuadamente los medios intra y extracelulares (81). La pirazinamida influye debidamente en la esterilización de las lesiones cuando se da en los primeros 2 meses de tratamiento y debe formar parte de cualquier ensayo experimental (82), Ensayos experimentales con 3 drogas administrados por 3 meses tuvieron una tasa de éxito del 80% (82).

La actividad bactericida de la PZA (pirazinamida) requiere de una enzima, la pirazinamidasa la cual esta presente en bacilos tuberculosos susceptibles a PZA y ausente en cepas resistentes, esta enzima convierte a la pirazinamida en ácido pirazinoico, el cual tiene actividad antifímica probada en vitro (83)

Los esquemas de tratamientos con múltiples fármacos usados en micobacterias en micobacterias sensibles ha mostrado que esquemas de 6 meses con PZA durante los primeros dos meses de tratamiento tenían una tasa de recaídas de 1-4% en un seguimiento de dos años, comparado con 7-8% en regímenes que no contienen PZA (77)

La rifampicina, isoniacida y estreptomycin son capaces de eliminar las micobacterias de rápida multiplicación, estos están presentes en lesiones de cavernas, esta población de bacterias contiene la mayor cantidad de mutantes con resistencia primaria, la rápida eliminación de esta población de bacterias disminuye la oportunidad de que surjan bacilos resistentes a los antifímicos, la falla en eliminar rápidamente esta población resultara en falla al tratamiento con emergencia de microorganismos resistentes a los antifímicos.

La rifampicina, isoniacida, estreptomycin y la pirazinamida son efectivas para lograr una rápida esterilización del área afectada mediante la eliminación de gérmenes menos activos en su metabolismo y en su replicación, estos microorganismos no se demuestran en las tinciones BAAR de esputo, la falla en la eliminación de estos microorganismos después de la terapia de 6-9 meses es causa de recaídas de la enfermedad.

La actividad bactericida de un esquema de tratamiento antifímicos se demuestra con la rapidez con la cual el bacilo es eliminado del esputo y por la conversión del cultivo positivo a negativo, esto generalmente ocurre después de 2 meses en 45-50% con estreptomycin e isoniacida (84), en un 70-75% con isoniacida y rifampicina (85), y en 95% con isoniacida, rifampicina y pirazinamida

y estreptomina (86). Si la pirazinamida se sustituye por etambutol la conversión del cultivo se logra en un 81% (86), otro estudio mostró que la conversión de isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol fue de 94% (81, 87).

El mejor indicador de esterilización de un esquema antifímico es la ocurrencia de recaídas después de completar la terapia. Cualquier combinación de antifímicos administrados por 18-24 meses dará un éxito de 95%, con isoniacida y rifampicina administrada por 9 meses, el efecto de esterilización es evidente con <2% de recaídas (88, 89), Un esquema de tratamiento de 6 meses con isoniacida, rifampicina y pirazinamida y etambutol o estreptomina en los primeros dos meses, continuando con isoniacida, rifampicina en los siguientes 4 meses dio <2% de recaídas,(81, 90, 91) algunos estudios mostraron que fue de poca utilidad el agregar estreptomina o etambutol sobre el esquema de rifampicina, pirazinamida e isoniacida (88, 90).

Entre los agentes antifímicos alternativos las fluoroquinolonas como la ciprofloxacina, ofloxacina y gatifloxacina han mostrado ser promisorias, tienen actividad contra *M tuberculosis* in vitro y in vivo (92). El uso de estas quinolonas alcanza niveles séricos de ciprofloxacina de 3.5-5 µg/ml y para ofloxacina de 8 a 11 µg/ml, sus MIC son de 0.25-2 µg/ml (123). La Sparfloxacina ha mostrado tener mas actividad contra *Mycobacterium tuberculosis* en modelos murinos, mostrando una actividad bactericida semejante a la rifampicina (124). Otro antibiótico que muestra adecuada actividad contra *M. Tuberculosis* es la combinación de amoxicilina y ácido clavulánico. La eficiencia de amoxicilina-clavulanato para *M tuberculosis* se ha evidenciado por varios estudios. *Mycobacterium*

tuberculosis tiene una betalactamasa, la cual al parecer esta implicada en la resistencia a los beta lactamicos (94).

Los objetivo en los programas de control de la tuberculosis son: curar los pacientes, reducir la trasmisión y prevenir la emergencia de resistencias a las drogas (95).

RESISTENCIA A ANTIFIMICOS

Otra importante consideración bacteriologica para el tratamiento de la enfermedad es la presencia de mutantes resistentes, aun en bacterias que nunca han estado en contacto con antifimicos, estas mutantes resistentes se presentan en un rango de una por cada 10^5 - 10^6 microorganismos (96, 97).

Mientras mas grande sea una población de micobacterias y mas activamente se repliquen, tendrán mas posibilidades de generar mutantes resistentes a antifimicos. Una caverna que contenga 10^7 - 10^9 microorganismos puede contener miles de estos mutantes, comparado con lesiones caseosas cerradas con multiplicación mas lenta contiene 2×10^4 - 10^5 microorganismos, los cuales contienen pocos o ningún mutante resistente, la probabilidad de una mutante natural resistente a dos antifimicos es de una en 10^{11} microorganismos. En el tratamiento de la tuberculosis es imperativo que las terapias combinadas se usen desde el inicio para eliminar la mayor parte de las bacterias y esta debe continuar lo suficiente para eliminar poblaciones de bacterias que se repliquen infrecuentemente (97).

La frecuencia de resistencias esta incrementando, la principal razón es el pobre apego al tratamiento, los tratamientos bajo observación directa han mostrado un alto porcentaje de éxito; sin

embargo esta practica se lleva a cabo solo en un 10-12% en Estados Unidos de Norteamérica (98,99). La prevalencia con MDR-Tb a nivel mundial varia del 0 al 54% (100), además se ha observado que ha pesar de las altas tasa de resistencias en algunas áreas, la prevalencia de MDR-tb continua incrementando (101)

Los reportes del CDC en los primeros 3 meses de 1991 mostraron que 13% de los aislamientos de *Mycobacterium tuberculosis* eran resistentes al menos a un antifimico y 3.2% resultaron multirresistentes que se definen como resistencia por lo menos a isoniacida y rifampicina (102).

La adquisición de resistencias por M tuberculosis requiere que los bacilos se repliquen y la exposición a una sola droga, varios estudios en animales sostienen esta hipótesis (103).El tratamiento de Tb MDR generalmente tiene fallas a pesar de las múltiples drogas usadas, la terapia se complica por el incremento en la toxicidad, la necesidad de nuevos antifimos es una necesidad en la actualidad. Si la resistencia contra los antifimicos es alta las terapias DOT con terapia de primera linea puede tener fallas hasta del 46%. En cárceles se ha evidenciado que 55% de los aislamientos son resistentes a 2 o mas antifimicos, si estas personas completan tratamiento las fallas se reducen a un 15% (104).

En México la prevalencia de Resistencias a antifimicos es de 18% para isoniacida y de 65 para MDR. (105) La MDR para Londres es de 2.5% (105) Los pacientes con MDR-tb tienen un 56% (113) de oportunidades de recuperarse, comparado con un 90% de recuperación en la población en general (106).

Algunos ensayos mostraron que los tratamientos bajo supervisión directa tienen una reducción en la frecuencia de

resistencia primaria y en las recaídas (98) La implementación de DOT, solo se lleva a cabo en un 12-15% de los pacientes con tinción positivo(107, 108), se ha evidenciado que DOT es incapaz de controlar la Tb en países con alta incidencia de TB y VIH (41). Algunos autores consideran que DOTS por si sola no es suficiente estrategia, (109)

Los tratamiento en pacientes con MDR, hasta un 35% de estos pacientes no responden al tratamiento después de una media de 7.8 meses de hospitalización (110).

Un 8% de los pacientes en tratamientos para tuberculosis tienen múltiples recaídas, estos pacientes se mantienen infecciosos por largos periodo de tiempo y contribuyen al incremento en la incidencia Tb (111)

Las recaídas de Tb entre pacientes infectados por VIH es del 10%, 3 veces mas que en aquellos pacientes que no tienen infección por VIH (77). Una mayor adherencia al tratamiento disminuye la cadena de transmisión y minimiza la emergencia de cepas resistentes (112).

En el presente estudios se describirán las características clínicas, epidemiológicas de la tuberculosis pulmonar y extrapulmonar en niños que se hospitalizaron en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" (HIMFG).

