

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD EN EL ESTADO



TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA

TÍTULO:
“EPIDEMIOLOGÍA DE LA TUBERCULOSIS EN PACIENTES
MENORES DE 16 AÑOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL
REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO, DR
RODOLFO NIETO PADRÓN”

ALUMNA:
DRA. VALERIA CELINA DURÁN RAVELL

DIRECTORES:
DR. GONZALO ANTONIO NEME DÍAZ
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA



Villahermosa, Tabasco
Agosto de 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO
“DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD EN EL ESTADO
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA**

**TÍTULO:
“EPIDEMIOLOGÍA DE LA TUBERCULOSIS EN PACIENTES
MENORES DE 16 AÑOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL
REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO, DR
RODOLFO NIETO PADRÓN”**

**ALUMNA:
DRA. VALERIA CELINA DURÁN RAVELL**

**DIRECTORES:
DR. GONZALO ANTONIO NEME DÍAZ
DR. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA**



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: DRA. VALERIA CELINA DURÁN RAVELL: _____

FECHA: AGOSTO DE 2017

**Villahermosa, Tabasco
Agosto de 2017**

DEDICATORIA.

**“No es grande el que siempre triunfa, sino el que jamás se desalienta”
José Luis Martín Descalzo, sacerdote, periodista y escritor español.**

Difícil ha sido este caminar los últimos tres años, una vida que va transcurriendo en los pasillos y salas de un Hospital, horas de desvelo y horas extras de trabajo que se han acompañado con la risa o llanto de los niños que tratamos y con los que convivimos a diario. Sin duda, nada de esto hubiera sido posible sin todas las personas que me acompañaron en este andar, y a quienes debo agradecer:

En primer lugar, **a Dios**, por protegerme todos los días, por darme salud, paciencia y sabiduría para desempeñar esta bonita y noble profesión que es la Pediatría, por acompañarme a diario y no dejar que desfallezca en los peores días.

A mis queridos padres, Jaime e Ileana, quienes han sabido llevarme y guiarme por el camino del bien desde el inicio de mi vida, quienes me han apoyado incondicionalmente en cada paso nuevo que doy, por ser mis mejores amigos, por aconsejarme y ser pilares importantes en mi formación. A ti papá, por ser el mejor padre y médico, por ser mi ejemplo y consejero, mi asesor en la vida, así como guía importante de este trabajo y por compartir conmigo la pasión y amor por la Medicina. A ti mamá, por ser mi luz y motivación a diario, por darme siempre palabras de apoyo en cada comenzar, por secar mis lágrimas cuando siento miedo y por siempre ser mi confidente y cómplice así como mi fiel consejera, amiga incondicional y además, mi despertador cada mañana.

A mis hermanos, Jimmy e Ileana, por ser motivación día a día, por ser mis mejores amigos y consejeros y por seguir estrechando lazos fuertes a pesar de la distancia.

A mi próximo compañero de vida, **Alejandro**, por acompañarme en todo este largo, cansado, pero satisfactorio camino, por ser mi apoyo para levantarme en cada caída, siempre brindando palabras de consuelo hasta en los días más difíciles, y dando empuje para siempre dar lo mejor de mí. Gracias por enseñarme de empatía, humildad, pero sobre todo, por respeto a la vida, a la salud, así como el amor a la familia y al prójimo. Gracias por la paciencia e incondicionalidad.

A mis maestros durante estos tres años, por ser pieza importante para mi formación, quienes con su enseñanza y experiencia me han motivado para seguir aprendiendo y para continuar en este gran campo que es la Pediatría.

Y finalmente, **a la vida**, por permitirme llegar hasta aquí, al Hospital del Niño “Rodolfo Nieto Padrón” en donde he pasado los mejores y peores días, en donde he convivido y sufrido con 13 compañeros más, las mismas inquietudes y emociones, que se han vuelto mi segunda familia y éste mi segundo hogar.

INDICE

I	RESUMEN	4
II	ANTECEDENTES	5
III	MARCO TEÓRICO	6
	a. Tuberculosis pulmonar	11
	b. Tuberculosis meníngea	13
	c. Tuberculosis congénita	16
	d. Tuberculosis abdominal	18
IV	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
	a) Pregunta de investigación	20
V	JUSTIFICACION	21
VI	OBJETIVOS	22
	a. Objetivo general	22
	b. Objetivos específicos	22
VII	HIPOTESIS	22
VIII	METODOLOGIA	22
	a. Diseño del estudio.	22
	b. Unidad de observación.	22
	c. Universo de Trabajo.	22
	d. Calculo de la muestra y sistema de muestreo.	22
	e. Definición de variables y operacionalización de las variables.	23
	f. Estrategia de trabajo clínico y recolección de información	24
	g. Criterios de inclusión.	24
	h. Criterios de exclusión	24
	i. Criterios de eliminación	24
	j. Análisis estadístico	24
	k. Consideraciones éticas	25
IX	RESULTADOS	26
X	DISCUSIÓN	36
XI	CONCLUSIONES	46
XII	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	48
XIII	ORGANIZACIÓN	52
XIV	EXTENSION	53
XV	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	53

Resumen.

Objetivo. Analizar la epidemiología de la tuberculosis (TB) en pacientes de edad pediátrica atendidos durante 2011 a 2016, en el Servicio de Infectología Pediátrica del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño, en Villahermosa, Tabasco. **Diseño:** Transversal, observacional, retrospectivo, analítico. **Material y métodos.** Fueron incluidos 30 pacientes < 16 años de edad con diagnóstico de egreso de TB. Se compararon, en función del tipo de TB y de su supervivencia, datos demográficos y clínicos mediante estadística inferencial. Razones de momios (RM) y sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%) fueron obtenidos donde fue posible.

Resultados. Fueron los niños los más afectados (56.7%); por grupos de edad al de 10 a 15 años correspondió el 30% de los casos. El municipio de Centro tuvo la mayor frecuencia (23.3%). En primavera se diagnosticó el 50% de los casos. Vacunación antituberculosa previa (BCG) la tenía el 100% de los casos; desnutrición de alguna severidad fue documentada en el 80%. Por el cuadro clínico fiebre se documentó en el 83.3%. La radiografía identificó infiltrados pulmonares en 56.7%. Baciloscopia en jugo gástrico fue el método diagnóstico más frecuente (20%). El 60% tuvo TB pulmonar (TBP), el 26.7% tuvieron TB extrapulmonar (TBEP) y 13.3% ambas formas. Por tipo de TBEP, fue la meníngea la más frecuente (13.3%). Tratamiento antituberculoso intensivo empírico se dio al 30%. La comparación bivariada entre pacientes con TBP, TBEP y con ambas formas no identificó factor de riesgo alguno asociado al proceso infeccioso específico. Cinco pacientes fallecieron (16.7%) la mayoría niños (60%), correspondiendo al grupo < 1 año el 80% (χ^2 , $p= 0.03$). Entre los factores de riesgo potencialmente asociados Combe (+) se documentó en 60% (RM 0.84, IC_{95%} 0.12 a 5.99) neumonía previa en 40% (RM 0.58, IC_{95%} 0.08 a 4.27) y desnutrición en el 100% (RM 1.26, IC_{95%} 1.02 a 1.55).

Conclusiones. Características particulares, demográficas y clínicas, tienen los pacientes con TB atendidos durante el periodo analizado. La mortalidad se relacionó con la edad < 1 año y con la desnutrición de alguna magnitud. El tamaño de la muestra limita la inferencia de nuestros resultados a otras poblaciones de pacientes pediátricos.

Palabras clave: Tuberculosis, edad pediátrica, mortalidad asociada, factores de riesgo.

II. ANTECEDENTES.

La Tuberculosis (TB) es un problema de salud global persistente que al menos durante 2010, afecta aproximadamente a 9 millones de personas en el mundo según reporta la Organización Mundial de la Salud (OMS) ⁽¹⁾. Es una infección causada por alguna de las micobacterias incluidas en el complejo *Mycobacterium (M)* integrado por *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. microti* y *M. canetti*, todos agentes patógenos de los seres humanos con excepción de *M. bovis* que afecta principalmente del ganado vacuno. Es un bacilo delgado de extremidades redondeadas con longitud de 2.5 micromicras y diámetro de 0.2 a 0.3 micromicras, inmóvil, carente de cápsula o de espora y sin ramificaciones que se tiñe de color rojo violáceo con el método de Ziehl-Neelsen, que le da la característica de resistencia a la decoloración con ácidos minerales fuertes y alcohol y de ahí el sobrenombre bacilo ácido-alcohol resistente (BAAR) ⁽²⁾. Se adquiere principalmente por la vía aérea y por ello afecta predominantemente al aparato respiratorio y su periodo de incubación es de cuatro a doce semanas, lapso que se extiende desde el momento de la infección hasta el momento en que aparecen las lesiones primarias.

Según la OMS ⁽¹⁾ hasta el 10% de los pacientes diagnosticados durante 2010 es menor de 15 años, aunque como evento infeccioso la TB se presenta en cualquier grupo de edad pediátrica. Es considerada en niños < 5 años un evento centinela porque refleja su proceso de diseminación y no de su reactivación que por cierto es considerado el resultado de las deficiencias en el control de la enfermedad ⁽³⁾. Su prevalencia varía generalmente en función de las características socioeconómicas del país que reporta. En los Estados Unidos de Norteamérica (EE UU) Pang et al. ⁽⁴⁾, citando los datos de los Centros para el Control de las Enfermedades (CDC), señalan que un promedio de 416 casos es reportado anualmente entre 2007 y 2011.

Winston et al. ⁽⁵⁾ por su parte, analizan su epidemiología en 2,648 adolescentes < 18 años y refieren que este grupo de edad representa el 7% de los casos reportados anualmente en EE UU, mientras que los CDC refieren que en 2014 el 4.9% de los pacientes con TB es de edad pediátrica ⁽⁶⁾, aunque la tendencia de su incidencia en este grupo de edad es a disminuir al pasar su tasa de 2.9/100 mil en 1993 a 0.8/100 mil en 2014 ⁽⁶⁾. En México, de acuerdo con la información del Sistema Nacional de Vigilancia

Epidemiológica (SINAVE) ⁽²⁾ durante 2009-10 se registran cada año de 15 mil a 18 mil nuevos casos de los cuales el 4.9% corresponde a menores de 15 años de edad ⁽²⁾.

III. MARCO TEÓRICO.

La TB puede afectar prácticamente cualquier órgano y de ahí que se manifieste de diversa formas, aunque para fines prácticos es clasificada como TB pulmonar (TBP) que explica hasta 71% de los casos y como TB extrapulmonar (TBEP) que explica el 22%, mientras que ambas formas de presentación son identificadas en el 7% restante.⁽⁶⁾ En la serie de Pang et al. ⁽⁴⁾ la presentación pulmonar explica el 68% de los casos y el 14% ambas formas de presentación, mientras que solo la TBEP es documentada en el 17% de los casos. Hallazgos similares reportan Winston et al. ⁽⁵⁾ al referir que el 68% de sus casos es TBP, el 23% es TBEP y 7% corresponde a ambas localizaciones. Los CDC reportan que en el período 1993-2014 las presentaciones extrapulmonares más frecuentes son la linfática (18%), la meníngea (3.5%), la miliar (1.3%), la osteoarticular (1.5%) y la localizada en otros sitios (4.3%) (6). Drobac et al. ⁽⁷⁾ identifican localizaciones extrapulmonares en el sistema nervioso central (18.7%) en los ganglios (14.1%), en el tubo digestivo (peritoneal-gastrointestinal) (10.6%) y la miliar en 17.9%, localizaciones que no son mutuamente excluyentes.

México reporta en términos porcentuales, que la TBP explica 81% de todas las formas de presentación, correspondiendo a otras formas de presentación extrapulmonar el restante 19%, aunque no incluye entre ésta la presentación meníngea (TBM) que explica hasta el 2% del total diagnosticado durante 2010. El SINAVE refiere también que las tasas para cualquier forma de presentación han variado poco al ser de 17.2 casos/100 mil habitantes en 1990 y de 16.7/100 mil habitantes en 2009, con picos máximos de entre 20 y 25/100 mil entre 1995 y 1999. Por distribución geográfica, corresponde al estado de Tabasco una tasa de 23.1 casos/100 mil durante 2010, mientras que al de Baja California le corresponde la más alta (54.1/100 mil habitantes) y al estado de Tlaxcala la más baja (3.9/100 mil) ⁽²⁾.

La TB afecta de manera diferente a los diversos grupos poblacionales, aunque tales diferencias no son observadas entre géneros. En la serie de Pang et al. ⁽⁴⁾ que incluye 149 casos identificados en el curso de dos años, el 74% de los casos corresponde a

niños de 1 a 4 años de edad y por géneros 54% es del femenino. Winston et al. ⁽⁵⁾ por su parte, reportan en que en menores de 16 años el 50% es del género masculino. En México durante 2010 este género de < 1 año de edad explica el 10% de los afectados, al grupo de uno a cuatro años le corresponde el 30%, mientras que los pacientes de 5 a 12 años y de 13 a 17 años explican cada uno, el 20%. Por grupos de edad la tasa es de 2.9/100 mil habitantes (1.6%) en el de 0 a 4 años, de 2.4/100 mil (1.4%) en el de 5 a 9, de 3.2/100 mil (1.9%) en el grupo de 10 a 14 y de 10.7/100 mil (6.3%) en el de 15 a 19 años. ⁽²⁾ En tanto, los CDC reportan para 2014 que el 2.8% corresponde a pacientes de 0 a 4 años y el 2.1% al grupo de 5 a 14 años ⁽⁶⁾.

Diversos son los factores de riesgo relacionados directa o indirectamente, con la adquisición de la infección tuberculosa en la edad pediátrica, algunos de índole sociodemográfico y otros de tipo clínico. La marginación socioeconómica –ingreso económico, ruralidad, nivel educativo, la situación legal del individuo (los privados de su libertad según el SINAVE– es uno de los más relevantes ⁽²⁾. De igual manera, diversos autores ^(8,9) señalan que la exposición reciente a un adulto con TB (Combe positivo) suele ser la vía primaria de transmisión en niños, mientras que en la serie de Winston et al. ⁽⁵⁾ el 0.6% tiene antecedente de seropositividad al virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y hasta 12% tiene también el antecedente de contacto con un adulto con TB. Desnutrición, anemia, antecedentes de enfermedades respiratorias crónicas, cardiopatía congénita, pueden ser otros factores potencialmente asociados a su desarrollo.

Diversas técnicas se utilizan como métodos de escrutinio para el diagnóstico de TB y su aplicación varía en función de aspectos como el sistema de salud que da la atención a la población, de la infraestructura hospitalaria incluyendo su laboratorio clínico, del sitio anatómico afectado e incluso de las preferencias del médico tratante que la solicita. En México, el estudio de laboratorio más utilizado incluso para el seguimiento del paciente, es la baciloscopía para casos de TBP, aunque el estándar diagnóstico es el cultivo bacteriológico que se realiza de manera complementaria para confirmar el diagnóstico y para el control, como en los casos fármaco resistentes ⁽²⁾. Pang et al. ⁽⁴⁾ refieren tres métodos de diagnóstico incluyendo el cultivo que encuentran positivo en 30% de los casos, prueba que hasta el 44% de sus pacientes no tiene. Un segundo

método diagnóstico es la prueba cutánea de tuberculina (de Mantoux o PPD) en cuya serie resulta positiva en el 83% de los casos, mientras que hasta el 6% no la tiene. Son las manifestaciones clínicas la tercera forma de diagnosticar TB, las cuales estos autores las reportan en el 66% de sus casos y entre las que tos se documenta en 54%, fiebre en 56%, diaforesis nocturna en 43%, pérdida de peso en 38% y linfadenopatía en 20%. En la serie de Winston et al. ⁽⁵⁾ el 35% es diagnosticado por cultivo, el 10% mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), el 0.06 mediante pruebas de tinción y 42% mediante cuadro clínico.