JUSTIFICACION

La tuberculosis es uno de los principales problemas de salud pública en el mundo y una de las enfermedades infecto-contagiosas más importantes en el área de pediatría, la magnitud real de la enfermedad tuberculosa en niños, probablemente está subvalorada. Debido a que presentan manifestaciones clínicas poco específicas, el diagnóstico de laboratorio es difícil, y en muchas ocasiones no se sospecha este diagnóstico, aun por pediatras y médicos especialistas. El realizar este tipo de estudios contribuye en cierta medida a conocer la magnitud de la tuberculosis, es un hecho que estudios aislado no son de utilidad, pero el realizar estudios en hospitales de concentración y publicar estos estudios será un estímulo para que otras instituciones también realicen estos mismos estudios. La realización de un estudio sobre tuberculosis en pediatría, en un universo de trabajo amplio, permitirá establecer pautas para sospecha y diagnóstico de los diferentes tipos de tuberculosis en niños.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Con la realización del presente estudio se pretende conocer cual es la epidemiología, formas de presentación clínica, métodos diagnósticos y tratamiento en los niños con tuberculosis.

OBJETIVO GENERAL

Conocer las características clínicas y epidemiológicas de Tuberculosis en un Hospital pediátrico de tercer nivel, en un periodo de 15 años.

MATERIAL Y METODOS

Diseño: Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo

Población: Pacientes con diagnostico de tuberculosis del Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

Sitio: Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

Periodo: 1985-1999

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

- **Sexo**
- **Edad** al diagnóstico
- **Lugar de procedencia** En base al Estado de la República donde reside.
- **Grado de desnutrición** al diagnóstico. Se evaluará en base a la clasificación de Ramos Galván en menores de 1 año y Waterloo en mayores de 1 año.
- **Signos y síntomas** al diagnóstico según tipo de tuberculosis.
- **Tiempo de evolución de los síntomas.** Se evaluará en meses.

- **Estudio de Combe.** :

Contacto, a la persona que ha estado en relación directa o indirecta con persona infectada de tuberculosis, y que ha tenido la oportunidad de contraer la enfermedad.

Estudio de contactos, al examen integral de los convivientes, en el cual se da prioridad a quienes mantengan relación estrecha con el enfermo de tuberculosis, por tiempo prolongado.

- **Manifestaciones radiológicas** en pacientes con tuberculosis pulmonar. Se evaluará en base a las siguientes características:
 - Ganglios linfáticos: Adenopatía hilar, paratraqueal y mediastino.
 - Parénquima: Foco primario, neumonía, atelectasia, tuberculoma, cavidad, fibrosis, miliar.
 - Vía aérea: Atrapamiento de aire, enfermedad endobronquial, traqueobronquitis, estenosis bronquial, fístula broncopulmonar, bronquiectasia, fístula broncoesofágica.
 - Pleura: Derrame, empiema, neumotórax, hemotórax.
 - Vasos sanguíneos: hemorragia pulmonar.
- **Manifestaciones tomográficas** en pacientes con tuberculosis meníngea y tuberculoma:
 - Aracnoiditis basal.
 - Hidrocefalia comunicante.
 - Hidrocefalia no comunicante.
 - Masa (tuberculoma).

- **Prueba cutánea positiva de Mantoux.** Para su interpretación según el diámetro de la induración.

- **Búsqueda de bacilos ácido alcohol resistentes.**

Baciloscopia negativa, a la demostración de ausencia de bacilos ácido-alcohol resistentes, en la lectura de 100 campos de frotis de la expectoración, o de cualquier otro espécimen.

Baciloscopia positiva, a la demostración de cinco o más bacilos ácido-alcohol resistentes, en la lectura de 100 campos del frotis de la expectoración, o de cualquier otro espécimen.

- **Cultivo para *Mycobacterium tuberculosis*.**

Cultivo negativo, a la ausencia de colonias de bacilos ácido-alcohol resistentes, después de nueve semanas de observación.

Cultivo positivo, a la demostración de colonias con características del complejo *Mycobacterium tuberculosis*.

- * **Prueba de PCR.**

- **Estudio histopatológico,** en caso de toma de biopsia o estudio postmortem.
- **Caso de tuberculosis,** al paciente en quien se establece el diagnóstico de la enfermedad causada por el complejo *Mycobacterium tuberculosis*, y se clasifica en caso no confirmado o caso confirmado, por bacteriología o histopatología.

- **Caso confirmado de tuberculosis**, al enfermo cuyo diagnóstico de tuberculosis ha sido comprobado por baciloscopia, cultivo o histopatología.
- **Caso no confirmado de tuberculosis**, al enfermo en quien la sintomatología, signos físicos y elementos auxiliares de diagnóstico, determinan la existencia de tuberculosis, sin confirmación bacteriológica o histopatología.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

CRITERIOS DE INCLUSION:

Todos los expedientes de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Los expedientes de los pacientes con diagnóstico de BCGitis

RECOLECCION DE DATOS

Se revisaran los expedientes clínicos de todos los niños con diagnóstico de Tuberculosis, obteniéndose las variables comprendidas en el formato de captura (anexo 1), en el periodo comprendido de 1985 a 1999, se incluirán los diagnósticos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, solo se excluirán los pacientes con diagnósticos de BCGitis

PRESENTACIÓN DE RESULTADO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los realizaron frecuencias simples y proporciones de las variables analizadas

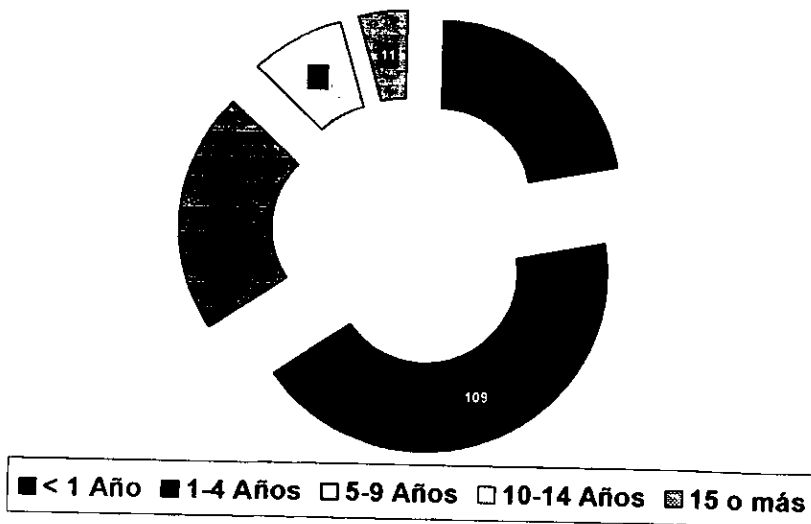
ASPECTOS ETICOS

No requiere autorización ni conocimiento del estudio de los familiares, pues se trata de un estudio observaciones a través de revisión de expedientes, sin ninguna acción directa sobre los pacientes.

RESULTADOS

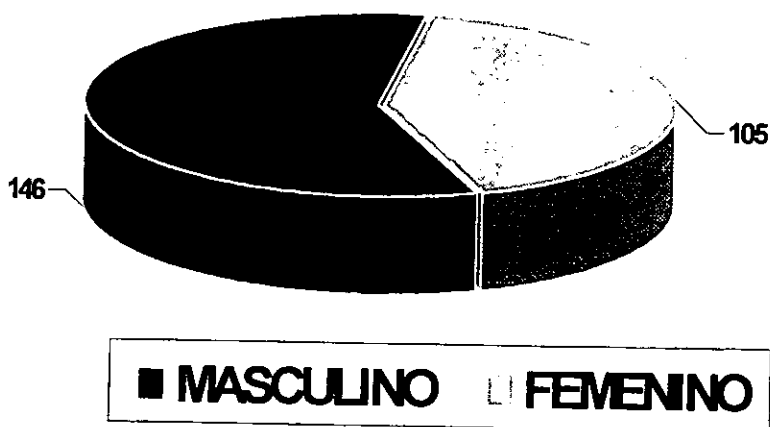
Se incluyeron en el estudio 251 pacientes, con diagnóstico de tuberculosis, con expediente clínico completo. En cuanto a la distribución por grupo de edad, se encontró la siguiente división: menores de 1 año 55 casos (21.9%), de 1 a 4 años 109 casos (43.4%), de 5 a 9 años 55 casos (21.95), de 10 a 14 años 21 casos (8.5%) y mayores de 15 años 11 casos (4.3%).

Figura 1



En cuanto a la distribución por sexo se encontraron 146 casos del sexo masculino (58.2%) y 105 casos del sexo femenino (41.8%). (Figura 2).

Figura 2



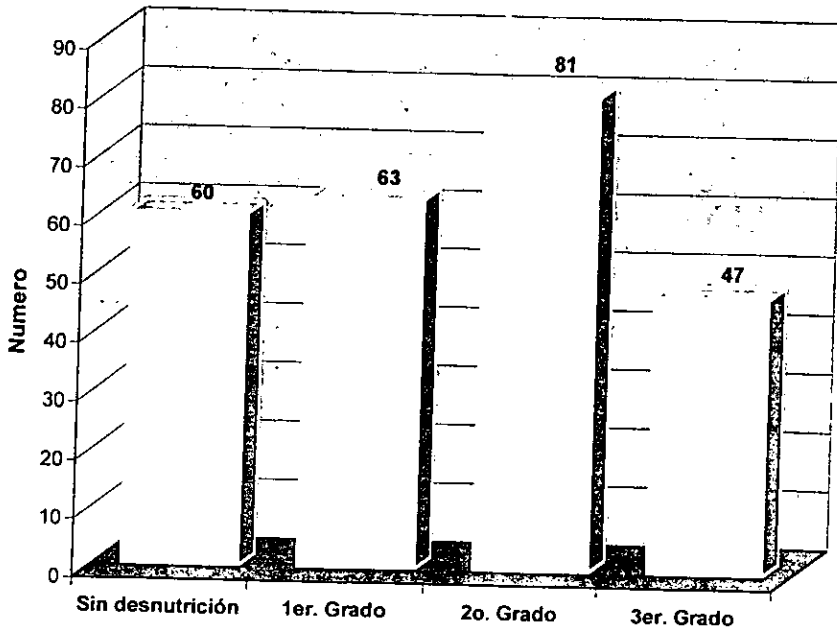
En cuanto al lugar de origen de los pacientes, la mayoría proceden del D.F. (26.2%) y Estado de México (31.8%), observándose la siguiente distribución:

Tabla 1

LUGAR DE ORIGEN	No. de casos	Porcentaje
Estado de México	80	31.8
D.F.	64	26.2
Guerrero	18	7.1
Puebla	16	6.3
Veracruz	16	6.3
Hidalgo	15	5.9
Oaxaca	8	3.1
Chiapas	8	3.1
Michoacán	7	2.7
Guanajuato	5	1.9
Tlaxcala	3	1.2
Querétaro	3	1.2
Colima	2	0.8
Jalisco	2	0.8
Morelos	1	0.4
S.L.P	1	0.4
Sinaloa	1	0.4
B.C.N.	1	0.4

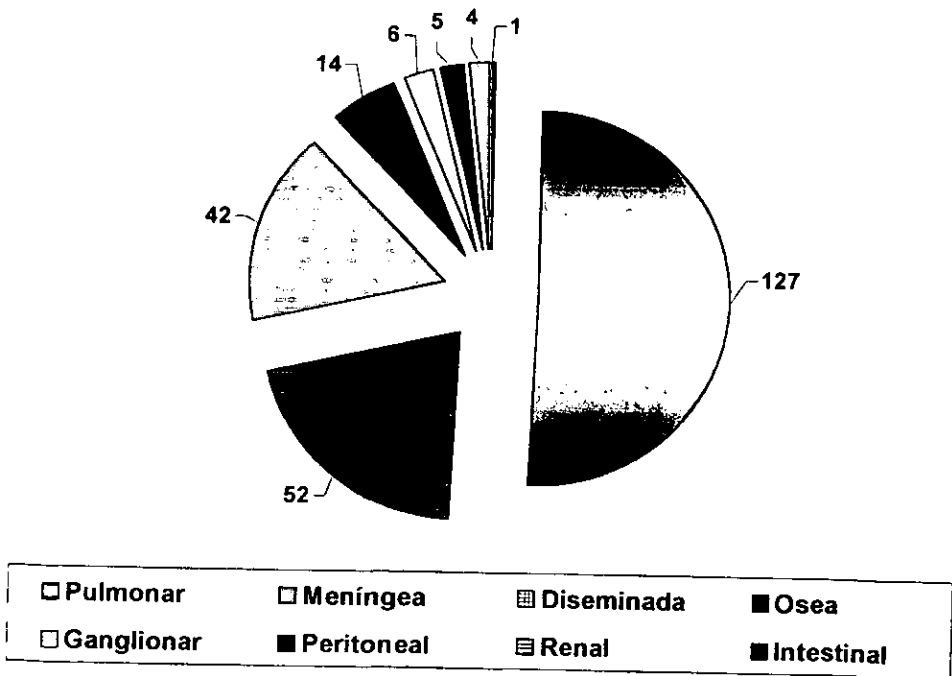
Respecto al estado nutricional de los pacientes al diagnósticos se encontró desnutrición de 1er. grado en 63 casos (25%), desnutrición de 2º. grado en 81 casos (32.4%) y desnutrición de 3er. grado en 47 casos (18.7%). 60 casos no presentaron ningún grado de desnutrición (23.9%) (Figura 3)

Figura 3



Un aspecto de gran importancia dentro de este estudio, es determinar el tipo de tuberculosis que presentó cada paciente, encontrándose la siguiente presentación: pulmonar en 127 casos (50.6%), meníngea en 52 casos (20.8), diseminada en 42 casos (16.7%), ósea en 14 casos (5.5%), ganglionar en 6 casos (2.4%), peritoneal en 5 casos (2%), renal en 4 casos (1.6%) e intestinal en 1 caso (0.4%). (Figura 4).

Figura 4



En los pacientes con tuberculosis diseminada, se presentaron los siguientes casos:

Tabla 2

SITIOS DE AFECCION	No. casos	Porcentaje
<i>Pulmonar + Meningea</i>	13	31.6
<i>Pulmonar + Ganglionar</i>	5	11.9
<i>Pulmonar + Osea</i>	4	9.5
<i>Osea + Ganglionar</i>	2	4.7
<i>Pulmonar + Peritoneal</i>	2	4.7
<i>Peritoneal + Hepática</i>	2	4.7
<i>Meningea + Ganglionar</i>	1	2.3
<i>Pulmonar + Renal</i>	1	2.3
<i>Renal + Ganglionar</i>	1	2.3
<i>Pulmonar + Otica</i>	1	2.3
<i>Pulmonar + Suprarrenal</i>	1	2.3
<i>Ósea + Otica</i>	1	2.3
<i>Meningea + Peritoneal</i>	1	2.3
<i>Meningea + Mastoiditis</i>	1	2.3
<i>Laríngea + Ganglionar</i>	1	2.3
<i>Pulmonar Hepática + Ganglionar</i>	1	2.3
<i>Pulmonar + Ganglionar + Ósea</i>	1	2.3
<i>Pulmonar + Meningea + Ganglionar</i>	1	2.3
<i>Pulmonar + Ganglionar + Esplénica</i>	1	2.3
<i>Pulmonar + Meningea + Peritoneal + Ganglionar</i>	1	2.3

TUBERCULOSIS PULMONAR

Se estudiaron 127 casos de tuberculosis pulmonar. La siguiente tabla muestra todos los signos y sintoma encontrados:

Tabla 3

SIGNOS Y SINTOMAS	No. de casos	Porcentaje
<i>Tos</i>	122	96
<i>Fiebre</i>	119	93
<i>Hepatomegalia</i>	64	50.3
<i>Estertores</i>	64	50.3
<i>Dificultad respiratoria</i>	59	46.4
<i>Pérdida de peso</i>	48	37.7
<i>Hiporexia</i>	48	37.7
<i>Astenia</i>	38	29.9
<i>Diaforesis</i>	37	29.1
<i>Adenomegalias cervicales</i>	37	29.1
<i>Adinamia</i>	34	26.7
<i>Diarrea</i>	34	26.7
<i>Vómitos</i>	32	25.1
<i>Dolor abdominal</i>	29	22.8
<i>Hipoventilación</i>	28	22
<i>Esplenomegalia</i>	23	18.1
<i>Derrame pleural</i>	12	9.4
<i>Palidez</i>	12	9.4
<i>Disnea</i>	10	7.8
<i>Adenopatías inguinales</i>	10	7.8
<i>Cianosis</i>	8	6.2
<i>Cefalea</i>	8	6.2
<i>Adenopatías axilares</i>	8	6.2
<i>Lesiones cutáneas</i>	5	3.9
<i>Rechazo vía oral</i>	5	3.9
<i>Sibilancias</i>	4	3.1
<i>Dolor torácico</i>	4	3.1
<i>Ictericia</i>	3	2.3
<i>Artralgias</i>	2	1.5
<i>Irritabilidad</i>	2	1.5
<i>Hemoptisis</i>	1	0.78

Además del cuadro clínico, el diagnóstico de tuberculosis pulmonar se realizó en base a combe, manifestaciones radiológicas, PPD, BAAR, Elisa, precipitinas. Cultivo, PCR y estudio histopatológico. La siguiente tabla muestra el número de casos en que se presentaron como positivos los parámetros anteriores:

Tabla 4

METODO DIAGNOSTICO	No. de casos	Porcentaje
-Combe positivo	118	92.9
-Alteraciones radiográficas	106	83
-Estudio histopatológico sugestivo de tuberculosis	42	33
-PPD positivo	36	28.3
-BAAR positivo	30	23.6
-Precipitinas	22	17.3
-Cultivo positivo	13	10.2
-PCR	13	10.2
-ELISA	8	

El estudio de Combe, resultó positivo en 118 casos (92.9%), de los 127 casos de tuberculosis pulmonar en base a los siguientes parámetros:

Tabla 5

PARAMETRO	No. de casos	Porcentaje
Tosedores crónico	69	58.4
Alteraciones radiográficas	67	56.7
PPD positivo	57	48.3
BAAR positivo	19	16.1

Las manifestaciones radiológicas observadas en los pacientes con tuberculosis pulmonar fueron:

Tabla 6

MANIFESTACIÓN RADIOLOGICA	No. de casos	Porcentaje
Infiltrado intersticial	73	57.4
Adenopatía hiliar	40	31.4
Consolidación	30	23.6
Infiltrado miliar	26	20.4
Atrapamiento de aire	8	6.2
Calcificaciones	8	6.2
Atelectasia	7	5.5
Cavernas	6	4.7
Fibrosis	5	3.9
Neumotórax	2	1.5
Imagen quística	2	1.5

En cuanto al resultado histopatológico positivo obtenido en los casos de tuberculosis pulmonar se reportó:

- Inflamación crónica granulomatosa sugestiva de tuberculosis: 17 casos (13.3%).
- Necrosis caseosa sugestiva de tuberculosis: 14 casos (11%)
- Linfadenitis crónica granulomatosa, sugestiva de tuberculosis: 11 casos (8.6%).