Desde 1987 es el uso de la PCR para la identificación del DNA bacilar una de las pruebas más útiles para el diagnóstico rápido de la TB ^(8,9) e incluso para identificar la especie bacilar particular ⁽¹⁰⁾, superando en este aspecto el uso del cultivo cuyos resultados toman de tres a seis semanas para su reporte, por lo que dada la premura de iniciar el tratamiento, el uso de la PCR es trascendental para ello. En el estudio de autores chinos ⁽⁹⁾ se analiza su sensibilidad como herramienta (respecto del cultivo como estándar ideal) para el inicio temprano del tratamiento en 144 pacientes, encontrando que varía entre 80% y 81.3%, mientras que es de 82.3% para casos de TBP y de 72% para los de TBEP, aunque en la edad pediátrica no parece alcanzar tales porcentajes, especialmente la sensibilidad ^(11,12).

Smith et al. ⁽¹¹⁾ evalúan de manera ciega su utilidad en 65 niños hospitalizados de los cuales 35 tienen diagnóstico establecido de TB, fuera por clínica o cultivo, mientras que los restantes 30 son niños ya sea con infección asintomática o sin la enfermedad. Encuentran que su sensibilidad es de 40% y su especificidad de 80% respecto del diagnóstico clínico, mientras que la su combinación con el cultivo identifica a 54% de los niños. Concluyen que la sensibilidad de la prueba es comparable con la del cultivo y por ende puede acelerar y reforzar el diagnóstico en niños con cultivos negativos, aunque hacen hincapié en que debido a su especificidad, la prueba *per se* es insuficiente para el diagnóstico en niños. Cabe señalar que en los últimos años la PCR en tiempo real es una variante también confiable para diagnosticar TBP a partir de muestras (pediátricas) obtenidas con lavado bronquial, aunque la sensibilidad no supera el 50%, mientras que su especificidad sigue siendo de 100% igualando la del cultivo, por lo cual es considerada más eficiente que las técnicas de tinción ⁽¹²⁾.

Es la prueba de PPD (*Purified protein derivative-tuberculin*) –un precipitado puro de proteínas del bacilo tuberculoso desactivadas por calor– una de las pruebas más usuales de laboratorio más socorridas para el diagnóstico de TB, especialmente la de tipo latente (TBL) o aun no manifestada clínicamente, grupo en el que hasta 6% puede evolucionar a TB manifiesta en algún momento de su vida, especialmente en el curso de los dos siguientes años posterior a la exposición⁽¹³⁾. Su uso se basa en su capacidad de identificar al portador del BAAR a través del desarrollo de inmunidad celular tardía desencadenada por la presencia en el huésped de proteínas bacilares, producto de su exposición previa.

Es administrada por inyección intradérmica de 0.1 ml en la superficie radial del antebrazo con la intención de producir una pápula indurada (roncha) cuyas características son interpretadas a las 48 a 72 horas de su aplicación, consistentes en la medición de su diámetro transversal con base en las características del riesgo que el paciente tenga.⁽¹⁴⁾ Un diámetro ≥ 5 mm es considerado positivo en contactos cercanos al caso sospechoso o en personas con determinadas características clínicas (personas con inmunosupresión adquirida, personas con evidencia clínica radiográfica de TB previa o actual y aquellos que reciben agentes bloqueadores de Factor de Necrosis Tumoral). La induración ≥ 10 mm es considerada positivo con riesgo alto de TB como aquellos nacidos en áreas con alta incidencia de infección, los que tienen exposición ocupacional con el bacilo y aquellos que tiene comorbilidad alguna que incrementa el riesgo de progresar de TBL a TB manifiesta. Induración ≥ 15 mm es considerada positiva en cualquier persona, esto es, que tiene TB.⁽¹⁴⁾

Como toda prueba, el PPD tiene sus limitaciones diagnósticas. Aun cuando tiene sensibilidad de hasta 98% en personas previamente tratadas de TB, también produce resultados falso negativo (prueba negativa en presencia de TB) en niños < 4 años, en aquellos en los que la exposición ha sido < 8 semanas, en pacientes con vacunación viral reciente o con infección bacteriana o viral recientes y en aquellos con alguna condición clínica que se acompaña de inmunosupresión (pacientes con VIH, aquellos tratados con esteroides o con enfermedades crónicas debilitantes incluyendo TB diseminada). Su especificidad también está disminuida en individuos que han recibido la vacuna BCG en una o más ocasiones. Por otro lado, puede producir falsos positivos

(prueba positiva en ausencia de TB) en personas portadoras de micobacterias no tuberculosas. ⁽¹⁴⁾

Sustentando lo anterior, la Norma Oficial Mexicana ⁽¹⁵⁾ señala que debe ser aplicada ya sea para la identificación de contactos, como apoyo al diagnóstico diferencial de la TB y en realización de estudios epidemiológicos. Cita que en niñas y niños < 5 años reactivos a PPD, se requiere precisar el diagnóstico y de acuerdo con el resultado decidir si se administra quimioprofilaxis o tratamiento. Al respecto, las guías de la Sociedad Estadounidense del Tórax/CDC recomiendan que en < 5 años se haga una prueba de liberación de Interferon- γ (I γ) y no una prueba de PPD cuando cumplen determinados criterios: Probabilidad de estar infectados con *M. tuberculosis*, tener riesgo bajo o intermedio de progresión de la infección, haber recibido la vacuna BCG e incluso tener (el personal de la salud) duda de si el paciente regresará para la “lectura” del PPD cuando éste fue aplicado. Hace hincapié en que utilizar el PPD es aceptable cuando la citada prueba de I γ no está disponible, fuera por costos o por realización del procedimiento de laboratorio. ⁽¹⁴⁾

Como proceso grave en algunas de sus presentaciones clínicas, la TB es causa de determinada mortalidad en cualquier ámbito. En México, si bien ésta ha disminuido entre 1990 y el año 2009, es un hecho que aún sigue siendo de importancia epidemiológica. Durante 2009 el 0.12% de los decesos ocurre < 15 años y por grupos de edad la tasa en < 1 año es de 0%, en el de 1 a 4 años es de 0.5%, en el de 5 a 9 es de 1.3%, en el de 10 a 14 es de 0.4% y en el de 15 a 19 es de 1.8%. Respecto a los decesos ocurridos en el ámbito intrahospitalario el 0.3% se da en < 1 año y el 1.2% en el grupo de 1 a 4 años y de 5 a 14 años ⁽²⁾. En el reporte de los CDC ⁽⁶⁾ la mortalidad en el período 1993-2012 es de 1.9% en < 1 año, de 0.6% en el grupo de 1 a 4 y de 5 a 9 y de 0.7% en el de 10 a 14. En la serie de Drobac et al. ⁽⁷⁾ el 11.1% fallece por TB de diversa presentación, del cual el 47% ocurre en pacientes < 1 año. Refieren también que la mortalidad por TB gastrointestinal es de 24% y por TB miliar de 20.8%. Variable que predice el deceso es tener un PPD negativo, factor que incrementa hasta 3 veces el riesgo, mientras que la edad < 9 años lo incrementa de 2 a 3 veces, tener insuficiencia respiratoria 1.4 veces y el estado mental alterado lo incrementa 3.5 veces.

a) Tuberculosis Pulmonar (TBP).

La presentación pulmonar de la TB en la población pediátrica suele ser la forma clínica más frecuente como ha sido previamente referido (68% a 81% de los casos) ^(2,4-6), independientemente del grupo de edad, aunque con variaciones intergrupales. Marais et al. ⁽¹⁶⁾ la diagnostican en 1.39% de una muestra de 1,415 niños menores de 15 años, mientras que Nantongo et al ⁽¹⁷⁾ lo hacen en 18.9% de una serie de 270 menores de 13 años atendidos intrahospitalariamente por neumonía, frecuencia que puede incluso incrementarse hasta 30% en presencia de infección por VIH como proceso comórbido en los niños ⁽¹⁸⁾. Por su parte Drobac et al. ⁽⁷⁾ la diagnostican en 42% de una serie de 2,392 pacientes < 15 años en quienes analizan las tendencias de todas las formas clínicas de TB. En México el SINAVE reporta que durante los 19 años analizados las tasas de TBP han variado entre 14.6/100 mil en 1990 a 13.8/100 mil en 2009, siendo la media nacional de 13.7/100 mil habitantes ⁽²⁾, aunque por entidad federativa corresponde al estado de Tabasco una tasa de 20.4/100 mil niños durante 2010 que resulta intermedia entre la más alta documentada en el estado de Baja California y la más baja referida para el Estado de México. ⁽²⁾.

Variabilidad de la TBP inherente a las poblaciones es descrita en función del género y la edad. En la serie de Marais et al. ⁽¹⁶⁾ TBP es identificada en igual proporción de niños y niñas; por grupos de edad la infección prevalece en el de 2 a 4 años (61%), seguido de los grupos < 2 años y de cinco a nueve años (16.7% para cada uno), siendo la prevalencia de 5.5% en niños de 10 a 14 años. Por su parte, la Secretaría de Salud de México (SS) refiere que durante 2009, por grupos de edad y género, la tasa es de 1.9/100 mil en niños y de 1.3/100 mil en niñas de 0 a 4 años, de 1.0 en niños y de 0.9 en niñas de 5 a 9 años, de 1.7 en niños y de 2.0/100 mil en niñas de 10 a 14 años en tanto que en el grupo de 15 a 19 años es de 9.9 y de 7.0/100 mil en adolescentes hombres y mujeres, respetivamente ⁽²⁾. Nantongo et al. ⁽¹⁷⁾ por su parte, reportan que 47% de los pacientes de su serie es menor de dos años de edad.

Entre los factores de riesgo para la adquisición de la infección pulmonar, los referidos por el SINAVE pueden ser aplicados a esta modalidad ⁽²⁾. En la serie de Marais et al. ⁽¹⁶⁾ el contacto con un adulto se documenta en 27.8% de los casos, situación clínica que incrementa 5.4 veces el riesgo que el paciente tenga TBP cuando se compara con otro

grupo que no tiene este antecedente, hallazgo igualmente documentado por otros autores ^(19,20) que señalan que la exposición reciente a un adulto con TB suele ser la vía primaria de transmisión en niños. Nantongo et al. ⁽¹⁷⁾ identifican entre los de tipo clínico el contacto con otro paciente con TBP, factor que incrementa el riesgo 3 veces, la edad menor de dos años lo incrementa 2.4 veces, siendo descartados como tales la linfadenopatía periférica, ser seropositivo al VIH, tener anemia moderada o severa y la desnutrición en cualquier categoría.

Diversas son las manifestaciones clínicas en la edad pediátrica. Marais et al. ⁽¹⁶⁾ identifican la tos como el signo más frecuente (44.4%), seguido de pérdida de peso (27.8%) hallazgo que incrementa 5.4 veces el riesgo de tener TBP; identifican también tos y pérdida de peso en 22.2%, hallazgos que incrementan 5.4 veces el riesgo de tener la infección pulmonar. Otros datos son fiebre y anorexia identificados en 22.2% cada uno, tos, anorexia y pérdida de peso en 16.7% lo cuales incrementan 5.3 veces la probabilidad de tener TBP. Diaforesis nocturna y fatiga son documentados en 16.7% y dificultad respiratoria en 5.6%. No encuentran cuadro clínico manifiesto en 50% incluyendo hemoptisis o dolor torácico. En la serie de Pang et al. ⁽⁴⁾ hasta 11% de los casos no tiene datos de compromiso pulmonar en la radiografía de tórax, mientras que en la de Nantongo et al. ⁽¹⁷⁾ el 19% se presenta como cuadro clínico de neumonía, forma de presentación que puede retrasar el diagnóstico de la TBP.

Variabilidad existe en el uso de las diferentes pruebas para diagnosticar TBP. Marais et al. ⁽¹⁶⁾ utilizan como la principal la PPD en 31.5% de su muestra, del cual en 94.4% (17 pacientes) resulta positiva, hallazgo que incrementa 38 veces más la probabilidad de que el paciente tenga TBP. Complementan el protocolo diagnóstico con radiografía de tórax realizada en 16.9% de la muestra de la cual hasta el 83.4% (15 pacientes) evidencia el complejo de Ghon, el 11.1% tiene áreas de cavitación y el 5.5% tiene áreas de consolidación; apoyan el diagnóstico con prueba bacteriológica en el 11.1%. Nantongo et al. ⁽¹⁷⁾ utilizan el cultivo en todos los casos sospechosos de TBP, aunque el resultado es positivo solo en el 33.3%.

Como proceso infeccioso la TBP es causa específica de mortalidad entre pacientes que la padecen. En México, la SSA reporta que durante 2009 se da en 17 de 672 casos (2.5%) en menores de 15 años, de los cuales ningún ocurre en los grupos de <

1 año, de 1 a 4 y de 5 a 14 años. ⁽²⁾. En la serie de Drobac et al. ⁽⁷⁾ esta presentación de la TB es causa directa de deceso en 7.4% de la muestra, frecuencia que se incrementa a 17% cuando existe TBEP.

b) Tuberculosis Meníngea (TBM).

La prevalencia de la TBM sigue siendo de importancia en países en desarrollo debido a su frecuencia, a su morbilidad y mortalidad asociadas, especialmente cuando el tratamiento no es dado a tiempo ⁽²¹⁾. Características particulares tiene la infección en función de las poblaciones afectadas. Autores turcos ⁽²²⁾ describen su prevalencia conjuntada en un lapso de ocho años durante el cual son identificados 214 niños con TBM (de 931 niños con TB) (23%), mientras que en la serie de Drobac et al ⁽⁷⁾ la prevalencia es de 18.7%. En México durante los 19 años de análisis el SINAVE reporta que las tasas han variado entre 0.4/100 mil a 0.2 en 2009, documentando tasas más bajas (de 0.1/100 mil) entre 1999 y 2002, siendo la media nacional de 0.3/100 mil. Esta forma de TB aún cuando es una de las más graves en su evolución, puede ser considerada como la tercera en frecuencia, pues en términos porcentuales explica 1.6% de todas las formas de presentación a nivel nacional, correspondiendo en 2009 al estado de Tabasco una tasa de 0.1/100 mil habitantes, una de las más bajas a nivel nacional, siendo el estado de Baja California el que tiene la mayor incidencia (1.0/100 mil)⁽²⁾.

Determinada tendencia tiene la prevalencia de TBM en los grupos de edad. Autores turcos ⁽²²⁾ refieren que el 52% de su muestra es del género masculino, la edad media de diagnóstico es de 4.1 años (de 3 a 15 años), 44% tiene entre doce y 24 meses de edad y el 77% es menor de cinco años, características demográfica con las que la muestra de Güneş et al. ⁽²³⁾ concuerda, pues 65.4% de sus casos es del género masculino y la edad promedio de presentación es de 53 meses (de cuatro meses a 18 años). En México, el SINAVE reporta que el proceso infeccioso tiende a afectar más al grupo de edad > 14 años. Por grupos de edad y género la tasa en el de 0 a 4 años es de 0.1/100 mil en niños y de 0.2/100 mil en niñas; en el de 5 a 9 años es de 0.1/100 mil en niños y de 0.1/100 mil en niñas, tasas igualmente documentadas en hombres y mujeres de 10 a 14 años, en tanto que en el de 15 a 19 años es de 0.2/100 mil en cada género ⁽²⁾.