Por último, cabe mencionar que en 8 casos (6.2%) de tuberculosis pulmonar, se asocio a otitis media crónica, resistente a tratamiento convencional.

TUBERCULOSIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (MENINGITIS Y TUBERCULOMAS)

En los 52 casos observados con meningitis tuberculosa y/o tuberculomas, los signos y síntomas mas frecuentemente encontrados fueron:

Tabla 7

SIGNOS Y SINTOMAS	No. de casos	Porcentaje
Fiebre	50	94.3
Vómito	43	82.6
Crisis convulsivas	39	75
Síndrome meníngeo	35	67.3
Hiperreflexia	24	46.1
Cuadriparesia espástica	24	46.1
Irritabilidad	22	42.3
Somnolencia	21	40.3
Afección de pares craneales	17	32.6
Cefalea	17	32.6
Pérdida de peso	14	26.9
Astenia	14	26.9
Adinamia	13	25
Dolor abdominal	13	25
Rechazo a la vía oral	13	25
Hipertensión intracraneana	12	23
Hiporexia	12	23
Diarrea	12	23
Tos	7	13.4
Nistagmus	7	13.4
Hepatomegalia	6	11.5
Hemiparesia	6	11.5
Tos	5	9.6
Disminución de la fuerza muscular	4	7.6
Diaforesis	3	5.7
Alteraciones de la marcha	2	3.8
Esplenomegalia	2	3.8
Clonus	1	1.9
Movimientos anormales	1	1.9
Fotofobia		

Además del cuadro clínico, el diagnóstico de infección tuberculosa a sistema nervioso central se hizo en base a:

Tabla 8

METODO DIAGNOSTICO	No. Casos	Porcentaje
Alteraciones en el LCR	48	92
Estudio de COMBE positivo	38	73
Alteraciones histopatológicas	17	32.6
PPD positivo	12	.23
BAAR positivo	11	21.1
Cultivo en LCR positivo	7	13.4
PCR en LCR positivo	4	7.6
Precipitinas	3	5.7

En cuanto a las alteraciones mas frecuentemente observadas en líquido cefalorraquídeo en meningitis tuberculosa encontramos:

Tabla 9

ALTERACIÓN EN LCR	No. Casos	Porcentaje
Elevación de leucocitos	48	92.3
Predominio de mononucleares	45	86.5
Hiperproteinorraquia	42	80.7
Hipogluorraquia	28	53.8
Líquido xantocrómico	28	53.8
Líquido turbio	23	44.2

Las alteraciones tomográficas observadas en casos de meningitis y tuberculoma cerebral fueron:

Tabla 10

ALTERACIÓN TOMOGRAFICA	No. casos	Porcentaje
Hidrocefalia comunicante	29	55.7
Aracnoiditis basal	20	38.4
Hidrocefalia no comunicante	15	28.8
Edema cerebral	14	26.9
Tuberculoma	13	25
Atrofia cortical	10	19.2
Higroma	3	5.7
Absceso cerebral	2	3.8
Infarto cerebral	2	3.8
Ventriculitis	1	1.9

En cuanto al estudio de COMBE en los pacientes con meningitis tuberculosa, se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 11

PARAMETRO	No. casos	Porcentaje
PPD positivo en contactos	35	67.3
Radiografía anormal	27	51.9
Tosedores crónicos	22	42.3
BAAR positivo	3	5.7

Las alteraciones histopatológicas, mas frecuentemente observadas en meningitis tuberculosa y tuberculoma fueron:

- Inflamación crónica granulomatosa compatible con tuberculosis: 16 (94.1%).
- Epididimitis granular: 1 (5.9%).

En 11 casos de meningitis tuberculosa se presentó síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

TUBERCULOSIS OSEA

Las manifestaciones clínicas mas frecuentemente observadas en los casos de tuberculosis ósea son:

Tabla 12

SIGNOS Y SINTOMAS	No. de casos	Porcentaje
Fiebre	14	100
Deformidad columna vertebral	11	78.5
Claudicación	10	71.4
Dolor en columna vertebral	10	71.4
Pérdida de peso	7	50
Hiporexia	7	50
Dolor en miembros pélvicos	5	35.7
Síndrome compresión medular	5	35.7
Astenia	3	21.4
Adinamia	3	21.4
Adenomegalias cervicales	3	21.4
Paresias	2	14.2
Aumento volumen en cadera	2	14.2
Tos	2	14.2
Hepatomegalia	2	14.2
Disminución de fuerza muscular	1	7.1
Tumoración mandibular	1	7.1
Diaforesis	1	7.1
Aumento de volumen de pie	1	7.1
Diarrea	1	7.1
Irritabilidad		

Los sitios de afección de la tuberculosis ósea fueron:

Tabla 13

HUESO AFECTADO	No. casos	Porcentaje
Vértebras dorsales	7	50
Vértebras cervicales	2	14.2
Vértebras lumbares	2	14.2
Articulación cadera	1	7.1
Tibia	1	7.1
Mandíbula	1	7.1

Además del cuadro clínico, el diagnóstico de tuberculosis ósea se realizó en base a:

Tabla 14

METODO DIAGNOSTICO	No. de casos	Porcentaje
Estudio de COMBE	14	100
Estudio histopatológico	9	64.2
PPD positivo	7	50
PCR positivo	3	21.4
BAAR positivo	2	14.2
Cultivo positivo	2	14.2
Precipitinas	2	14.2

Los parámetros del COMBE mas frecuentemente observados positivos en tuberculosis ósea fueron:

Tabla 15

PARAMETRO	No. casos	Porcentaje
Tosedores crónicos	10	71.4
Radiografía anormal	9	64.2
PPD positivo	9	64.2
BAAR positivo	2	14.2

Los hallazgos radiográficos mas frecuentemente observados en tuberculosis ósea fueron:

Tabla 16

HALLAZGO RADIOGRAFICO	No. casos	Porcentaje
Destrucción cuerpos vertebrales	13	92.8
Absceso paravertebral	3	21.4
Lesiones líticas	3	21.4
Colapso vertebral	2	14.2
Engrosamiento de la cortical	1	7.14

Las alteraciones histopatológicas mas frecuentemente observadas en tuberculosis ósea fueron:

- Inflamación crónica granulomatosa sugestiva de tuberculosis: 5 casos (55.5%).
- Necrosis caseosa sugestiva de tuberculosis: 4 casos (44.5%).

TUBERCULOSIS GANGLIONAR

Las manifestaciones clínicas mas frecuentemente observadas en tuberculosis ganglionar fueron:

Tabla 17

SIGNOS Y SINTOMAS	No. casos	Porcentaje
Adenomegalias cervicales	6	100
Astenia	6	100
Adinamia	6	100
Hiporexia	6	100
Fiebre	6	100
Hepatomegalia	6	100
Dolor abdominal	6	100
Adenomegalias inguinales	5	83.3
Adenomegalias axilares	5	83.3
Esplenomegalia	5	83.3
Vómitos	3	50
Diaforesis	3	50
Pérdida de peso	2	33.3
Palidez	2	33.3
Disfonía	1	16.6
Disfagia	1	16.6
Mialgias	1	16.6
Diarrea	1	16.6

El diagnóstico de tuberculosis ganglionar, además del cuadro clínico, se realizó en base a:

Tabla 18

METODO DIAGNOSTICO	No. casos	Porcentaje
Estudio de Combe	6	100
Estudio histopatológico	6	100
BAAR positivo	6	100
PPD positivo	4	66.6
Cultivo positivo	2	33.3
ELISA positivo	1	16.6
PCR positivo	1	16.6
Precipitinas	1	16.6

El estudio de combe en pacientes con tuberculosis ganglionar, fue positivo en base a los siguientes parámetros:

Tabla 19

PARAMETROS	No. de casos	Porcentaje
Radiografía anormal	6	100
Tosedores crónicos	6	100
PPD positivo	5	83.3
BAAR	1	16.6

Las alteraciones histopatológicas observadas en pacientes con tuberculosis ganglionar fueron:

- Linfadenitis crónica granulomatosa compatible con tuberculosis: 5 casos (83.3%).
- Necrosis caseosa compatible con tuberculosis pulmonar: 1 caso (16.4%).

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

TUBERCULOSIS PERITONEAL

Los signos y síntomas observados en tuberculosis peritoneal fue:

Tabla 20

SIGNOS Y SÍNTOMAS	No. casos	Porcentaje
Fiebre	5	100
Dolor abdominal	5	100
Vómito	5	100
Diarrea	3	60
Hiporexia	3	60
Pérdida de peso	3	60
Aumento de volumen abdominal	3	60
Hepatomegalia	2	40
Astenia	2	40
Adinamia	2	40

El diagnóstico de tuberculosis peritoneal, además de cuadro clínico, se realizó en base a :

Tabla 21

METODO DIAGNOSTICO	No. casos	Porcentaje
Estudio histopatológico	5	100
COMBE positivo	3	60
BAAR positivo	2	40
Cultivo	2	40
PPD positivo	1	20
ELISA positivo	1	20
PCR positivo	1	20

Los parámetros positivos obtenidos en el estudio de COMBE en pacientes con tuberculosis peritoneal fueron:

Tabla 22

PARAMETRO	No. casos	Porcentaje
Radiografía anormal	2	40
PPD positivo	2	40
Tosadores crónicos	2	40

Las alteraciones histopatológicas encontradas son:

- Linfadenitis crónica granulomatosa sugestiva de tuberculosis: 5 casos (100%).

TUBERCULOSIS RENAL

El cuadro clínico observado en los pacientes con tuberculosis renal fue:

Tabla 23

SIGNOS Y SINTOMAS	No. casos	Porcentaje
Disuria	4	100
Polaquiuria	3	75
Pérdida de peso	3	75
Astenia	3	75
Fiebre	3	75
Hematuria	2	50
Hiporexia	2	50
Dolor abdominal	2	50
Adinamia	2	50
Nicturia	1	25
Goteo involuntario	1	25
Adenomegalias inguinales	1	25
Hepatomegalia	1	25
Esplenomegalia	1	25
Vómito	1	25
Diarrea	1	25

El diagnóstico en tuberculosis renal, además del cuadro clínico se basó en:

Tabla 24

METODO DIAGNOSTICO	No. casos	Porcentaje
<i>Estudio de COMBE</i>	4	100
PPD	3	75
Estudio histopatológico	3	75
Precipitinas	2	50
BAAR positivo	1	25
PCR positivo	1	25
Cultivo positivo	1	25

Los parámetros que resultaron positivos en el estudio de COMBE en pacientes con tuberculosis renal fueron:

Tabla 25

PARAMETRO	No. casos	Porcentaje
Radiografía anormal	4	100
Tosadores crónico	4	100
PPD positivo	3	75
BAAR positivo	2	50

Las alteraciones histopatológicas observadas en tuberculosis renal fueron:

- Inflamación crónica granulomatosa sugestiva de tuberculosis:
3 casos (100%).

Las alteraciones en el exámen general de orina mas frecuentemente observadas en tuberculosis renal fueron:

- Eritrocituria: 4 casos (100%).
- Hemoglobinuria: 4 casos (100%).
- Leucocituria: 4 casos (100%).
- Proteinuria: 3 casos (75%).

APLICACIÓN DE BCG

Se obtuvo el antecedente de aplicación de BCG en pacientes, con la siguiente distribución en base al cuadro clínico:

Tabla 21

TIPO DE TUBERCULOSIS	No. casos con aplicación de BCG
Pulmonar	112
Meníngea y tuberculoma	29
Osea	9
Ganglionar	6
Peritoneal	4
Renal	3

TRATAMIENTO

Los esquemas utilizados para el tratamiento de tuberculosis fueron:

Figura 5

ESQUEMA	NO. PACIENTES	PORCENTAJE
2 ANTIFIMICOS	219	87.5%
3 ANTIFIMICOS	20	7.9%
4 ANTIFIMICOS	8	3.1%
5 ANTIFIMICOS	4	1.5%

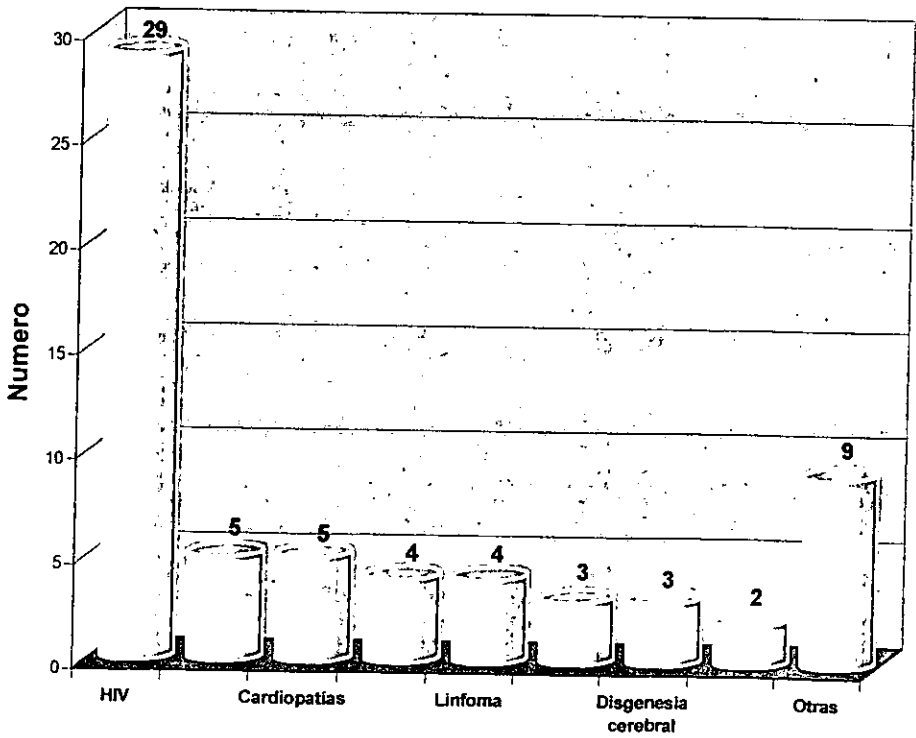
Se realizaron tratamientos secundarios en 8 casos, debido a:

- Reactivación de tuberculosis pulmonar: 4 casos (50%).
- Falta de respuesta a tratamiento: 2 casos: (25%).
- Reactivación de tuberculomas: 1 caso: (12.5%).
- Aparición de tuberculosis diseminada, cuando al diagnóstico se trataba de tuberculosis pulmonar: 1 caso: (12.5%).

PATOLOGIA AGREGADA

En cuanto a la presencia de otras enfermedades en coexistencia con tuberculosis , encontramos las siguientes:

Figura 6



CONCLUSIONES

El presente estudio, incluye 251 pacientes, con expediente clínico completo del Hospital Infantil de México, con diagnósticos de tuberculosis, que fueron vistos en hospitalización de enero de 1985 a diciembre de 1999. No incluye a los pacientes que solo se estudiaron por consulta externa.

En cuanto a la distribución por grupo de edad, el mas afectado corresponde de 1 a 4 años, con el 43.4%, como se observa en la literatura mundial. El segundo grupo etario mas afectado es el de menores de 1 año, con 21.9%.

La distribución por sexo no muestra una diferencia significativa.

Los lugares de procedencia mas elevados fueron los estados de México, D.F., Guerrero, Puebla, Veracruz e Hidalgo, lo cual consideramos está en relación con la cercanía de estos estados con el hospital.

Respecto al estado nutricional, se observa que el 76.1% de los pacientes presenta algún grado de desnutrición, encontrándose el mayor porcentaje en el grupo de desnutrición de 2º. grado con el 32.4%.

De forma coincidente con la literatura mundial, la presentación clínica mas frecuente de tuberculosis fue la pulmonar con 50.6%. En cuanto a la tuberculosis extrapulmonar, la presentación mas frecuente fue la meníngea. Como se mencionó en la introducción, la forma extrtrapulmonar de tuberculosis en pediatría mas frecuente es

la ganglionar. Sin embargo, hay 2 factores que influyen para que este parámetro sea diferente; en primera instancia se trata de un hospital, centro de referencia para patologías de tercer nivel, y en segundo lugar, como ya se mencionó solo se incluyen en el estudio a los pacientes que requirieron hospitalización.

En cuanto a la tuberculosis diseminada se acompaña de tuberculosis pulmonar en 76%, meningitis en 42.8% de los casos y ósea en 19% de los casos. La tuberculosis diseminada afectó de 2 a 4 órganos diferentes.

La combinación mas frecuente en los casos de tuberculosis diseminada fue pulmonar mas meníngea en 31.6% de los casos.

Los síntomas mas frecuentemente observados en los casos de tuberculosis pulmonar fueron tos (96%), dificultad respiratoria (46.4%), pérdida de peso (37.7%) e hiporexia (37.7%). Los signos mas frecuentes son fiebre (93%), hepatomegalia (50.3%) y estertores (50.3%).

Para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar, los métodos mas útiles fueron estudio de Combe (92.2%), alteraciones radiológicas (83%) y estudio histopatológico (33%). La confirmación bacteriológica por cultivo positivo se realizó solo en 10.2% de los casos.