Entre los factores de riesgo para la adquisición de la infección meníngea, los referidos por el SINAVE pueden ser aplicados a esta modalidad ⁽²⁾, siendo el principal el contacto con otro paciente portador de TB, dato que concuerda con lo reportado por Yaramis et al. ⁽²²⁾ en cuya serie 66% de los pacientes tiene un familiar con TB, generalmente diagnosticada de manera tardía, mientras que el 52% vive en el medio rural, el 34% en áreas conurbadas y 14% en la ciudad; citan también que 29% tiene datos de desnutrición, 13% tiene historia reciente de sarampión y solo 12% tiene vacuna antituberculosa con el bacilo Calmette-Guérin (BCG). Güneş et al. ⁽²³⁾ reportan que solo 33% de sus casos tiene antecedente de familiar con TB, el 18.9% tiene PPD positiva y 24.3% tiene en antecedente de vacunación con BCG.

El cuadro clínico ha sido considerado inespecífico para el diagnóstico. Autores turcos ⁽²²⁾ lo categorizan en tres estadios que van desde datos inespecíficos como fiebre, anorexia, vómito y datos neurológicos inespecíficos (estadio 1), hasta el estado de inconciencia, parálisis y datos de hipertensión intracraneana (estadio 3). De manera específica reportan que fiebre es documentada en 91%, vómito en 87%, cambios conductuales en 63%, convulsiones en 62%, rigidez de la nuca en 59%, cefalea en 58%, hiporexia en 45% e irritabilidad en 30%. Es documentado en no más del 30% de los pacientes tos, parálisis de nervios craneales, diaforesis nocturna y diarrea. Por radiología el 87% tiene anormalidades en la tele de tórax identificando adenopatía hilar en 33%, infiltrados parenquimatosos en 33%, patrón miliar en 20%, derrame pleural en 1%, mientras que por imágenes cerebrales hidrocefalia es documentada en 88% con anomalías en el tejido cerebral en el 26%, en tanto que el 15% tiene cambios basilares y el 2%, tuberculomas.

En la serie de Güneş et al. ⁽²³⁾ el síntoma más frecuente al momento de la admisión es fiebre, documentada en 78.7% y vómito en 70.1%, mientras que el 36.8% ingresa con cuadro clínico en estadio 1, el 30.8% con estadio 2 y el 32.4% con estadio 3. Por estudio de imagen hidrocefalia es documentada en 90.3% y por radiografía de tórax 48.6% tiene alguna anormalidad como infiltrados parenquimatosos (24.9%), linfadenopatía (19.5%), opacidades miliares (13.5%), derrame pleural o atelectasia (1.1% para cada uno), datos algunos de ellos que documentan más frecuentemente en determinados estadios clínicos, pero no en otros.

Diversos aspectos clínicos de laboratorio e incluso de imagenología deben ser tomados en cuenta para diagnosticar TBM e incluso considerarla como caso *microbiológico definido* y *caso clínico definido*. Autores turcos ⁽²²⁾ señalan por el primero, ya sea aislar *M. tuberculosis* del líquido cefalorraquídeo (LCR) o identificar el cuadro clínico neurológico, tener LCR o imágenes de tomografía computarizada (TAC) sugerentes de TBM o aislamiento de *M. tuberculosis* de cualquier sitio. Señalan que para aceptar como caso clínico definido el paciente debe tener cuadro clínico neurológico, antecedente de convivencia con pariente con TB, PPD positiva con área de induración > 10 mm o > 5 mm, si existe el antecedente de contacto con adulto con TB o > 15 mm cuando existe el antecedente de vacunación con BCG, siendo otro criterio la identificación de anomalías particulares en el LCR, en ausencia de otras potenciales infecciones.

En su serie estos autores complementan el diagnóstico con muestras de LCR y de aspirado gástrico en busca de la micobacteria mediante tinción y cultivo en medio de Lowenstein-Jensen. En el LCR encuentran células blancas < 500/mm³ en 85% de los casos. Por el diferencial 83% son linfocitos, proteinuria > 200 mg se documenta en 15%, entre 100 y 200 mg en 62% y < 100 mg en 23%, hipoglucorraquia de 10 a 40 mg/dl se documenta en 71%, de 40 a 80 mg en 17% y < 10 mg en 12%.⁽²²⁾ Güneş et al.⁽²³⁾ reportan que en 13% de los casos el bacilo es cultivado, mientras que su identificación en jugo gástrico (tinción ácido-alcohol resistente) solo es identificado en 0.5% y en LCR en 1.6%, mientras que 4.8% tiene positiva la PCR para *M. tuberculosis* en LCR.

Es la morbilidad y la mortalidad de la TBM elevada. En la serie de autores turcos ⁽²²⁾ esta última es de 23% del cual el 65% ocurre en los primeros tres días de evolución hospitalaria. Por grupos de edad el 63% de los casos son menores de cinco años, 31% es de 6 a 10 años y 6% > 10 años de edad. En México el SINAVE reporta que intrahospitalariamente un deceso, de 672 ocurridos durante 2009 (0.1%), se da en el grupo de < 1 año, cinco (0.7%) ocurren en el grupo de 1 a 4 años de edad y cuatro en el grupo de 5 a 14 años (0.6%) ⁽²⁾. Drobac et al. ⁽⁷⁾ reportan mortalidad del 28%, mientras que en la serie de Güneş et al. ⁽¹⁵⁾ la mortalidad por causa específica es de 13%.

c) TB congénita (TBC).

Escasa es la prevalencia de TBC incluso en regiones endémicas de la infección, por lo que su descripción es a partir de serie de casos. Cantwell et al. ⁽²⁴⁾ describen 29 casos conjuntados entre 1980 y 1994, señalando a la vez que el aproximado de casos documentados en los EE UU no sobrepasa los 300, siendo el último identificado hasta 1982. La mayoría de ellos adquiere la infección in-utero y su evolución neonatal usualmente se ve comprometida severamente, al grado de requerir atención en Unidades de Cuidados Intensivos especializados.

Algunos factores de riesgo pueden ser identificados en pacientes con TBC, entre los cuales la madre infectada parece ser el más relevante. Diar y Velaphi describen el caso de un recién nacido del género masculino cuya evolución intrauterina no tiene complicación alguna, pero que su madre es seropositiva al VIH y con exposición previa a un adulto con tratamiento antifímico⁽²⁵⁾, hallazgo igualmente documentado por Adhikari et al. ⁽²⁶⁾ en una serie de once casos de los cuales el 66% ocurre en asociación con coinfección con VIH, aunque no siempre es vista, pues la madre puede tener TB sin ser VIH positiva y tener una gestación asintomática ⁽²⁷⁾. Otro caso ⁽²⁸⁾ describe un recién nacido con TB diseminada atendido en una Unidad neonatal; resulta ser prematuro, producto de padres con PPD positivos sin enfermedad presente ni pasada. La asociación se determina por la existencia de otro un gemelo con adenopatía hilar.

La TBC puede ser transmitida vía hematológica (transplacentaria) o por aspiración o ingestión de líquido amniótico in útero o durante el parto, por lo que es de esperar que la madre sea portadora o tenga TB. Cantwell et al. ⁽²⁴⁾ refieren que cualquiera de estas vías explica hasta 50% de las infecciones congénitas de TB. Dada la muy baja frecuencia de esta forma de TB, su presentación clínica no ha sido del todo dilucidada. En el reporte de un caso de autores sudafricanos, la presencia de insuficiencia respiratoria progresiva durante la primera semana de vida es uno de los signos más relevantes; hepatomegalia es otro dato descrito, mientras que por radiografía de tórax, la presencia de infiltrados sugiere neumonía congénita; el ileo metabólico es otro dato de presentación. Por laboratorio leucocitosis progresiva y trombocitopenia severa (< 50 mil/mm³) son documentadas, al igual que hiperbilirrubinemia y aminotransaminasemia.

Otros autores refieren que el cuadro clínico se manifiesta después de la tercera semana de vida (mediana de 28 días), siendo la insuficiencia respiratoria un dato clínico presente en 77% de los casos, mientras que la espleno-hepatomegalia se puede documentar hasta en el 60% ^(16, 18,19). Cantwell et al. ⁽²⁴⁾ citando los datos de otros, refieren que hepatomegalia se documenta en 76%, insuficiencia respiratoria en 72%, fiebre en 48%, linfadenopatía en 38%, distensión abdominal en 24%, letargia e irritabilidad en 21%, escurrimiento ótico en 17% y lesiones papulares en 14%; cita también que la mediana del tiempo de evolución es de 24 días con variabilidad de uno a 84.

Es el diagnóstico de TBC prácticamente de exclusión al sospecharse cuando el cuadro clínico inicial no mejora, especialmente cuando se maneja como un proceso infeccioso bacteriano congénito. Se describe el PPD positivo en menos de 15% de los casos. Otras modalidades pueden ser el análisis bacteriológico del aspirado gástrico o traqueal que resultan positivos hasta en 80% de los casos ^(24,31). Hageman et al. ⁽³¹⁾ proponen como alternativa diagnóstica la biopsia hepática cuya sensibilidad puede ser hasta de 100%, mientras que Cantwell et al. ⁽²⁴⁾ describen los criterios de Beitzke publicados en 1935 consistentes en identificar lesiones tuberculosas, ya sea un complejo hepático primario o la exclusión de exposición postnatal de cualquier fuente incluida la madre, criterios difíciles de conjuntar debido a que el complejo hepático debe ser identificado mediante biopsia o estudio postmortem. Con base en los pros y contras de tales criterios proponen los propios que incluyen encontrar, ya sea lesiones tuberculosas en la primera semana de vida, identificar un complejo hepático primario o granulomas caseosos, infección placentaria o en los genitales maternos y la exclusión de potencial transmisión postnatal.

Variable puede ser la mortalidad por TBC al ser documentarse entre 10 y 50% de los casos ^(16,18,19). Hageman et al. ⁽³¹⁾ refieren que el momento de la identificación es crucial para la supervivencia, al señalar que cuando el diagnóstico se hace durante las primeras cuatro semanas de vidas la supervivencia es hasta de 77% que se reduce hasta 44% cuando se diagnostica después del primer mes de vida. Cantwell et al. ⁽²⁴⁾ describe la de 22 casos en los cuales 38% fallece, frecuencia que se reduce a 22% en el grupo de pacientes que recibe quimioterapia.

d) Tuberculosis abdominal (TBA)

La TBA es una rara forma de presentación clínica de la TB y su diagnóstico es suele ser difícil ⁽³²⁾. Incluye la infección del tubo digestivo *per se* (su luz), el peritoneo o cualquier órgano intraabdominal sólido como el hígado, el bazo o el páncreas, así como el mesenterio y los ganglios linfáticos, aunque en los niños la forma más común es la peritonitis adhesiva y la enfermedad ganglionar. Al igual que con la TBC, su presentación es infrecuente se circunscribe a series de casos ⁽³²⁻³⁵⁾. Veeragandham et al. ⁽³²⁾ describen potenciales factores de riesgo de 26 casos conjuntados entre 1980-1993 en los EE UU. El diagnóstico es sospechado solo en 23% y por sus antecedentes el 91% es de origen hispano y 88% tiene PPD positivo. Describen tres patrones clínicos que son el intestinal (50%), el peritoneal (34.6%) y el asintomático, identificado mediante calcificaciones en las radiografías abdominales (15.4%).

En la serie de 115 niños indios ⁽³⁵⁾ conjuntados durante seis años (33% de los cuales tiene diagnóstico bien establecido), la edad promedio es de 6.4 años (1.3 a 12 años); el grupo más afectado es el de 6 a 9 años; afecta más a niños que a niñas (1.0: 0.8), el promedio de individuos en la familia es de cinco, 68.7% es analfabeta, 44% tiene familiares con historia de TB y el 47.8% tiene antecedente de vacunación, mientras que hasta 89.6% tiene algún grado de desnutrición. Por el cuadro clínico, dolor abdominal es encontrado en 90.4%, distensión en 83.5%, fiebre en 73%, distensión abdominal en 67%, masa abdominal en 21%, ascitis en 15% y abdomen agudo en 7.8%.

Por órgano afectado, el abdomen congelado (afectación difusa del peritoneo con engrosamiento del epiplón, del mesenterio y adhesiones peritoneales) es la forma documentada en 22.6% seguida de la afectación ganglionar (20.9%), la afectación mixta (20%) y la intestinal (18.3%). TBP es concomitante en 40% de los casos, mientras que la afectación multisistémica se documenta en 15.6%. Por procedimientos diagnósticos el 14% se diagnostica mediante cultivo, en 19.1% la biopsia identifica granulomas caseosos, la PCR es realizada en seis pacientes y es positiva en cuatro. Laparotomía exploradora es llevada a cabo en seis pacientes con datos clínicos de oclusión intestinal.

Boukthir et al. ⁽³³⁾ describen diez casos conjuntados durante un año. Seis (60%) son niñas y la edad promedio es de 11 años (4 a 14). Ocho casos (80%) tienen TB

peritoneal y dos TB intestinal, mientras que cuatro (40%) tienen además TB extraabdominal. Reportan que 90% tiene antecedente de vacunación con BCG. Los hallazgos clínicos son dolor o distensión abdominal (60%) y masa abdominal (50%). El estudio contrastado identifica estenosis intestinal o ulceraciones ileales en 10%, tres casos requiere laparotomía exploradora que identifica granulomas caseosos y abscesos peritoneales. Ocho son diagnosticados ya sea mediante cultivo de líquido de ascitis, esputo, orina, material de absceso o por examen histopatológico de muestras obtenidas de granulomas caseosos mediante endoscopia, aspiración percutánea, biopsia con aguja o laparotomía exploradora e incluso mediante prueba terapéutica con antifímicos. Ningún paciente fallece aunque alguna complicación de largo plazo es identificada en 20% de los casos, fuera ascitis persistente (10%) o hipertensión portal (10%).

Tinsa et al. ⁽³⁴⁾ reportan 13 casos conjuntados entre 1995 y 2008 señalando que 76.9% (diez pacientes) son del género masculino, con edad media de 9.8 años. Ocho (61.5%) se presentan con dolor y distensión abdominal, fiebre es documentada solo en cuatro (30.8%), uno (7.7%) tiene datos de abdomen quirúrgico, mientras que en dos (15.4%) se documenta masa abdominal. Identifican derrame pleural concomitante en 15.4%. Por sitios anatómicos afectados el peritoneo lo está en nueve (69.2%), los ganglios linfáticos en siete (53.8%), el tubo digestivo en tres (23%), el bazo en dos (15.4%) y el hígado en uno (7.7%). El examen del líquido de ascitis es exudativo en nueve (69.2%) con predominancia de linfocitos. Citan que el diagnóstico es histopatológico en cinco (38.5%) y microbiológico en tres (23%), mientras que los restantes son diagnosticados por las características del líquido de ascitis, por imagenología abdominal, por aplicación de PPD, por historia de exposición y por respuesta adecuada a una prueba terapéutica. Secuelas neurológicas son reportadas en un paciente.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

De acuerdo con la OMS, las enfermedades infecciosas son causa de al menos 26% de los decesos alrededor del mundo, al menos en el año 2002. El organismo señala que en conjunto son la segunda causa global de muerte, únicamente precedidas por las enfermedades cardiovasculares. La TB es una de las enfermedades más antiguas de la humanidad que aún afecta grandes grupos de población, particularmente de áreas marginadas y grupos vulnerables donde predomina la pobreza, desnutrición y el hacinamiento.