Las manifestaciones radiológicas mas frecuentemente observadas en tuberculosis pulmonar fueron infiltrado intersticial en 57.4%, adenopatías hiliares en 31.4% y consolidación en 23.6%.

Un dato que causa especial interés en los pacientes con tuberculosis pulmonar, es que 8 casos (6.2%), presentaron otitis media crónica resistente a tratamiento, pero en quienes no se investigó la presencia de M. tuberculosis en secreción ótica, la cual podría ser la etiología de la misma.

Las manifestaciones clínicas mas frecuente en la infección por tuberculosis del sistema nervioso central son fiebre (94.2%), vómitos (82.6%) y crisis convulsivas (75%). Las manifestaciones generales, como astenia, adinamia e hiporexia, se encuentran dentro de las primeras 10 causas y llama la atención la afección de pares craneales en 32.6%.

El diagnóstico en afección meníngea se baso mas frecuentemente en alteraciones del líquido cefalorraquídeo en 92%, estudio de COMBE positivo en 73% y alteraciones histopatológicas en 32.6%. Se encontraron cultivos positivos en 13.4% de los casos.

Las alteraciones en líquido cefalorraquídeo observadas mas frecuentemente fueron elevación de las cifras de leucocitos (92.8%), predominio de mononucleares (86.5%) y hiperproteíorraquia en 80.7%.

Las alteraciones tomográficas mas frecuentemente observadas fueron hidrocefalia comunicante en 55.7%, aracnoiditis basal en 38.4% e hidrocefalia no comunicante en 15%. Se observó la presencia de tuberculomas en 13 casos (19.2%).

De los pacientes con meningitis tuberculosa, el 21% presentó síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

Las manifestaciones clínicas mas frecuentes en tuberculosis ósea fueron fiebre (100%), deformidad de columna vertebral (78.5%), claudicación (71.4%) y dolor en columna vertebral (71.4%).

La afección osteoarticular fue a nivel vertebral en 78% de los casos, predominando las vértebras dorsales en el 50% de los casos. Se presentó afección articular en solo 2 casos (14.2%).

Las manifestaciones radiológicas mas frecuentemente observadas fueron la destrucción de cuerpos vertebrales en 78% y absceso paravertebral en 21.4%.

El estudio de COMBE fue positivo, en 183 de los 251 pacientes, lo que corresponde a un 72.9%.

El estudio histopatológico fue compatible con tuberculosis en un total de 82 pacientes (32.6%).

El PPD fue positivo en 63 casos, que corresponde a 62.9%.

En años previos se utilizaba la presencia de precipitinas positivas para el diagnóstico de tuberculosis, lo cual en la actualidad se encuentra en desuso. Actualmente, aunque no está aun adecuadamente estandarizado se utilizan las pruebas de ELISA y PCR para apoyo serológico en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar.

El estudio bacteriológico, incluyó baciloscopias positivas en 20.7% (52 casos), y cultivos positivos en 10.7% (27 casos).

Los pacientes con antecedente de aplicación de BCG correspondieron al 64.5% (162 casos). Llama la atención que el grupo con menor porcentaje de aplicación de BCG fue la meníngea con solo 55.7%, y el de mayor frecuencia fue el ganglionar, en el que el 100% de los pacientes fue vacunado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Herzog H. History of tuberculosis. *Respiration* 1998. 65(1):5-15.
2. Sepkowitz, KA. Tuberculosis and the health care worker: A historical perspective. *Ann Intern Med* Jan 1994; 120 (1):71-79.
3. Rothman, SM. Tuberculosis, history. *JAMA* Oct 1994; 272 (14): 1143.
4. González Saldaña, N: *Infectología clínica pediátrica*. Ed Trillas. México, pp 133-172, 1997.
5. Frienden TR, Lerner BH, Rutherford BR. Lesson from the 1800s: tuberculosis control in the new millennium. *Lancet*. Mar 2000. 355(9202):1088-92.
6. Sudre P, Tem Dam G, Kochi A. Tuberculosis: A global overview of the situation. *Today Bull World Health Organ* 1992;70:149-159.
7. Jereb JA, Cauthen GM, Kelly GD, Geiter LJ. The epidemiology of tuberculosis In: Friedman LN, ed. *Tuberculosis Current Concepts and Treatment*. Boca Raton, Fl:CRC Press, 1994:1-26.
8. Bloch AB, Rieder HL, Kelly GD, Cauthen GM, Hayden CH, Snider DE Jr. The epidemiology of tuberculosis in the United States. *Clin Chest Med* 1989; 10:297-313.
9. McAdam JM, Brickner PW, Scharer LL, Crocco JA, Duff AE. The Spectrum of tuberculosis in a New York city mem's shelter clinic (1982-1988). *Chest* 1990; 97:798-805.
10. Snider DE, La Montagne JR. The Neglected global tuberculosis problem: A report of the 1992 World Congress of tuberculosis. *J Infect Dis* 1994;169:1189-1196.
11. Cantwell MF, Snider DE, Cauthen GM, Onorato IM. Epidemiology of tuberculosis in the United States, 1985 through 1992. *JAMA* 1994;272:535-539.
12. CDC. Tuberculosis morbidity-United States, 1994. *MMWR* 1995;44:387-395.
13. CDC. Expanded Tuberculosis Surveillance and Tuberculosis morbidity United States, 1993. *MMWR* 1994; 43:361-366
14. CDC. Reported tuberculosis in the United States 1993. Atlanta GA: US Department of health and human services, division of tuberculosis Elimination, october 1994
15. McKenna MT, McCray E, Onorato I. The epidemiology of tuberculosis among foreign-born persons in the United States 1986 to 1993. *N Engl J Med* 1995;332:1071-1076
16. Nolan CM, et al. Active tuberculosis after isoniazid chemoprophylaxis of Southeast Asian refugees. *A, Rev Respir Dis*, 1986; 133:431-436.

17. Nolan CM, Elarth AM. Tuberculosis in a cohort of southeast Asian Refugees: A five year surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1988;;137:805-809.
18. Snider DE, Roper WL. The new tuberculosis. *N Engl J Med* 1992;326: 703-705.
19. CDC. Tuberculosis in the United States, 1985-1986. Atlanta GA: US Department of health and human services. Division of tuberculosis Control November 1987
20. Snider DE, Rieder HL, Combs D, Bloch AB, Hayden CH, Smith MH. Tuberculosis in Children. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:271-8.
21. Braum MM, Truman BI, Maguire B, et al. Increasing incidence of tuberculosis in a prison inmate population: association with HIV infection. *JAMA* 1989;261:393-7.
22. Nardell E, McInnis B, Thomas B, Weidhaas S. Exogenous reinfection with tuberculosis in a shelter for the homeless. *N Engl J Med* 1986;315:1570-5.
23. China Tuberculosis Control Collaboration. Results of directly Observed Short- Course Chemotherapy in 112842 Chinese Patients with Smear positive Tuberculosis. *Lancet* 1996;347:358-62..
24. Dye CD, Scheele S, Dulin PP, Pathania V, Raviglione MC. Global Burden of Tuberculosis. *JAMA* 1999;282:677-686.
25. Grange JM, Zumia A. Paradoux of the global emergency of Tuberculosis. *Lancet* 1999;353:996.
26. CDC. Summary of Notifiable Diseases, United States. *MMWR* 1990;39::3-61
27. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT, Snider DE Jr. Tuberculosis in Patients With Human Immunodeficiency Virus. *N. Eng J Med* 1991; 324:1644-50.
28. Starke JR, Jacobs RF, Jereb F. Resurgence of tuberculosis in children. *J. of Pediatr Jun* 1992; 120 (6): 839-55.
29. Schulger NW, Rom WN. The host immune response to tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:679-91.
30. Hirsch CS, Jonson JL, Ellner JJ. Pulmonary tuberculosis. Currente opinión in pulmonary medicine. 1999; 5(3):143-50.
31. Smith, S, Jacobs RF, Wilson CB. Immunobiology of childhood tuberculosis: A window on the ontogeny of cellular immunity. *J of Pediatr, jul* 1997;131 (1):16-26.
32. Inselman LS. Tuberculosis in children: An Update. *Pediatric Pulmonology* 1996; 21: 101-20.