En el estado de Tabasco la infección afecta a la población como ocurre en otros estados del país y aún así, hasta donde hemos investigado, existen muy pocos estudios que abordan el problema en la edad pediátrica; analizar su epidemiología da la oportunidad de conocer el comportamiento que esta enfermedad ha tenido en el curso de los últimos seis años, lo cual permitiría analizar de manera indirecta qué tan eficientes están siendo los programas preventivos e incluso de proponer medidas específicas que pudieran hacerlos más eficientes.

Pregunta de investigación.

¿Cuál es la epidemiología de la TB en pacientes menores de 16 años, atendidos entre 2011 y 2016 en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño, en la ciudad de Villahermosa, Tabasco, México?

V. JUSTIFICACIÓN.

En el quehacer del médico pediatra diversos procesos sindromáticos deben ser abordados para su diagnóstico, tratamiento, seguimiento e incluso para su futura prevención, sobre todo cuando su presencia puede ser factor de riesgo, tanto para la funcionalidad del paciente como para su supervivencia como puede ocurrir con la TB, patología infecciosa que aun con los avances en la vacunación y en el saneamiento ambiental y domiciliario sigue siendo un verdadero problema de salud a nivel mundial que incide más en países con economías pobres o en proceso de desarrollo como México, país en el que el proceso en cualquiera de sus presentaciones aun es causa de preocupación por su incidencia en poblaciones vulnerables como pueden ser las rurales y ello puede deberse en parte, a que su epidemiología es poco conocida o limitada en el ámbito pediátrico, especialmente cuando su presentación es diferente de la pulmonar. Analizarla, da la oportunidad al médico de cualquier nivel de poder sospechar e identificar de manera temprana aquellos casos que por su localización resultan más deletéreos como ocurre con la TBM o la TB miliar.

Es relativamente frecuente que tanto el médico pediatra como el Residente que se prepara en la Especialidad atienda en el Servicio de Urgencias Pediátricas a un niño con síndrome febril, datos respiratorios o neurológicos, cuyo diagnóstico de TB puede ser retrasado por lo inespecífico del cuadro clínico. Por lo anterior, el conocimiento de la epidemiología de la patología en cuestión da pauta para evaluar su magnitud y sus potenciales repercusiones en el paciente de edad pediátrica con base en los cuales permitiría modificar o estructurar nuevas estrategias curativas y aun más, a reforzar o iniciar la aplicación de medidas preventivas que reduzcan el impacto que la TB puede causar en la vida del paciente y su familia.

VI. OBJETIVOS.

a. Objetivo general.

Analizar la epidemiología de la TB en pacientes menores de 16 años atendidos entre 2011 y 2016, en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño, en la ciudad de Villahermosa, Tabasco, México.

b. Objetivos específicos.

1. Describir las características clínicas y demográficas de la muestra
2. Determinar la frecuencia de la TB en sus diferentes formas clínicas.
3. Describir el cuadro clínico de cada forma de la TB.
4. Identificar los factores de riesgo clínicos y demográficos asociados a la TB
5. Identificar los factores de riesgo asociados a la mortalidad por TB.

VII. HIPÓTESIS

H₀₁: los factores de riesgos clínicos y demográficos no se relacionan con la presencia de tuberculosis en pacientes menores de 16 años entre 2011 y 2016.

H_{i1}: los factores de riesgos clínicos y demográficos se relacionan con la presencia de tuberculosis en pacientes menores de 16 años entre 2011 y 2016.

VIII. METODOLOGÍA.

- a. Diseño del estudio:** Transversal, observacional, retrospectivo, analítico.
- b. Unidad de trabajo:** pacientes con tuberculosis pulmonar en menores 16 años
- c. Universo de trabajo:** Treinta pacientes menores de < 1 año a < 16 años de edad atendidos entre enero 01 de 2011 y 31 de diciembre de 2016, en el servicio de Infectología del Hospital de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”, de la Secretaría de Salud del estado de Tabasco.
- d. Cálculo de la muestra y muestreo.** La muestra ha sido delimitada por el período de tiempo a analizar y por ello no justifica calcular el tamaño de una. El

muestreo (inclusión de los pacientes) será consecutivo, no probabilístico por conveniencia.

e. Definición de variables.

Variable	Factores de riesgo demográficos y clínicos asociados a TB
Definición conceptual	Características demográficas y clínicas que condicionan la aparición de TB.
Definición operacional	No aplica.
Indicador	Presencia o ausencia de factores de riesgo: Edad, género, procedencia, estación del año, antecedente de vacunación con BCG, COMBE, antecedente de patología comórbida (inmunodeficiencia, desnutrición, neumopatía crónica, etc).
Escala de medición	Cualitativa nominal y categórica.
Fuente	Expediente clínico.

Variable	Formas clínicas de la TB
Definición conceptual	Interpretación de los clínicos aportados por la anamnesis, la exploración física y de los resultados de laboratorio específicamente dirigidos a identificar la presentación de la TB.
Definición operacional	Define tres categorías: TBP, TBEP y ambas formas.
Indicador	Presencia o ausencia de lesiones orgánicas causadas por el bacilo tuberculoso, en diferentes órganos.
Escala de medición	Cualitativa nominal.
Fuente	Expediente clínico.

Variable	Cuadro clínico de la TB
Definición conceptual	Conjunto de signos y síntomas que permiten sospechar la presencia de TB, en sus diferentes formas clínicas.
Definición operacional	No aplica.
Indicador	Presencia o ausencia de fiebre, tos, pérdida de peso, diaforesis, dificultad respiratoria, alteración en el estado de conciencia, convulsiones, ataxia, dolor abdominal, ictericia, hepatoesplenomegalia, otorrea, hematuria, dolor óseo.
Escala de medición	Cualitativa nominal.
Fuente	Expediente clínico.

f. Estrategia de trabajo clínico y recolección de la información.

Todos los pacientes fueron casos prevalentes. Se identificaron de las correspondientes hojas de registro de diagnósticos de egreso del archivo clínico del hospital a partir de las cuales se revisaron los respectivos expedientes en busca de los datos demográficos, clínicos y radiográficos, tomando como válidos los descritos por los médicos tratantes, fueran clínicos, radiólogos, patólogos o de laboratorio. Debido a lo diverso de los diagnósticos de egreso, consideramos pertinente tomar como el de egreso el más relevante en función del cuadro clínico del paciente y a la vez los categorizamos ya sea con base en el diagnóstico hecho según la región anatómica más afectada clínicamente (TBP, TBM, TBC, TBA, TB ganglionar) y también de manera genérica como TBP, TBEP y una combinación de ambos.

g. Criterios de selección.

De inclusión. Pacientes:

- De uno u otro género.
- De < 1 año a < 16 años de edad.
- Atendidos en el servicio de Infectología.
- Con diagnóstico de egreso de TB de cualquier localización.
- Atendidos durante el período analizado.

h. De exclusión. Pacientes:

- Con diagnóstico no establecido de TB.

i. De eliminación. Pacientes:

En él o la que no pueda documentarse la información requerida.

j. Análisis estadístico.

Los datos se analizaron con estadística descriptiva utilizando porcentajes. Medianas y rangos intercuartílicos 25% a 75% (RI 25 a 75) fueron utilizados cuando la distribución de los datos continuos tuvo sesgo en la muestra. También se utilizó estadística inferencial para comparar entre pacientes con diagnóstico específico de TB (TBP, TBEP y ambas formas) y entre aquellos que fallecieron o sobrevivieron, diferentes datos demográficos, clínicos y de laboratorio. Se utilizaron pruebas no paramétricas para los datos continuos

sesgados (U de Mann-Whitney y de Kolmogorov-Smirnov) y no paramétricas para los categóricos (Jí cuadrado o prueba de Fisher) de las cuales se obtuvieron donde fue posible, las razones de momios (RM) con sus respectivos intervalos de confianza de 95% (IC 95%) para dar límites de certeza clínica a las variables que resultaron estadísticamente significativas. También se aplicó el método de Kaplan-Meir para comparar el tiempo de estancia hospitalaria, en función del género, de aquellos que fallecieron o sobrevivieron, presentándolo con las correspondientes curvas de supervivencia. Para el análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22.0.

k. Consideraciones éticas.

El protocolo será revisado por el Comité de Ética e Investigación del hospital sede. El estudio no requiere de intervención alguna, por lo que no se solicitó el consentimiento informado al paciente ni a sus tutores. La información recabada de los expedientes clínicos se utiliza de forma confidencial con fines de enseñanza y capacitación para el personal médico pediatra en formación y para fines de la presente Tesis. Incluye el código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki del año 2004 y su modificación en el año 2013, así como el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas.

IX. RESULTADOS.

Diecisiete de los 30 pacientes (56.7%) eran del género masculino. Por grupos de edad al de 0 a 1 correspondió el 16.7%, al de 1 a 4 el 26.7%, al de 5 a 9 años el 26.7% y al de 10 a 15 el 30%. La distribución de géneros por grupos de edad no fue estadísticamente significativa, tal y como se observa en la **Figura 1**.

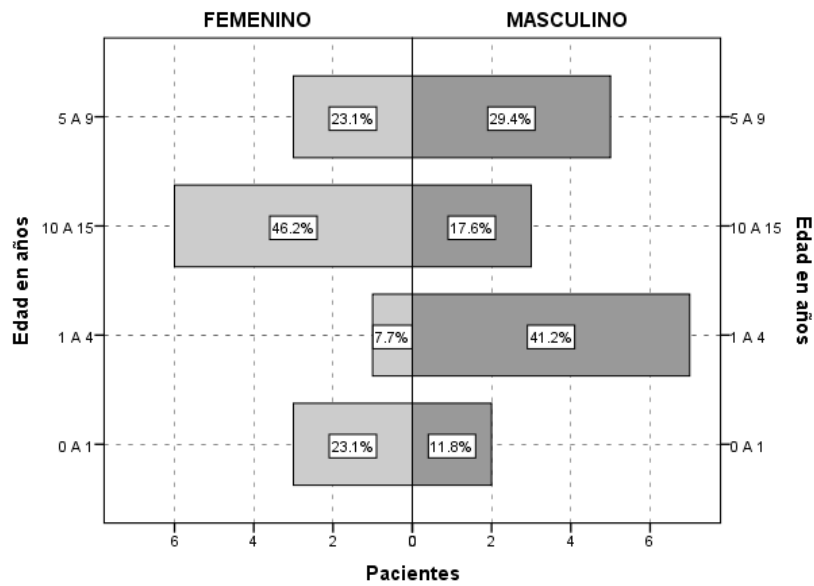


Figura 1. Distribución de géneros en función de grupos de edad, de 30 pacientes con tuberculosis (χ^2 , $p= 0.12$).

Por la procedencia, fue el municipio de Centro el que más casos tuvo seguido de los procedentes del estado del estado de Chiapas, incluidas comunidades aledañas al estado de Tabasco como Reforma, Pichucalco, Yajalón y Tila. Por el estado de Tabasco fue el municipio de Cárdenas el que menos casos tuvo (**Figura 2**).

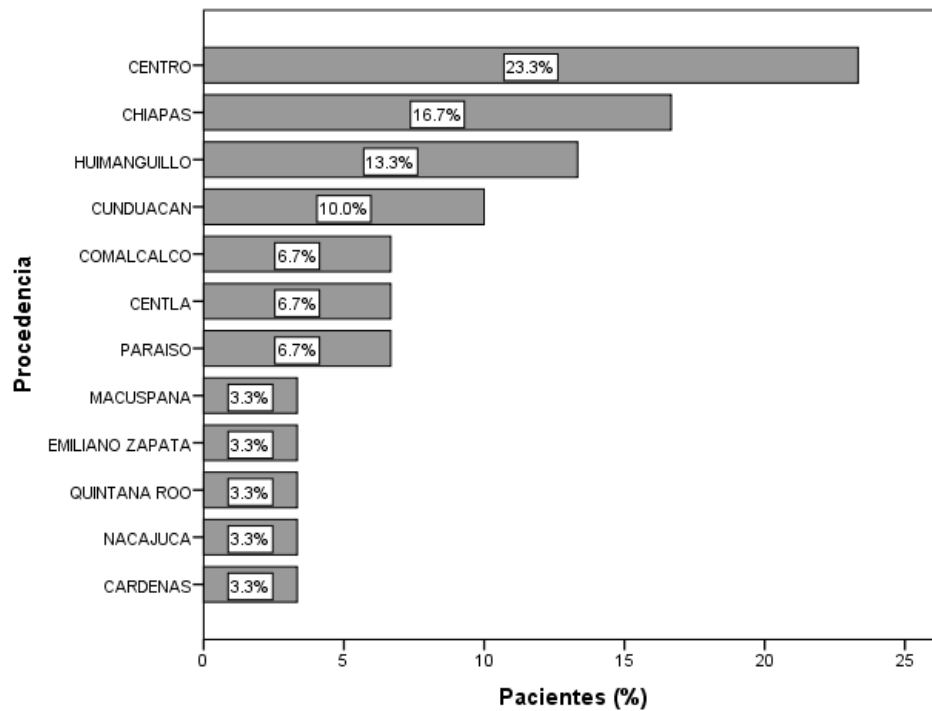


Figura 2. Distribución de 30 casos de tuberculosis en función de su procedencia geográfica.

La primavera fue la estación del año en la cual se registraron el mayor número de casos y el otoño la estación con la menor frecuencia (**Figura 3**).

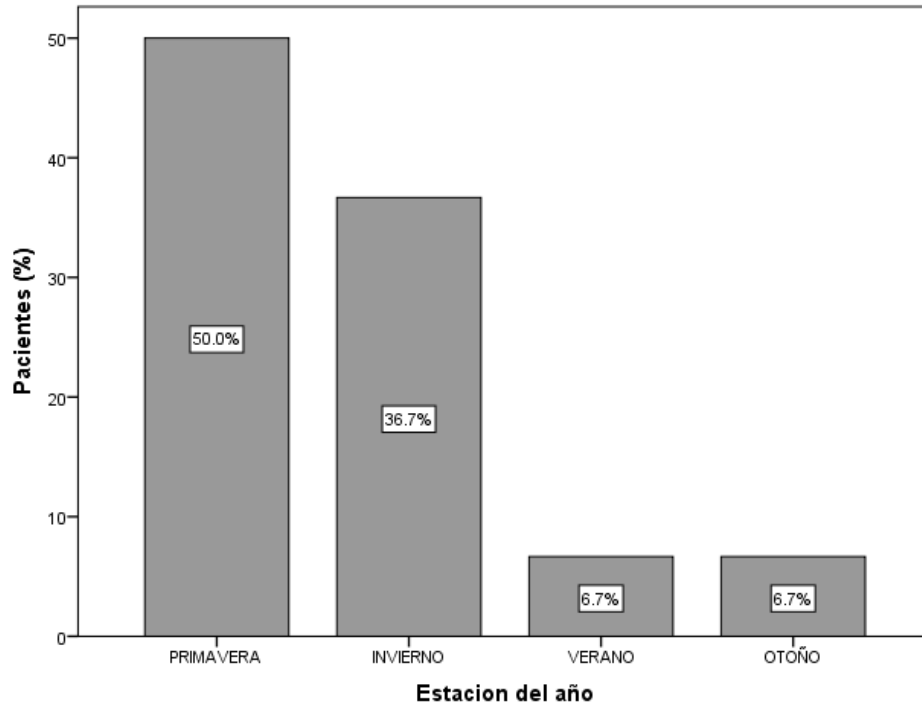


Figura 3. Distribución de 30 casos de tuberculosis en función de la estación del año.

El 100% de los pacientes tenía vacunación BCG. PPD positivo fue reportada en ocho casos (26.7%). Baciloscopia como forma de diagnóstico se hizo en jugo gástrico en seis pacientes (20%), en esputo en cinco (16.7%) y en orina en dos (6.7%). PCR fue realizado en cuatro (13.3%), cultivo en cinco (16.7%). Recibieron tratamiento antituberculoso empírico (Dotbal) nueve (30%), ya que se reportaron negativos para los demás métodos diagnósticos. Factores conocidos como de riesgo para la infección por TB tuvieron frecuencias variables. Desnutrición de alguna severidad fue documentada en 24 pacientes (80%), neumonía previa en nueve (30%), asma en dos (6.7%), fibrosis quística en dos (6.7%) e infección por el VIH en uno (3.3%); cardiopatía fue documentado en ninguno.

La mediana muestral del tiempo transcurrido desde el inicio del cuadro clínico hasta la llegada al Hospital fue de 30 días (de 2 a 365, RI de 10 a 60). Por el cuadro clínico, fiebre fue el dato identificado (83.3%), seguido de tos (70%) y los menos frecuentes fueron adenopatía, dolor abdominal y letargia (6.7% cada una) (**Figura 4**), mientras que fuerza muscular disminuida, ataxia, fotofobia, ictericia, calcificaciones cerebrales, colestasis, otorrea, hidrocefalia, tuberculoma y trombocitopenia, fueron identificados, cada uno, en 3.3% de los pacientes. No se identificó caso alguno con hematuria, cráneo hipertensivo, convulsiones ni parálisis muscular.

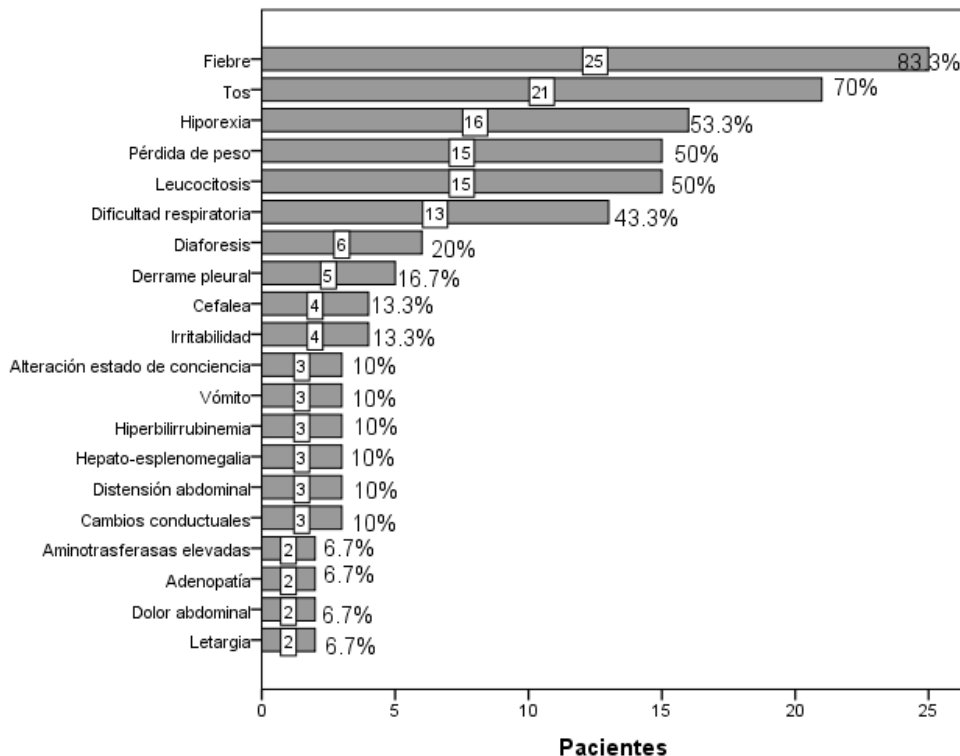


Figura 4. Datos clínicos y de laboratorio de 30 pacientes con algún tipo de tuberculosis.

Por tipo particular de TB, fiebre se documentó en 88.9% de los casos de TBP, en 75% los casos de TBM, en 100% de los que tuvieron TBA, en el único caso de TBC y TB sistémica, en 50% de los pacientes con TB ganglionar; no se dio en el único caso de TB ósea. Las distribuciones no fueron estadísticamente significativas. Por razones obvias tos también predominó en TBP (88.9%), no se documentó en caso alguno de TBA ni TB ósea (χ^2 , $p= 0.02$). Pérdida de peso ocurrió en 44.4% del grupo con TBP, 75% de los

pacientes con TBM, en 66.8% de los que tuvieron TBA y en los dos casos de TB ganglionar; no se documentó en TB sistémica ni en TBC (χ^2 , $p= 0.36$). Diaforesis se documentó solo en casos de TBP (27.8% y de TBA (33.3%) (χ^2 , $p= 0.77$). Dificultad respiratoria se documentó en TBP (61%), en TBM (25%) y en TBC (100%) (χ^2 , $p= 0.014$).

Hiporexia se observó en TBP (55.6%), en TBM (50%), en TBA (100%) y en TBC; no se documentó en TB ganglionar, sistémica ni ósea (χ^2 , $p= 0.22$). Distensión abdominal solo se documentó en TBA (100%) (χ^2 , $p < 0.001$) al igual que dolor abdominal (66.7%) (χ^2 , $p= 0.004$); adenopatía solo ocurrió en TBP (11.1%) y en TB ganglionar (100%) (χ^2 , $p= 0.90$), mientras que hepato-esplenomegalia se observó en TBA (33%), en TBC y en TB sistémica (100%) (χ^2 , $p= 0.001$). Cefalea se identificó en TBP (11.1%) y en TBM (50%) (χ^2 , $p= 0.42$); derrame pleural solo se documentó en los casos de TBP (22.2%) y en un paciente con TBA (33%) (χ^2 , $p= 0.83$); hiperbilirrubinemia se documentó en TBM (25%) y en TBA (66%) (χ^2 , $p=0.02$); alteraciones del estado de conciencia solo ocurrió en 75% de los pacientes con TBM (χ^2 , $p= 0.001$).

La evaluación radiográfica identificó más frecuentemente infiltrados pulmonares y ningún caso con patrón miliar (**Figura 5**). Dos casos con infiltrados pulmonares también presentaban cavernas o el patrón del infiltrado era miliar, también en dos casos. Ninguno tenía patrón reticular.

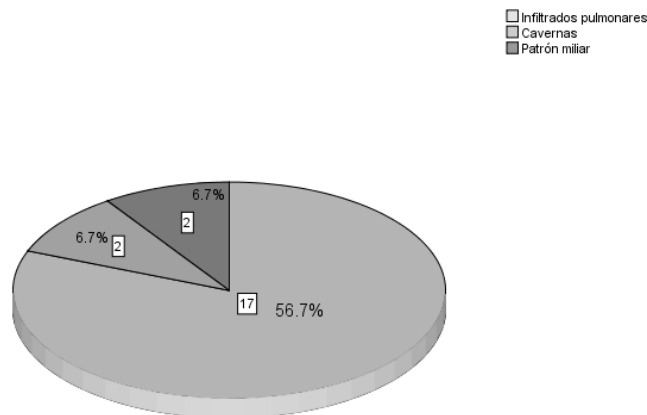


Figura 5. Características radiográficas encontradas en 30 pacientes con algún tipo de tuberculosis.

Las formas de presentación de la TB por sitio anatómico afectado fueron variadas, con predominio del pulmón (60% de los casos) (**Figura 6**) lo cual determinó que la TBP fuera la forma predominante de infección (**Figura 7**).

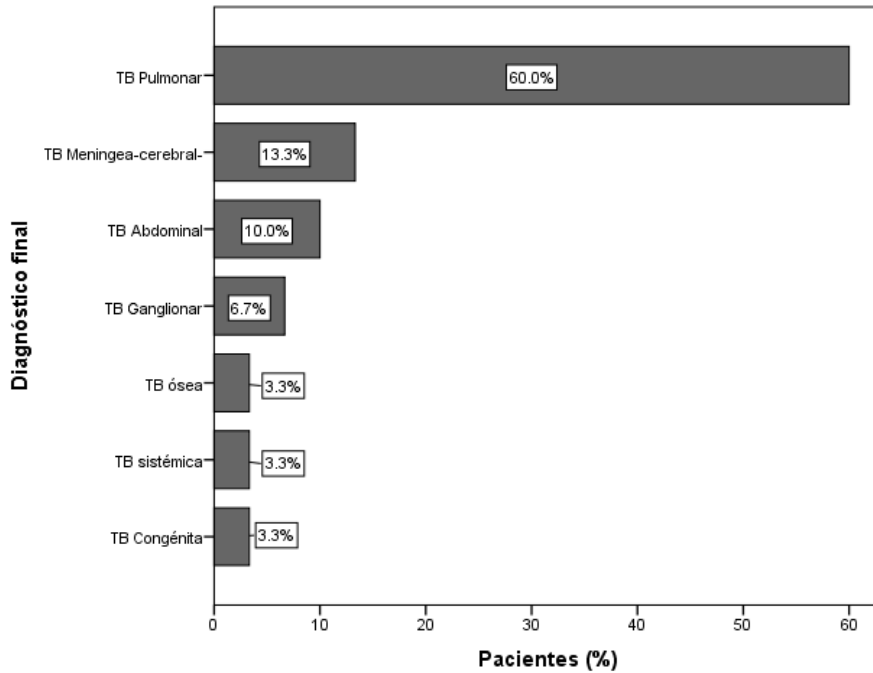


Figura 6. Tipos específicos de tuberculosis diagnosticados en función del órgano más afectado.

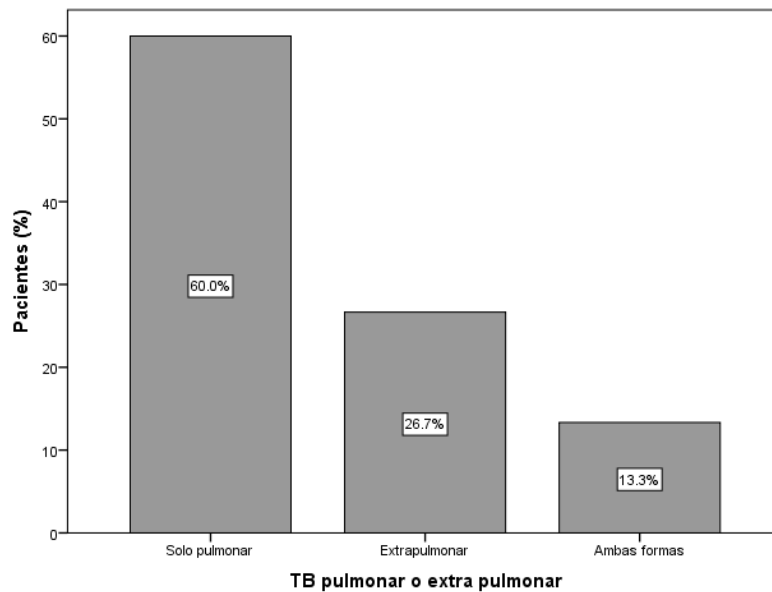


Figura 7. Frecuencia de tuberculosis pulmonar, extrapulmonar y de ambos tipos.

El análisis de la distribución de los diferentes tipos de TB en función de las variables consideradas factores de riesgo, fue la siguiente: por grupos de edad demostró que TBP se distribuyó por igual entre los cuatro grupos de edad –36.8% en el grupo de 10 a 15 años– al igual que la TBM-cerebral, mientras que ningún caso de la forma abdominal se documentó en el grupo < 1 año. TB ganglionar se dio en los grupos de 1 a 4 y de 5 a 9 años (un caso para cada grupo); el único caso de TBC se documentó en una RN < 1 año obviamente, mientras que el único caso de TB sistémica se dio en una niña del grupo de 1 a 4 años. Un caso de TB ósea afectando el fémur se documentó en un niño de 5 a 9 años. Las distribuciones no fueron estadísticamente diferentes (χ^2 , $p=0.87$).

Por géneros, once de 19 pacientes con TBP fueron niños (57.9%); tres de cuatro con TBM-cerebral (75%) también eran del género masculino, como también lo eran dos de tres pacientes con TBA (60%), mientras que los dos casos de TB ganglionar afectaron por igual a un niño y a una niña. Las distribuciones no fueron estadísticamente significativas (χ^2 , $p= 0.64$).

Por procedencia, el municipio de Centro fue el que tuvo más casos de TBP (31.6%), seguido de los municipios del estado de Chiapas (21%). Macuspana y Centla no tuvieron casos. Los casos de TBM procedían de Comalcalco y de Huimanguillo, los de TBA de Centla (66%) y de Centro (33%) al igual que el único caso de TBC, mientras que el caso de TB ósea era del estado de Chiapas y de Cunduacán el único caso de TB sistémica. Sus distribuciones tampoco fueron estadísticamente significativas (χ^2 , $p= 0.11$).

Por estación del año, once casos (58%) de TBP se atendieron en la primavera y dos en el otoño (10.5%). Dos casos de TBM-cerebral (50%) se documentaron en el invierno, uno en primavera y otro en verano. Dos casos de TBA se atendieron en invierno y otro en primavera; los dos casos de TB ganglionar fueron atendidos en invierno, el único caso de TBC se diagnosticó en primavera al igual que el único caso de TB ósea y de TB sistémica. La distribución no fue estadísticamente significativa (χ^2 , $p= 0.75$).

El análisis de los factores de riesgo demostró que de los 17 pacientes que fueron -Combe positivos once (57%) tuvieron TBP, tres (75%) tuvieron TBM-cerebral, uno (33%) tuvo TBA, otro tuvo TB ganglionar, otro TBC y otro TB sistémica. El caso con TB

ósea fue combe negativo. La distribución no fue estadísticamente significativa (χ^2 , $p=0.64$). Todos los pacientes tenían BCG previa por lo cual la variable no fue comparada. De los 24 pacientes en quienes se documentó desnutrición de algún grado 16 (75%) tuvieron TBP, tres (75%) tuvieron TBM-cerebral, tres (100%) TBA, uno TB ganglionar y uno TB sistémica. Desnutrición severa se documentó en dos casos de TBP (10%), en uno de TBM (25%) y en el caso de TBC (33%), mientras que el único caso de TB ósea no tuvo desnutrición (χ^2 , $p=0.26$). Cardiopatía fue identificada en ningún paciente, VIH en un caso (25%) de TBM-cerebral (χ^2 , $p=0.24$), fibrosis quística fue reportada en dos casos con TBP (10.5%) (χ^2 , $p=0.94$), mientras que neumonía previa se documentó en siete casos con TBP (36.8%), en uno con TBM-cerebral y en uno con TB sistémica (χ^2 , $p=0.37$). Asma solo se documentó en dos casos (10.5%) de TBP (χ^2 , $p=0.94$).