33. Robbins, S. *Patología humana*. Ed. Interamericana Mc Graw Hill. México. pp 444-450, 1987.
34. Woods GL. Molecular methods in the detection and identification of mycobacterial infections. *Arc of Pathol and Lab Med*. Nov 1999. 123(11):1002-6.
35. Jacobs RF, Starke JR. Tuberculosis in children. *Med Clinic of North Am*; Nov 1993; 77 (6): 1335-1351.
36. Burroughs M, Beitel A, Dawamura A, Revai K. Clinical presentation of tuberculosis in culture-positive children. *Pediatric tuberculosis consortium*. *Ped Infect Dis J* 1999; 18(5):440-6.
37. Pirroni T, Cecconi L, Sallustrio G, Meduri A, Macis G. Diagnostic imaging of pulmonary tuberculosis. *Rays*. Jan 1998. 23(1): 93-114.
38. Engin G, Acunas B, Tunaci M. Imaging of extrapulmonary tuberculosis. *Radiographics*. 2000; 20 (2): 471-88.
39. Kennedy DH, Fallon RJ. Tuberculosis meningitis. *JAMA* Jan 1989. 241 (3): 264-68.
40. Berger, JR. Tuberculous meningitis. *Current opin in neurol*. 1994; 7: 191-200.
41. Rajajee S, et al. Immunological spectrum of childhood tuberculosis. *J Trop Pediatr* ,1992;38:31-33.
42. Tandon PN, et al. Tuberculous meningitis (cranial and spinal). In *Handbook of Clinical Neurology* vol 33. Editado por Vinker Bj. 1988:195-262.
43. Hsleh FY, et al. Localization of cerebral infarctions in tuberculous meningitis. *Neuroradiology* 1992; 34: 197-99.
44. Kant SJ, et al. Tuberculous meningitis: a 30 year review. *Clin Infect Dis* 1993, 17:987-994.
45. Truab M, et al. Tuberculosis of central nervous sistem. Ed po Lambert H. 1991;189-206.
46. Witrack BJ, et al. Intracranial tuberculosis: manifestation on computerized tomography. *South Med S* 1985; 78: 386-392.
47. Waecker NJ, et al. Central nervous system tuberculosis in children: A review of 30 cases. *Pediatr Infect Dis J*. 1990; 999:534-543.
48. Bhargava BS, et. Tuberculosis meningitis: a CT study. *Br. Radiol* 1982, 55:189-196.
49. Leonard JM, et al. Tuberculosis meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1990; 4:769-87.
50. Zarabi, M, et al. The chest roentgenogram in the early diagnosis of tuberculosis meningitis in children. *Am J Dis Child* 1991; 121:389-392.

51. Klein NC, et al. Mycobacterias meningitis: retrospective análisis from 1970-1983. *Am J Med* 1985; 79: 29-34.
52. Laguna F, et al. Tuberculous meningitis with acellular cerebrospinal fluid in AIDS patients. *AIDS* 1992; 6:165-67.
53. Luk KD. Tuberculosis of the spine in the new millennium. *European Spine Journal*. 1999; 8(5): 338-45.
54. Leone A, Lauro L; Cerase A, Colosimo C. Diagnostic imaging of musculoskeletal tuberculosis. *Respir* 1998; 65 (3): 192-4.
55. Global Tuberculosis Programme. *Tuberculosis Global Surveillance*. Geneva: WHO, 1998.
56. Wang MN, Chen WM, Lee KS, Chin LS, Lo WH. Tuberculous osteomyelitis in young children. *J Ped Orthop*. 1999. 19(2): 151-5.
57. Draenert R, Kellner H. Clinical images: tuberculosis arthritis. *Arthritis and Rheum* Mar 2000; 43 (3): 709.
58. Salfinger M, Hale YM, Driscoll JR, et al. Diagnostic tools in tuberculosis. Present and future. *Respirat* 1998. 65(3): 163-70.
59. Neu N, Saiman L, San Gabriel P, Whittier S. Diagnosis of pediatric tuberculosis in the modern era. *Ped Infect Dis J*, 1999; 18:122-6.
60. Mahadevan, S. Advances in diagnosis of tuberculosis. *Ind J of Pediatr*. Mar 1996; 63 (2): 153-7.
61. Foulds J Mahadevan, S. Advances in diagnosis of tuberculosis. *Ind J of Pediatr*. Mar 1996; 63 (2): 153-7.
62. SCAF HS, Beyers N, Gie RP. Respiratory tuberculosis in childhood: the diagnostic value of clinical features and special investigation. *Pediatr Infect Dis J*. 1995; 14:189-94.
63. Zimmermann T, et al. Tuberculin which test is best?. *Pediatric Pulmonology Suppl* 1997: 16:160-1
64. Jackson MM, McLeod RP. Tuberculosis in infants, children, and adolescents: an update with case study. *Ped Nurs* sep-oct 1998; 24 (5):411-6.
65. Lockman S, Trappero JW, Rumisha D. Tuberculin reactivity in a pediatric population with high BCG vaccination coverage. *Int J Tuberc and lung Dis*. Jan 1999; 3(1): 23-30.
66. Inhuma Y, et al. Diagnostic value of the amplicon PCR assay for initial diagnosis and assessment of treatment response for pulmonary tuberculosis. *Microbiology and Immunology* 1998: 42 (4):281-7.
67. Portillo Gómez L, Morris SL, Panduro A. Rapid and eficiente detection of extrapulmonary Mycobacterium tuberculosis by PCR análisis. *Int J of Tuberc and lung Dis*. Apr 2000; 4(4):361-70.

68. Kawada, H, et al. Diagnosis of Pulmonary tuberculosis by the amplicor test for Mycobacterium tuberculosis in induced sputum. *Microbiolo and inmunol.* Nov 1998 36(11): 959-62.
69. Mahadevan S. Clinical utility of serodiagnosis of tuberculosis. *Ind J Pediatr.* Jan 1997. 64(1):97-103.
70. Amicosante M, Houde M, Guaraldi G, Saltini C. Sensitivity and specificity of a multi-antigen ELISA test for the serological diagnosis of tuberculosis. *Int J of Tuberc and lung Dis.* Aug 1999. 3(8): 736-40.
71. Mahadevan S. Serodiagnosis of tubercular infection. *Ind Pediatr* May 1997. 34 (5): 385-8.
72. Pottumarthy, S. Wells VC, Morris AJ. A comparison of seven tests for serological diagnosis of tuberculosis. *J of Clin Microbiol* Jan 2000; 38 (6):2227-31.
73. Mathur, ML, LobuePA, Catanzaro A. Evaluation of a serologic test for the diagnosis of tuberculosis. *Int J of tuberc and lung Dis.* Aug 1999. 3(8):732-5.
74. Fox W. Whiter Short-Course Chemotherapy?. *Br J Dis Chest* 1981;75:331-357.
75. Snider DE, Cohn DL, Davidson PT, et al. Stándar Therapy for Tuberculosis. *Chest* 1985;87 (Supl):S117-23.
76. Mc Cune RM Jr, Tompsett R, McDermott W. Fate of Mycobacterium tuberculosis Immune Tissue As Determined By The Microbial Enumeration Tchnique if the Conversión of Tuberculosis Infection To The Latent State by The Administration of Pyrazinamide and a Comparison Drug. *J Exp Med* 1956;104:763-802
77. Five Years Follow-up of a Controlled Trial of Five 6-month Regiments of Chemotherapy for Pulmonary Tuberculosis. Hong Kong Chest Service/ British Medical Research Council. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1339-42.
78. Bass JB, et al. Treatment of Tuberculosis and Tuberculosis infection in Adults and Children. American Thoracic Society and the Center for Disease Control and Prevention. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 149:1359-74.
79. Cohn PL, Catlin B, Peterson K Et al. A 62 Dose, 6 month Therapy for Pulmonary and Extrapulmonary Tuberculosis. A Twice Weekly Directly Observed, and Cost-Effective Regimen. *Ann Intern Med* 1990;112:407-415.
80. CombsDL, O'Brien RJ. USPHS Tuberculosis Short-course chemotherapy trial: effectiveness toxicity, and acceptability. *Ann Intern Med* 1990;112:397-406.

81. Angel JH, Sommer AR, Citron KM. Six month regimen in Pulmonary Tuberculosis Tuberculosis (abstract). *Am Rev Respir Dis* 1982;125 (suppl):171.
82. Fox W. Wither short-course chemotherapy. *Bull Int Union Tubercul* 1981;56:135-55.
83. Konno K, Feldmann FM, McDermontt W. Pyrazinamide Suceptibility and Amidase Activity of Tubercle Bacilli. *Am Rev Respir Dis* 1967;95:461-9.
84. East African/British Research Councils. Controlled Clinical Trial of Four Short-Course (six months) Regimens of Chemotherapy for treatment of Pulmonary Tuberculosis: Second Report. *Lancet* 1973;1:1331-9
85. Dutt AK, Jones L, Stead WW. Short-Course Chemotherapy for Tuberculosis with Largely Twice-Weekly Isoniazid-Rifampin. *Chest* 1979;75:441-7
86. Hong Kong Chest Service/ British Medical Research Council. Controlled Trial of 6-month and 8-month Regimens in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis. First Report. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:219-27.
87. Hong Kong Chest Service/ British Medical Research Council. Controlled Trial of Four Thrice-Weekly and a Daily Regimen all Given for 6 Months For Pulmonary Tuberculosis. *Lancet* 1981;1:171-174.
88. Short-Course Chemotherapy In Pulmonary Tuberculosis: A Controlled Trial by The British Thoracic and Tuberculosis Association. *Lancet* 1976;2: 1102-4.
89. Dukt AK, Stead WW. Short-Course Chemotherapy: The Arkansas Experience. *Chest* 1981;80:724-7.
90. Brovet G, Roussel G. Trail 6, 9, 12: Overall Methods and Results. *Rev Fr Respir* 1977;5 (suppl):5-13.
91. Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Clinical trial of six-months and four month regiments of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis: the results up to 30 month. *Tubercle*. 1981; 62:95-102.
92. Heifets LB, Lindholm-Levy PJ. Bacteriostatic and Bacteriocidal Activity of Ciprofloxacin and Ofloxacin Against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* complex. *Tubercle* 1987;68: 267-76.
93. Ji B, Lalande V, Truffot-Pernot C, Grosset JH. Powerful Bactericidal activity of Sparfloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* in Mice (Abstract) presented at the World Congress on Tuberculosis. Bethesda MD November 1992.