Baciloscopía en jugo gástrico fue realizado en tres casos de TBP (16.7%, uno de TBM (25%), el único caso de TBC (100%) y de TB sistémica (χ^2 , $p=0.13$). En esputo se realizó en cinco casos de TBP (27.8%) únicamente (χ^2 , $p=0.67$); en orina se hizo en un caso de TBP (5.6%) y en uno de TB ganglionar (50%) (χ^2 , $p=0.34$). El PPD fue positivo en ocho casos de TBP (χ^2 , 0.29); PCR se realizó en dos casos de TBP (11.1%) y dos casos de TBM (50%) (χ^2 , $p=0.42$); el cultivo fue positivo en dos casos de TBP (11.1%), en dos casos de TBM (50%) y en el único caso de TB ósea (χ^2 , $p=0.12$). El tratamiento antituberculoso se dio a seis pacientes con TBP (33.3%), a dos con TBA (66.7%) y a un caso con TB ganglionar (50%) (χ^2 , $p=0.49$).

Cinco pacientes fallecieron (16.7%) todos con antecedente de BCG. Cuatro (80%) eran niños (RM 0.27, IC 95% 0.02 a 2.77). Por grupos de edad, 60% de los fallecidos tenía <1 año, 20% de 1 a 4, 20% de 5 a 9 años, no habiendo deceso alguno en el grupo de 10 a 15 años (χ^2 , $p=0.03$). Primavera e invierno fueron las estaciones en la que los decesos se dieron, aunque sin diferencias significativas respecto a las otras estaciones del año (χ^2 , $p=0.61$). Combe (+) se documentó en 60% de los fallecidos (RM 0.84, IC 95% 0.12 a 5.99); neumonía previa se identificó en 40% de los decesos (RM 0.58, IC 95% 0.08 a 4.27); desnutrición de algún grado se documentó en el 100% (RM 1.26, IC 95% 1.02 a 1.55). Por tipo de TB la pulmonar y la meníngea explicaron 80% de los decesos, no observando diferencias estadísticamente significativas (χ^2 , $p=0.51$). Cardiopatía, infección con el VIH, fibrosis quística o asma, no fueron identificados entre

los fallecidos, sino entre los supervivientes (RM < 1 para cada variable). Datos complementarios se presentan en la **Tabla**.

Tabla. Comparación univariada de diversas variables entre pacientes con algún tipo de tuberculosis que fallecieron (n= 5) o no (n=25).

Datos.	Supervivencia		p*
	No n, (%)	Si n, (%)	
Género.			0.35
Masculino	4 (80)	13 (52)	
Femenino	1 (20)	12 (48)	
Edad grupal			0.03
<1	3 (60)	2 (8)	
1 a 4	1 (20)	7 (28)	
5 a 9	1 (20)	7 (28)	
10 a 15	0	9 (36)	
Estación del año			0.61
Primavera	2 (40)	13 (52)	
Verano	0	2 (8)	
Otoño	0	2 (8)	
Invierno	3 (60)	8 (32)	
Desnutrición. Si:	5 (100)	19 (78)	0.55
Combe (+). Si:	3 (60)	14 (56)	1.0
Neumonía previa. Si:	2 (40)	7 (28)	0.62
Tipo de tuberculosis†			0.51
TB pulmonar	2 (40)	16 (64)	
TB meníngea	2 (40)	2 (8)	
TB abdominal	1 (20)	2 (8)	
Dotbal. Si:	1 (20)	8 (32)	1.0

*Prueba Chi al cuadrado o Exacta de Fisher, según número de participantes en cada casilla.† Se presentan solo los tipos de tuberculosis que tuvieron decesos.

Al comparar los tiempos de estancia hospitalaria (medianas) respecto a la supervivencia de los grupos, las pruebas de U de Mann-Whitney y de Komogorov-Smirnov determinaron que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las medianas de los supervivientes (16 días, RI 11 a 24) y la de los pacientes que fallecieron (12, RI 4 a 74.5) ($p > 0.05$ para ambas pruebas). Al considerar los tiempos de estancia como períodos de supervivencia, las curvas de Kaplan-Meir determinaron que, con respecto al género, la mediana para las niñas fue de 21 días (IC 95% 17.6 a 24.4) y para los niños de 13 (IC 95% 9.2 a 16.8), no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre las medianas (Log-Rank, $p= 0.39$). Las curvas se presentan en la **Figura 8**.

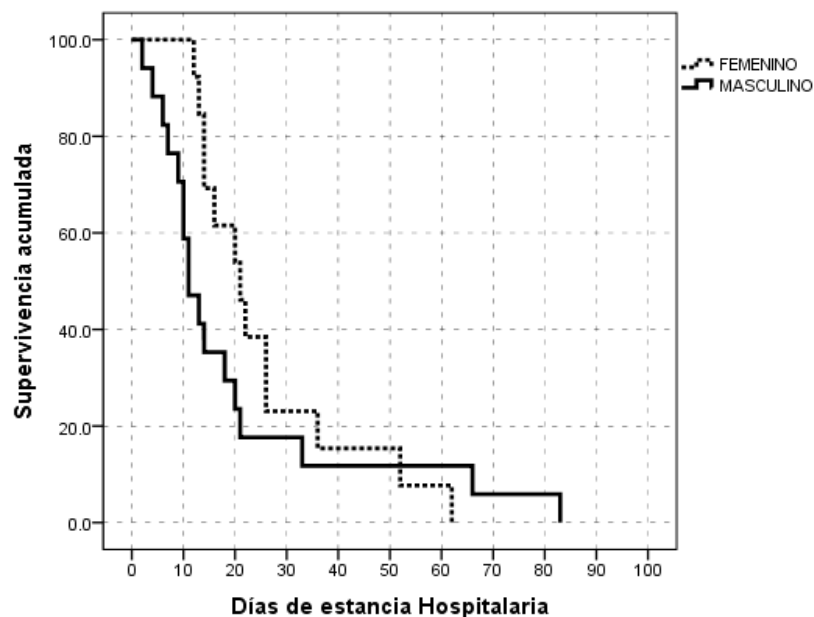


Figura 8. Curvas de supervivencia de 30 pacientes con tuberculosis, de los cuales cinco fallecieron, cuatro de ellos del género masculino. Las medianas no resultaron significativamente diferentes (Log-Rank, $p= 0.39$).

X. DISCUSIÓN.

Distribución por edad y género. Por la pertinencia y la vigencia que el problema tiene a nivel nacional e incluso en el estado de Tabasco, hemos llevado a cabo un análisis epidemiológico de la TB con énfasis en sus formas clínicas de presentación, su distribución geográfica en el estado, así como en los factores de riesgo conocidos o no, que pudieran estar asociados con su desarrollo. Orozco-Andrade et al. ⁽³⁶⁾ citando los datos de otros autores, señalan que en México la infección en pacientes de edad pediátrica representa el 5.3% del total de casos y que tiende a predominar en el género masculino en una relación de 4:3.4, con edad promedio de 12.3 años, observaciones que concuerdan con las nuestras dado que en esta serie, poco más del 50% eran del género masculino (diferencia estadísticamente significativa no encontrada entre géneros por cierto) siendo los grupos de edad predominantemente afectados el de 10 a 15 seguido del de 5 a 9 años, que en conjunto representaron poco más del 50% de la muestra, hallazgos que por otro lado tienen diferencias y concordancias con los de otros autores.

En la serie de Pang et al. ⁽⁴⁾ el 74% de los casos corresponde a niños de 1 a 4 años de edad y por géneros 54% es del femenino, mientras que en la de Winston et al. ⁽⁵⁾ el 52% es del género masculino y por grupos de edad el de 1 a 4 explica el 46%. En México, las autoridades de salud señalan que el género masculino < 1 año de edad explica el 10% de los casos, al de uno a cuatro años le corresponde el 30%, mientras que los grupos de 5 a 12 años y de 13 a 17 años explican en conjunto el 40%. Datos de 2013 reportan frecuencias de 5%, 9.9%, 9.4% y de 15.6% para los grupos de < 1 año, de 1 a 4 años, de 4 a 9 y de 10 a 14 años, respectivamente, con afectación por igual a los géneros. ^(36A)

Presentaciones clínicas. Como es de esperar, fue la TBP la forma de presentación más frecuente en la presente serie, mientras que hasta poco menos de un tercio tuvo la forma extrapulmonar y en tercer lugar estuvieron los casos con las dos formas (pulmonar más extrapulmonar), hallazgos concordante con la citación de Orozco-Andrade et al. ⁽³⁶⁾ quienes señalan que en México la forma clínica más frecuente es la pulmonar respecto de la extrapulmonar. En concordancia, otras instancias nacionales reportan también que la TBP explica 81% de todas las formas de presentación, ⁽²⁾

aunque en reportes más recientes ^(36A,36B) su frecuencia varía ya entre 68.6 y 70.7%. Los CDC ⁽⁶⁾ refiere que la TBP que explica hasta 71% de los casos, tendencias igualmente documentadas por autores iraníes al identificar TBP en hasta 79% de los casos ⁽³⁷⁾.

Pang et al. ⁽⁴⁾ refieren que la TBP explica el 68% de las formas de presentación, hallazgos concordantes con los Winston et al. ⁽⁵⁾ en cuya serie el 68% tiene TBP. Por otro lado, Marais et al. ⁽¹⁶⁾ la diagnostican en < 2% de un número grupo de niños menores de 15 años, mientras que Nantongo et al. ⁽¹⁷⁾ la identifican en 18.9% y Drobac et al. ⁽⁷⁾ en 42% de una serie de 2,392 pacientes < 15 años. De los datos citados se puede deducir que la carga epidemiológica de la TBP continuará predominando en todos los ámbitos, incluyendo el nuestro.

Respecto a las formas extrapulmonares, éstas han comenzado a preocupar debido a su tendencia a incrementarse con el paso de los años ⁽³⁷⁻³⁹⁾ incluso en México ^(2,36A,36B) país en el que hasta el 19% tiene alguna forma de TBEP⁽²⁾, aunque para 2013-2014 la frecuencia varía entre 29.3%(36A) y 31.3%.^(36B) En el mismo contexto, los CDC ⁽⁶⁾ refieren esta forma de presentación ocurre en el 22% del total de casos de TB, mientras que ambas formas son identificadas en el 7% restante, tendencias igualmente documentadas por autores iraníes al identificar TBEP en 21.5% (14 de 65 casos pediátricos) de los cuales 28% (cuatro de 14) tiene ambas formas ⁽³⁷⁾. Pang et al. ⁽⁴⁾ refieren que TBP y TBEP explican el 14%, mientras que solo la extrapulmonar es documentada en el 17% de los casos, hallazgos concordantes con los Winston et al. ⁽⁵⁾ en cuya serie el 23% tiene TBEP y entre 5% y 9% tiene también ambos tipos. En la serie de 102 pacientes de autores griegos ⁽³⁹⁾ conjuntada durante 17 años, el 9% de los casos corresponde a TBEP, frecuencia que representa hasta un 50% de incremento durante el lapso que analizan (1982-1998).

Por órgano, aparato o sistema orgánico afectado las prevalencias varían en función de las poblaciones analizadas. Excluyendo los casos de TBP, en nuestra serie la forma de presentación más frecuente fue la TBM-cerebral llamada así porque pudo documentarse afectación más allá de las meninges en al menos dos casos, siendo la TBA la segunda más frecuente, seguida de la TB ganglionar y menos frecuentemente las ósea y la congénita, hallazgos que difieren de la citación de los datos mexicanos de

Orozco-Andrade et al. ⁽³⁶⁾ al señalar que a nivel nacional, después de la TBP las más frecuentes son la ganglionar, la renal y la meníngea, en tanto que los CDC ⁽⁶⁾ citan que las presentaciones extrapulmonares más frecuentes son la linfática (18%), la meníngea (3.5%), la miliar (1.3%) y la osteoarticular (1.5%), al menos hasta 2014. ⁽⁶⁾ Datos mexicanos recientes sustentan el primer lugar de la TB ganglionar (14.4%), aunque es seguida de la TBA (intestinal) (2.7%) y de la miliar (2.3%), mientras que la TBM ocupa el quinto lugar en frecuencia (2%), en tanto que la ósea es identificada en 1.4% de los casos.^(36A) Para 2014 la SS sigue sustentando la TB ganglionar como más frecuente (22.9%) pero ahora seguida de la miliar (4.5%), la pleural (3.9%), la abdominal (intestinal) (3.2%), la TBM que también se incrementa (2.8%) y la genitourinaria (renal y vía urinaria) (1.2%).

Otros ⁽⁷⁾ identifican en orden de frecuencia la TBM (18.7%), la ganglionar (14.1%) y la abdominal, específicamente del tubo digestivo (10.6%). Autores iraníes ⁽³⁷⁾ identifican entre sus pacientes TB ganglionar en 36%, TB osteoarticular en 21.4%, peritonitis y TB diseminada en dos casos (14.3% para cada forma de presentación), pericarditis y afectación renal en un caso cada forma de presentación (7% cada una). En la serie de autores griegos ⁽³⁹⁾ la TB ganglionar explica el 47% de sus casos, la TP pleural el 26%, la TBM el 15.5%, la forma ósea el 5% y la TBA el 2%.

Cuadro clínico y diagnóstico. Fue la fiebre y tos, frecuentes en casos de TBP y de TBM e hiporexia, frecuente en TBP y TBA fueron las tres manifestaciones clínicas más frecuentes en esta serie, aunque no documentadas en 100% de los casos, mientras que las de tipo neurológico y abdominal fueron las segundas y terceras más frecuentes, concordando con las frecuencias de presentación de esos tipos específicos de TB. Pang et al. ⁽⁴⁾ refieren que las manifestaciones clínicas son la tercera forma de diagnosticar TB entre las que la tos es identificada en 54%, fiebre en 56%, diaforesis nocturna en 43%, pérdida de peso en 38% y linfadenopatía en 20%.

En la serie de autores griegos la predominancia de linfadenopatía como dato único es documentada en 98% de los casos con TB linfática –hallazgo concordante con el nuestro en los dos casos de TB ganglionar y menos frecuente en TBP–, mientras que fiebre solo se da en el 2% restante con esta forma de TB, pero es documentada en 100% de los casos con TBM y TB miliar, en 88% de los que tienen TB pleural y en 60%

de los que tienen TB ósea.⁽³⁹⁾ Marais et al.⁽¹⁶⁾ identifican la tos como el signo más frecuente (44.4%), seguido de pérdida de peso (27.8%) especialmente en casos de TBP; identifican también tos y pérdida de peso en 22.2%, fiebre y anorexia en 22.2%, tos, anorexia y pérdida de peso en 16.7%, datos que han sido incluso considerados factores de riesgo relacionados predominantemente con TBP. Otros datos son diaforesis nocturna y fatiga encontrados en 16.7% y dificultad respiratoria en 5.6%. No encuentran cuadro clínico manifiesto en 50%. En la serie de Pang et al.⁽⁴⁾ hasta 11% de los casos no tiene datos de compromiso pulmonar en la radiografía de tórax, mientras que en la de Nantongo et al.⁽¹⁷⁾ casi 19% se presenta como cuadro clínico de neumonía.

Respecto a la TBA, distensión, dolor y visceromegalia fueron los datos predominantes en nuestra serie. En la niños indios⁽³⁵⁾ el cuadro clínico se caracteriza por dolor abdominal identificado en 90.4%, distensión se documenta en 83.5%, fiebre en 73%, masa abdominal en 21%, ascitis en 15% y abdomen agudo en 7.8%. Por órgano afectado el abdomen congelado es la forma documentada en 22.6% seguida de la afectación ganglionar (20.9%), la afectación mixta (20%) y la intestinal (18.3%). En los casos de Boukthir et al.⁽³³⁾ ocho casos (80%) tienen TB peritoneal y dos TB intestinal, mientras que cuatro (40%) tiene además TB extraabdominal. Los hallazgos clínicos son dolor o distensión abdominal (60%) y masa abdominal (50%), mientras que por radiología contrastada se identifica estenosis intestinal o ulceraciones ileales en 10%.

Dada la muy baja frecuencia de TBC –en la presente serie se identificó un solo caso del género femenino– su presentación clínica no ha sido del todo dilucidada. Nuestro único caso se caracterizó por tener fiebre, tos, hiporexia, hepato-esplenomegalia e insuficiencia respiratoria. En el reporte de un caso de autores sudafricanos la presencia de insuficiencia respiratoria progresiva durante la primera semana de vida es uno de los signos más relevantes; hepatomegalia es otro dato descrito, mientras que por radiografía de tórax la presencia de infiltrados sugiere neumonía congénita. Por laboratorio leucocitosis progresiva y trombocitopenia severa (< 50 mil/mm³) son documentadas al igual que hiperbilirrubinemia y aminotransaminasemia, aunque no observados en nuestro caso. Otros autores refieren que el cuadro clínico se manifiesta después de la tercera semana de vida y es la insuficiencia respiratoria un dato clínico

presente en 77% de los casos, mientras que la espleno-hepatomegalia se puede documentar hasta en el 60% ^(16,18,19). Cantwell et al. ⁽²⁴⁾ citando los datos de otros, refieren que hepatomegalia se documenta en 76%, insuficiencia respiratoria en 72%, fiebre en 48%, linfadenopatía en 38%, distensión abdominal en 24%.

Aun con la frecuencia de su presentación, la TB sigue teniendo determinado grado de dificultad **para su diagnóstico**, precisamente por lo heterogéneo de su ubicación anatómica, por lo cual debe recurrirse a una serie de estudios de laboratorio y de gabinete, complementarios todos (ante la sospecha del cuadro clínico), pero con diferente grado de eficiencia (sensibilidad o especificidad). En la presente serie se utilizaron estudios radiográficos (tele de tórax) que en más del 50% de los casos identificó infiltrados alveolares anormales y menos frecuentemente cavernas o lesión miliar, mientras que baciloscopías en jugo gástrico, esputo u orina fueron, en orden decreciente, las más frecuentes pero no fueron hechas en más del 20% de los pacientes, al igual que la PCR, siendo el PPD el más frecuentemente realizado. Relevante es señalar que sus distribuciones no fueron estadísticamente significativas cuando se compararon en función del tipo específico de órgano o aparato afectado por la TB.

Que la diversidad de estudios sea parte del proceso diagnóstico de TP no parece ser privativo de ninguna área geográfica ^(2,4,5) y parece depender de cuál o cuáles identifiquen primero o hagan sospechar fuertemente la presencia de la infección tuberculosa, que en parte depende también de presentación y de su estadio clínico. Autores refieren que el PPD solo resulta > 15 ml en 35% de sus casos, mientras que 65% tiene induración entre 0 a 5 ml. En nuestra serie la prueba resultó positiva solo en 44% de los pacientes con TBP. Baciloscopía en jugo gástrico resulta positivo en solo 28.6% de sus casos –en nuestra serie lo fue en 16.7% de los casos de TBP–, mientras que en orina el bacilo es identificado en solo un paciente (positivo en un caso de TBP y en otro de TB ganglionar). Recurren a biopsias 71.4% de sus casos, la mayoría de ganglio linfático y de tejido óseo, mientras que PCR es realizada en 57% identificando *M. tuberculosis* en cinco (62%).

En México, el estudio de laboratorio más utilizado es la baciloscopía que incluso suele ser el instrumento de seguimiento para el paciente con tratamiento, mientras que el

cultivo bacteriológico suele realizarse para el control de los casos fármacoresistentes⁽²⁾. En nuestra serie el este estudio resultó positivo en 16% de los casos, particularmente de TBP, de TBM y de TB ósea. Pang et al.⁽⁴⁾ refieren que el cultivo puede ser positivo en 30% de los casos, prueba que hasta el 44%, mientras que el PPD resulta positivo en el 83%. Son las manifestaciones clínicas la tercera forma de diagnosticarla, las cuales estos autores las reportan en el 66% de sus casos, entre las que la tos se documenta en 54%, fiebre en 56%, diaforesis nocturna en 43%, pérdida de peso en 38% y linfadenopatía en 20%. En la serie de Winston et al.⁽⁵⁾ el 35% de los casos son diagnosticados por cultivo, el 10% mediante prueba de PCR – positiva en pacientes con TBP y con TBM en nuestra serie– < 1% mediante pruebas de tinción y 42% mediante cuadro clínico.

Factores de riesgo asociados a la TB. Dado el tamaño muestral acumulado, en especial de las formas extrapulmonares de TB poco frecuentes, creemos que no es confiable asociar (o no asociar) determinado factor con el riesgo de padecer TB. Si bien ninguna de las variables demográficas y clínicas resultaron significativamente diferentes entre pacientes con TBP, TBEP o con aquellos que tuvieron ambos tipos la vez, algunas tendencias en su distribución si pueden ser inferidas a partir del evento más frecuente que fue la TBP. En éstos pacientes **identificar contacto previo** con algún familiar con historia de TB fue uno de los factores analizados y si bien su frecuencia no fue significativamente diferente respecto al grupo con TBEP o de ambos tipos, se documentó que más de la mitad de la muestra era Combe positivo. Ya diversos autores^(8,9) han señalado que la exposición reciente a un adulto con TB suele ser la vía primaria de transmisión en niños, aunque la frecuencia del contacto puede no ser tal alta, pues Winston et al.⁽⁵⁾ reportan que hasta 12% tiene también el antecedente de contacto con un adulto con TB.

Autores iraníes documentan antecedente de contacto solo en 6% de su muestra,⁽³⁷⁾ mientras que en la serie de 102 pacientes de autores griegos⁽³⁹⁾ el 47% tiene antecedente familiar de TB. En la serie de Marais et al.⁽¹⁶⁾ el contacto con un adulto se documenta en 27.8%, por lo que resulta un factor que incrementa más de cinco veces el riesgo que el paciente tenga TBP, hallazgo igualmente documentado por otros autores^(19,20) que señalan que la exposición reciente a un adulto con TB suele ser la

vía primaria de transmisión en niños. Nantongo et al. ⁽¹⁷⁾ refieren que la exposición a otro paciente con TBP es un factor que incrementa el riesgo 3 veces. En niños indios con TBA ⁽³⁵⁾ 44% tiene familiares con historia de TB y el 47.8% tiene antecedente de vacunación, mientras que hasta 89.6% tiene algún grado de desnutrición. De ahí que la búsqueda intencional de contactos positivos sea parte de las estrategias preventivas contra cualquier forma de TB.

Relevante es señalar que todos los pacientes habían recibido vacunación **con BCG**. Si bien la vacuna reduce la probabilidad de contraer la infección (0 a 80%), determinada proporción de casos la adquirirá a pesar de tenerla y una explicación a ello, es la elevada frecuencia de exposición a Micobacterias medioambientales, especialmente en países económicamente poco o medianamente desarrollados como México en los que la TB es endémica. Pacientes PPD positivos y los adultos suelen ser de los grupos de pacientes poco protegidos con la vacuna, lo que indica que el contacto prolongado con *M. tuberculosis* es un factor adverso al reducir la sensibilidad inmunológica a la misma que reduce la respuesta protectora –“inmuniza” al huésped contra el efecto protector de la vacuna, evitando su replicación, se señala ^(39A)– no así los niños menores de 5 años en los que es altamente efectiva –respuesta por cierto, no observada en nuestra serie– precisamente por su nula exposición a todo tipo de Micobacteria patógena o no. Explicaciones a tales respuestas son dadas por las hipótesis del enmascaramiento versus la del bloqueo. ^(39B)

Por **la edad y el género**, la edad grupal más afectada y el género más afectado tuvieron un comportamiento epidemiológico parecido al total de la muestra al encontrar predominancia de la TBP en el grupo de 10 a 15 años y en el género masculino. Esta observación sería complementaria con las citadas por Orozco-Andrade et al. ⁽³⁶⁾ al señalar la preocupación existente respecto del incremento de la TBP en < 5 años de edad. En la serie de Marais et al. ⁽¹⁶⁾ TBP es identificada en igual proporción de niños y niñas, aunque por grupos de edad prevalece en el grupo de 2 a 4 años (61%), seguido de los grupos menores de 2 años y de cinco a nueve años (16.7% para cada uno), siendo la prevalencia de 5.5% en niños de 10 a 14 años. Nantongo et al. ⁽¹⁷⁾ identifican la edad menor de dos años como el factor que incrementa 2.4 veces el riesgo de contraer TBP.

Por las formas extra pulmonares, más frecuentes fueron en el grupo de 5 a 9 años, mientras que ambas formas de presentación predominaron en el grupo < 1 año de edad, pero con tendencia del género femenino a ser el más afectado en el grupo que tenía ambas formas de TB, observación que concuerda con las observaciones de un grupo español al referir que los niños < 4 años son los que muestran mayor propensión a tener progresión de la infección (40% vs 10% de los adultos).⁽⁴⁰⁾ Autores iraníes⁽³⁷⁾ reportan que la edad promedio de sus pacientes es de 8.7 años y la afectación por géneros es de ocho niñas y seis niños. En la serie de de autores griegos ⁽³⁹⁾ TBEP afecta casi a dos niños por cada niña y la edad promedio es de 4,5 años (de 0.5 a 14 años).

Por la TBM autores turcos ⁽²²⁾ refieren que 52% es del género masculino, la edad media de diagnóstico es de 4.1 años (de 3 a 15 años), 44% tiene entre doce y 24 meses de edad y que 77% es menor de cinco años, características demográficas con las que la muestra de Güneş et al. ⁽²³⁾ concuerda al referir que 65.4% de sus casos es del género masculino y la edad promedio de presentación es de 53 meses. En la serie de 115 niños indios con TBA ⁽³⁵⁾ conjuntados durante seis años, la edad promedio es de 6.4 años (1.3 a 12 años); el grupo más afectado es el de 6 a 9 años; afecta más a niños que a niñas (1.0: 0.8). Respecto a la TBA Boukthir et al.⁽³³⁾ refieren que de diez casos documentados 60% es del género femenino y la edad promedio es de 11 años, en tanto que en la de Tinsa et al. ⁽³⁴⁾ 76.9% es del género masculino con edad media de 9.8 años.

. Otra variable analizada fue **la estación del año**, aspecto de la epidemiología de la TB previamente analizada con resultados divergentes. ⁽⁴¹⁻⁴³⁾ En la presente investigación se documentó que en la primavera se dio > 50% de los casos, en tanto que por la de tipo extrapulmonar la mitad de los casos se documentó durante el invierno, distribuciones que por cierto no fueron estadísticamente diferentes, efecto no encontrado debido al tamaño muestral. Al respecto una revisión mundial llevado a cabo por Fares ⁽⁴²⁾ que analiza la estacionalidad de la TB en general, determina que en la mayoría de los países incluidos y que reportan sus casuísticas entre 1971 y 2008, la tendencia es a ser diagnosticada en la primavera y el verano en la mayoría de aquellos, aunque en uno

africano es el invierno en el que mayor incidencia tienen las admisiones hospitalarias. No observan influencia de las estaciones sobre las formas de la TB.

Aunque paradójico, explicaciones a esas tendencias son, primero, que la adquisición de la infección parece darse durante el otoño-invierno ^(41,43), tiempo durante el cual las actividades intradomiciliarias en un clima de hacinamiento de los potenciales casos, son mayores. Así mismo, la alimentación también se modifica al igual que la función inmunológica, de las vías respiratorias e incluso la actividad de *M. tuberculosis*. ⁽⁴³⁻⁴⁵⁾ Sobre este punto Schaff et al. ⁽⁴³⁾ sugieren que el incremento de las notificaciones de TB en niños durante la primavera es el resultado de la adquisición de la infección durante el otoño y el invierno, hallazgo igualmente documentado por Thorpe et al. ⁽⁴¹⁾ quienes señalan el incremento de los diagnósticos durante los meses de abril y mayo, al menos en las regiones norteñas de la India, tendencia no observada en las regiones del sur de aquel país.

Mención especial justifica **la procedencia** del paciente, punto relevante de la investigación que la hace muy particular al identificar de manera particular los municipios más afectados del estado de Tabasco, siendo el de Centro el que tuvo > 25% de los casos seguido de los casos procedentes de poblaciones del estado de Chiapas colindantes con Tabasco, motivo por el que se decidió incluirlos aportando el 16% de los casos. Estas observaciones pueden considerarse relevantes si tomamos en cuenta que las estadísticas de la SS no incluyen al estado de Tabasco entre los más afectados –estado que en 2014 ocupa el décimo-tercer lugar en prevalencia de TB infantil con 59 casos (3% del total nacional) ^(36B)–pero sí al de Chiapas (6.8/100 mil < 18 años ^(2,36) –tercer lugar a nivel nacional con 142 casos (7.3% del total nacional ^(36B)– lo cual indicaría que el proceso de prevención y detección estatal está siendo eficiente y aun así debe ponerse mayor énfasis en los municipios con alta prevalencia e incluso analizar por qué otros como Cárdenas, Emiliano Zapata, Macuspana y Nacajuca tienen las menores frecuencias (no más de un caso cada uno). La densidad poblacional de cada uno de esos municipios, en especial la de Centro, puede ser una explicación epidemiológica a tales tendencias.

Desenlace y factores de riesgo. Hasta ahora la TB suele tener determinada tasa de mortalidad, en especial en las formas extrapulmonares y han sido relacionadas con

determinados factores de riesgo. En la presente serie poco más del 16% de los casos falleció frecuencia que supera el 2.8% nacional e incluso la reportada para el estado de Tabasco durante 2013 (uno caso, 1.4% del total nacional).^(36B) No encontramos diferencias significativas en función del tipo de TB, pero fue la edad grupal la variable que resultó estadísticamente significativa dado que 60% de los decesos se dieron en < 1 año, mientras que la presencia de desnutrición, aun cuando su distribución entre supervivientes y fallecidos no fue estadísticamente significativa, su RM si lo fue al determinar 1.3 veces mayor probabilidad de que eso sucediera, dado que los cinco pacientes fallecidos tenían algún grado de desnutrición. En informes oficiales mexicanos se refiere que intrahospitalariamente, un deceso de 672 ocurridos durante 2009 (0.1%) se da en < 1 año, cinco (0.7%) ocurren en el grupo de 1 a 4 y cuatro en el grupo de 5 a 14 años (0.6%)⁽²⁾. Actualizados en 2013, la frecuencia de deceso es mayor en niñas < 1 año y de 1 a 4 años, mientras que ocurre más frecuentemente en niños de 10 a 14 años.^(36B)

La frecuencia varía en función del tipo de TB. En México TBP explica 55% de todos los decesos, TBM el 10% y otras formas el 35%.^(36B) En la serie de Drobac et al.⁽⁷⁾ la TBP es causa directa de deceso en 7.4% de la muestra, frecuencia que se incrementa a 17% cuando existe TBEP como en los casos de TBM en la cual esta forma de desenlace es elevada. En la serie de autores turcos⁽²²⁾ es de 23% y la mayor parte (65%) suele sucumbir en los primeros tres días de evolución hospitalaria. Por grupos de edad 63% son pacientes < 5 años, 31% es de 6 a 10 años y 6% > 10 años de edad. Drobac et al.⁽⁷⁾ reportan mortalidad del 28%, mientras que Güneş et al.⁽¹⁵⁾ la documentan en 13%.