94. Kasik JE. The Nature of Mycobacterial Pénicillinase. *Am Rev Respir Dis* 1965;91:117-19.
95. Zumla A, Squire SB, Chintu C, Grange JM. The Tuberculosis Pandemic: Implications for Health In Tropics. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1999;93:113-7.
96. Canetti G. Presents Aspects of Bacterial Resistance In Tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1965;92:687-703.
97. Grosset J. Bacteriology Basis of Short-Course Chemotherapy for Tuberculosis. *Clin Chest Med* 1980;1:231-241.
98. Weis SE, Slocum PC, Blais FX, et al. The Effect of Directly Observed Therapy On The Rates of Drug Resistance and Relapse in Tuberculosis. *N Engl J Med* 1994;330:1179-84.
99. Iseman MD, Cohn DL, Sbarbaro JA. Directed Observed Treatment of Tuberculosis: WeCan't Afford Not To Try It. *N Engl J Med* 1993;328:576-8.
100. WHO. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: The WHO/IUATLD Global project on anti-tuberculosis drug-resistance Surveillance 1994-1997. Geneva, WHO, 1997.
101. Farmer F, Kim JY. Community based approaches to the control of multidrug resistant tuberculosis: introducing DOTS-Plus. *BMJ* 1998;317:671-74.
102. Ellner JJ, Hinman AK, Dooley SW, Fischl MA, Sepkowitz KA, Golberger MJ, Shinnick TM, Iseman MD, Jacobs MR. Tuberculosis Symposium: Emerging Problems and Promise. *J Infect Dis* 1993;168:537-51.
103. Grosset J, Lounis N, Truffot-Pernot C, O'Brien RJ, Raviglione MC, Ji B. Once-weekly rifapentine-containing regimen for treatment of tuberculosis in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1436-40.
104. Coninx C, Mathieu C, Debacker M, Mirzoev F, Haller R, Medding DR. First-line tuberculosis therapy and drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in prisons. *Lancet* 1999;353:969-73
105. Hayward A. Tuberculosis control in London- The need for change. A discussion document. London: NHS Executive, 1998
106. Bennet DE, Brady AR, Herbert J, et al. Drug resistant Tuberculosis in England and Wales 1993-1995. *Thorax* 1996;51 (Suppl 3):S32.
107. Banatvala N, Georgievich GP. Tuberculosis, Russia and the Holy Grail. *Lancet* 1999;353:999-1000.
108. Global Tuberculosis Programme. Tuberculosis Global Surveillance. Geneva: WHO, 1998.

109. Dickinson JM, Mitchison DA. Bactericidal Activity in Vitro and in the Guinea-Pig of Isoniazid, Rifampicin and Ethambutol. *Tubercle* 1976; 57: 251-8.
110. Goble M, Iselman MD, Madsen LA, Waite D, Ackerson L, Horsburgh CR Jr. Treatment of 171 Patients with Pulmonary Tuberculosis Resistant To Isoniazid and Rifampin. *N Eng J Med* 1993;328:527-32.
111. Kopanoff DE, Snider DE Jr, Johnson M. Recurrent Tuberculosis: Why do Patients Develop Disease Again?. A United States Public Health Service Cooperative Survey. *Am J Public Health* 1988;78:30-3.
112. Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J, et al. Randomized trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet* 1998;351:786-92.

ANEXO 1

ANEXO 2

**TUBERCULOSIS
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

NOMBRE _____
REGISTRO _____
DOMICILIO _____
RESIDENCIA _____

SEXO _____
TELEFONO _____

FECHAS Y EDADES
FECHA NACIMIENTO: _____
FECHA INGRESO: _____
EDAD INGRESO. _____
FECHA ULTIMA CITA _____
FECHA DEFUNCION _____
FECHA INICIO DE SINTOMAS (TB) _____

SOMATOMETRIA

	Fecha Ingreso	Fecha	fecha	fecha	fecha	Fecha
Peso						
Talla						
Per cefalico						
	Fecha	Fecha	fecha	fecha	Fecha	Fecha
Peso						
Talla						
Per. cefal						

**TUBERCULOSIS
SINTOMAS AL INGRESO (ANOTAR
TODOS)** _____

Crecimientos de hígado y ganglios (cmts)

	Fecha	Fecha	fecha	fecha	fecha	Fecha
Hepatomegali						
Esplenomegal						
Cervical						
Axilar						
Inguinal						
Mediastinal						

SINTOMAS Y SIGNOS

	Inicio	duración	cuantificación	Sitio	Tipo
Perdida de peso					
Tos					
Diaforesis					
Astenia					
Adinamia					
Hiporexia					
Ictericia					
Cefalea					
Convulsiones					
Hematuria					
Disuria					
Fiebre					
Hemoptisis					
ARTRALGIAS					
LESIONES cutaneas					

RADIOGRAFIA DE TORAX

Paciente (en caso de mas de una radiografia describir por fechas):

FAMILIARES

TAC DE CRANEO (MASAS, HIDROCEFALIA, MIGRACION, OTRAS)

TRATAMIENTOS AL PACIENTE

	PRIMARIO DOSIS Y DURACION	SECUNDARIO DOSIS Y DURACION
RIFAMPICINA		
ESTREPTOMICINA		
ETAMBUTOL		
PIRAZINAMIDA		
ISONIAZIDA		
PIRIDOXINA		
ESTEROIDES		
Otras		

TRATAMIENTO ANTIFIMICO EN FAMILIARES (DROGAS Y DURACION)

ESTUDIO DE COMBE (ESPECIFICAR QUE TIPO DE FAMILIAR ES)

	BCG SI/NO	PPD mm	Testigo mm	RX torax	Tosedor SI/No
PACIENTE					
MADRE					
PADRE					

Describir:

BAAR Y CULTIVO: SITIO, FECHA Y RESULTADO, INCLUYENDO HISTOPATOLOGIA

PCR (FECHA Y SITIO DE ORIGEN)

AUTOPSIA (HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS Y ORGANO AFECTADO)

BIMETRIA HEMATICA COPMPLETA(INGRESO Y CADA 3-4 MESES)

Fecha	ingreso						Ultima
Hemoglobin							
Hematocrit							
Leucocitos							
Neutrofilos							
Linfocitos							
Monocitos							
Eosinofilos							
Bandas							
MCV							
MCH							
MCHC							
Plaquetas							

PRUEBAS DE FUNCION HEPATICO

FECHA	INGRESO						ULTIMO
BIL IND							
BIL DIR							
Albumina							
Globulina							
Prots total							
DHL							
FA							
AMILASA							
CPK							
Colesterol							
TGO							
TGP							
Triggliceridos							

PRUEBAS DE FUNCION RENAL

FECHA	Ingreso						ULTIMA
SODIO							
Potasio							
CLORO							
CALCIO							
Fosforo							
Magnesio							
Acido urico							
Triggliceridos							
UREA							
Creatinina							
Osmolaridad serica							
Osm urinar							

LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO

FECHA	INGRESO						ULTIMO
Leucocitos							
Neutrofilos							
Monocitos							
BAAR							
CULTIVO							
Proteinas							
ASPECTO							
Pelicula							
GRAM							
Color							
Glucosa							

EXAMEN GENERAL DE URINA

FECHA	Ingreso	Fecha	fecha	Fecha	fecha	Fecha
BAAR						
CULTIVO						
Hematuria						
Proteinas						
Eritrocitos						
Hemoglobina						
Leucocitos						
Densidad						
Ph						
GRAM						

**ANTECEDENTES PATOLOGICOS (MENCIONAR COMO PRIMER DIAGNOSTICO
 PATOLOGIA DE BASE / (SIDA, LEUCEMIA ETC)**

**HOSPITALIZACIONES (MENCIONAR DIAGNOSTICO Y SITIO Y FECHA DE INICIO Y
 TERMINO**

**CULTIVO DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS Y OTROS GERMNES
 FECHA**

_____ **GERMEN** _____

FECHA _____

_____ **GERMEN** _____

FECHA _____

_____ **GERMEN** _____

FECHA _____

_____ **GERMEN** _____

DIAGNOSTICO DE TIPO DE TUBERCULOSIS Y LOCALIZACION

BAAR: SITIO Y RESULTADO