Respecto a la asociada a TBA en la serie de Boukthir et al.⁽³³⁾ ningún paciente fallece, mientras que por TBC –nuestro único caso sobrevivió– puede darse en 10 a 50% de los casos^(16,18,19). Hageman et al.⁽³¹⁾ refieren que el momento de la identificación es crucial para la supervivencia al señalar que cuando el diagnóstico se hace durante las primeras cuatro semanas de vida la supervivencia es hasta de 77% que se reduce hasta 44% cuando se diagnostica después del primer mes de vida.

Cantwell et al.⁽²⁴⁾ describe la de 22 casos en los cuales 38% fallece, frecuencia que se reduce a 22% en el grupo de pacientes que recibe quimioterapia. Respecto de la

TBC variable puede ser su mortalidad al documentarse entre 10 y 50% de los casos (16,18,19).

XI. CONCLUSIÓN

1. La presente serie de casos con TB nos indican que el proceso infeccioso sigue vigente no solo en el ámbito hospitalario, sino también en la consulta externa pediátrica.
2. El conocimiento de su epidemiología debe alertar e inducir al médico pediatra de que el niño o niña al que evalúa puede ser un caso cuando la historia clínica así lo determina.
3. Niños y niñas son afectados por igual, aunque diferencias pueden ser documentadas en función de los grupos de edad, especialmente en el de 10 a 15 años.
4. La procedencia de niños y niñas con determinados datos clínicos de municipios del estado de Tabasco como el de Centro y Huimanguillo y de la zona norte del estado de Chiapas deben alertar al pediatra de que pueden tratarse de casos de TB.
5. El cuadro clínico ha sido diverso, aunque fiebre fue el dato clínico más frecuente seguidos de tos y de los datos neurológicos, acorde con las formas de presentación más frecuentes.
6. El uso de procedimientos diagnósticos como la baciloscopía siguen siendo la piedra angular del sustento diagnóstico, sea por su sensibilidad para identificar el BAAR, por su bajo costo y por ende, por su disponibilidad.
7. Haber recibido la vacuna BCG no protegió al grupo de contraer la infección.
8. El uso de PPD, como método de diagnóstico, fue el más utilizado en esta serie de casos.
9. Ante la dificultad diagnóstica que los anteriores procedimientos diagnósticos pueden tener, recurrir de manera relativamente rutinaria a la prueba de PCR debe ser posible, con el fin de llegar al diagnóstico certero.

- 10.** La mortalidad asociada a TB fue alta y aun cuando se dio más en niños que en niñas, las diferencias no fueron estadísticamente significativas, pero si lo fue la edad dado que predominó en el grupo < 1 año.
- 11.** Aun cuando la desnutrición fue un factor que no resultó estadísticamente significativo entre supervivientes y fallecidos, demostró ser un factor de riesgo que incrementó la probabilidad de deceso 1.3 veces más.
- 12.** Factores como el antecedente de infección por el VIH, asma, cardiopatía o Combe positivo no fueron significativamente diferentes entre supervivientes y fallecidos.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- 1.- WHO Report 2011: Global Tuberculosis Control. In. Geneva: World Health Organization; 2011.
- 2.- Secretaría de Salud. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE). Perfil epidemiológico de la tuberculosis en México [Internet]. México, DF: 2012 [2016, abril 20][156 páginas]. Disponible en: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/publicaciones/2012/Monografias_5_Tuberculosis_Mex_junio12.pdf
- 3.- Lobato MN, Mohle-Boetani JC, Royce SE. Missed opportunities for preventing tuberculosis among children younger than five years of age. Pediatrics [Internet] 2000 [revisado 2016, abril 20];106 (6):[seis páginas]. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/106/6/e75.long>
- 4.- Pang J, Teeter LD, Katz DJ, Davidow AL, Miranda W, Wall K, et al. Epidemiology of tuberculosis in young children in the United States. Pediatrics 2014;133:e494-e504.
- 5.- Winston CA, Menzies HJ. Pediatric and adolescent tuberculosis in the United States, 2008-2010. Pediatrics. [Internet] 2012 [revisado 2016, abril 10]; 130(6): [10 páginas] Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/130/6/e1425
- 6.- Center for Disease Control and Prevention. Slide Sets— Epidemiology of pediatric tuberculosis in the United States, 1993-2014.[Internet]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/tb/publications/slidesets/pediatricTb/default.htm>
- 7.- Drobac PC, Shin SS, Huamani P, Atwood S, Furin J, Franke MF, et al. Risk factors for in-hospital mortality among children with tuberculosis: The 25-year experience in Peru. Pediatrics 2012; 130: 373-9.
- 8.- Hance AH, Grandchamp B, Lévy-Frèbault V, Lecossier D; Rauzier J, Bocart D, et al. Detection and identification of mycobacterial DNA. Molec Microbiol 1988; 3: 843-49.
- 9.- Cheng VCC, Yam WC, Hung IFN, Woo PCY, Lau SKP, Tang BSF, et al. Clinical evaluation of the polymerase chain reaction for the rapid diagnosis of tuberculosis. J Clin Pathol 2004; 57: 281-85.
- 10.- Mishra A, Singhal A, Chauhan DS, Katoch VM, Srivastava K, Thakral SS, et al. Direct detection and identification of Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium bovis in bovine samples by a novel nested PCR assay: correlation with conventional techniques. J Clin Microbiol 2005; 43:5670-8
- 11.- Smith KC, Starke JR, Eisenach K, Ong LT, Denby M. Detection of Mycobacterium tuberculosis in clinical specimens from children using a polymerase chain reaction. Pediatrics. 1996; 97:155-60.

- 12.- Wang XF, Wu YH, Kaihui Zhang K, Guan C, Gao X, Wang M. Value of real-time polymerase chain reaction in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of pediatric pulmonary tuberculosis. *Braz J Infect Dis* 2013; 17:718-19.
- 13.- Horsburgh CR Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2004; 350: 2060-7.
- 14.- Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention clinical practice guidelines: Diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clin Infect Dis* 2017;64:e1-e33
- 15.- Secretaría de Salud. NORMA Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-2013, Para la prevención y control de la tuberculosis. [Internet] 2013 [revisada 2017, julio 10];[14 páginas]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5321934&fecha=13/11/2013).
- 16.- Marais BJ, Obihara CC, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Lombard C, et al. The prevalence of symptoms associated with pulmonary tuberculosis in randomly selected children from a high burden community. *Arch Dis Child* 2005;90: 1166-70.
- 17.- Nantongo JM, Wobudeya E, Mupere E, Joloba M, Ssengooba W, Kitembo HN, et al. High incidence of pulmonary tuberculosis in children admitted with severe pneumonia in Uganda. *BMC Pediatrics* [serie en internet] 2013[revisada 2016, abril 10]; 13:16 [8 páginas]. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2431/13/16>
- 18.- Iriso R, Mudido PM, Karamagi C, Whalen C: The diagnosis of childhood tuberculosis in an HIV-endemic setting and the use of induced sputum. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9:716-26.
- 19.- Khan EA, Starke JR. Diagnosis of tuberculosis in children: increased need for better methods. *Emerg Infect Dis* 1995; 1: 115-23.
- 20.- Smith KC. Tuberculosis in children. *Curr Probl Pediatr* 2001;31:1-30.
- 21.- Garg RK. Tuberculosis of the central nervous system. *Postgrad Med* 1999;75:133-40.
- 22.- Yaramış A, Gurkan F, Eevli M, Söker M, Haspolat K, Kirbaş G, et al. Central nervous system tuberculosis in children: a review of 214 cases. *Pediatrics* [serie en internet]1998 [revisado, 2016, abril 10], Nov;102 (5):[cinco páginas]. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/102/5/e49.long>
- 23.- Güneş A, Uluca Ü, Aktar F, Konca Ç, Şen V, Ece A, et al. Clinical, radiological and laboratory findings in 185 children with tuberculous meningitis at a single centre and

relationship with the stage of the disease. *Ital J Pediatr* [Internet] 2015 [revisado 2015, abril 10]; Oct 15;41:75 [seis páginas]. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4606503/>

24.- Cantwell MF, Sehab ZM, Costello AM, Sands L, Green WF, Ewing EP et al. Congenital tuberculosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1051-4.

25.- Diar H, Velaphi S. Congenital tuberculosis as a proxy to maternal tuberculosis: a case report. *J Perinatol* 2009;29: 709-11.

26.- Adhikari M, Pillay T, Pillay DG. Tuberculosis in the newborn: an emerging disease. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1108 -12.

27.- Cantwell MF, Shehab ZM, Costello AM, Sands L, Green WF, Ewing EP, Jr, et al. Congenital tuberculosis. *N Engl J Med* 1994; 330:1051-1054.

28.- Lee LH, LeVeae CM, Graman PS. Congenital tuberculosis in a neonatal intensive care unit: case report, epidemiological investigation, and management of exposures. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 474-7.

29.- Hassan G, Qureshi W, Kadri SM. Congenital tuberculosis: mini review. *JK Sci* 2006; 8: 193-4.

30.- Adhikari M, Pillay T, Pillay DG. Tuberculosis in the newborn: an emerging disease. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 1108-12.

31.- Hageman J, Shulman S, Schreiber M, Luck S, Yogev R. Congenital tuberculosis: critical reappraisal of clinical findings and diagnostic procedures. *Pediatrics* 1980; 66: 980-4.

32.- Veeragandham RS, Lynch FP, Canty TG, Collins DL, Danker WM. Abdominal tuberculosis in children: review of 26 cases. *J Pediatr Surg* 1996; 31:170-5.

33.- Boukthir S, Mrad SM, Becher SB, Khaldi F, Barsaoui S. Abdominal tuberculosis in children. Report of 10 cases. *Acta Gastroenterol Belg* 2004;67:245-9.

34.- Tinsa F, Essaddam L, Fitouri Z, Brini I, Douira W, Ben Becher S, et al. Abdominal tuberculosis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50:634-8.

35.- Basu S, Ganguly S, Chandra P K, Basu S. Clinical profile and outcome of abdominal tuberculosis in Indian children. *Singapore Med J* 2007; 48:900-5.

36.- Orozco-Andrade I, Nesbitt-Falomir C, González-Ortiz S. Tuberculosis en pediatría: Epidemiología. *Rev Enfer Infecc Pediatr* 2009; 22-23: 83-90.

36A.- Secretaría de Salud. Epidemiología de la tuberculosis en México. 2013. Diapositivas. Disponibles en:

<https://www.gob.mx/salud/documentos/epidemiologia-de-la-tuberculosis-infantil-en-mexico-2013>

36B.- Secretaría de Salud. Epidemiología de la tuberculosis infantil. México, 2014. Diapos. Disponibles en:

<http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/descargas/pdf/1EpidemiologiaTbInfantil.pdf>.

37.- Baghaie N, Khalilzade S, Boloursaz MR, Khodayari AA, Velayati AA. Extra pulmonary tuberculosis in children: two years study. Acta Med Iran 2010; 48:239-43.

38.- McIntosh DE. Extra pulmonary tuberculosis in children. Med J Aust 1993; 158:735-8.

39.- Maltezou H, Spyridis P, Kafetzis D. Extra-pulmonary tuberculosis in children. Arch Dis Child 2000; 83: 342-6.

39A.- Brandt L, Feino-Cunha J, Olsen AW, Chilima B, Hirsch P, Appelberg R, et al. Failure of the *Mycobacterium bovis* BCG vaccine: Some species of environmental Mycobacteria block multiplication of BCG and induction of protective immunity to tuberculosis. Infect Immun 2002; 70:672-78.

39B.- Di Palma E. Tuberculosis and de BCG vaccine. Not quite good enough [internet] 2007 [revisado 2017, julio 10]: 3 páginas. Disponible en:

<http://www.scq.ubc.ca/tuberculosis-and-the-bcg-vaccine-not-quite-good-enough/>

40.- Grupo de trabajo de tuberculosis de la Sociedad Española de infectología pediátrica. Documento de consenso sobre el tratamiento de la tuberculosis pulmonar en niños. An Pediatr (Barc) 2007; 66:597-602.

41.- Thorpe LE, Frieden SH, Laserson KF, Wells C, Khatri GR. Seasonality of tuberculosis in India: is it real and what does it tell us? The Lancet 2004; 364: 1613-4

42.- Fares A. Seasonality of tuberculosis. J Glob Infec Dis 2011; 3: 46-55.

43.- Schaaf HS, Nel ED, Beyers N, Gie RP, Scott F, Donald PR. A decade of experience with *Mycobacterium tuberculosis* culture from children: a seasonal influence on incidence of childhood tuberculosis. Tuber Lung Dis 1996; 77:43-6.

44.- Maes M, Stevens W, Scharpe S, Bosmans E, De Meyer F, Dhondt P, et al. Seasonal variation in peripheral blood leukocyte subsets and in serum interleukin-6, and soluble interleukin-2 and -6 receptor concentrations in normal volunteers. Experientia. 1994;50: 821-9.

45.- Mourtzoukou EG, Falagas ME. Exposure to cold and respiratory tract infections. Int J Tuberc Lung Dis 2007; 11: 938-43.

XIII. ORGANIZACIÓN

RECURSOS HUMANOS

Responsable del estudio:

1.- MC Valeria Celina Durán Ravell

Residente de Tercer Año de Pediatría

Correo electrónico: vale.duran89@gmail.com

Directores de la tesis:

2.- Infectólogo Pediatra Gonzalo Antonio Neme Díaz

Adscrito al servicio de Infectología Pediátrica, del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”

Correo electrónico: gonzaloneme@hotmail.com

3.-Infectólogo Pediatra Antonio Osuna Huerta

Jefe del servicio de Infectología Pediátrica, del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”

Correo electrónico: doc-osunah@hotmail.com

4.- Dr. Manuel Eduardo Borbolla Sala

Adscrito al Departamento de Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”

Correo electrónico: mborbolla@hotmail.com

RECURSOS MATERIALES

- a) Físicos
 - I. Encuesta
 - II. Base de datos
 - III. Computadora
 - IV. Internet
- b) Financieros
 - Los propios del hospital

XIV. EXTENSIÓN

Se autoriza a la Biblioteca de la UNAM la publicación parcial o total del presente trabajo recepcional de tesis, ya sea por medios escritos o electrónicos.

XV. CRONOGRAMA

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES EPIDEMIOLOGIA DE LA TUBERCULOSIS EN MENORES DE 15 AÑOS DEL HRAEN RNP 2017												
ACTIVIDADES	7/10/16	7/11/16	7/12/16	7/1/17	7/2/17	7/3/17	7/4/17	7/5/17	7/6/17	7/7/17	7/8/17	7/9/17
DISEÑO DEL PROTOCOLO												
ACEPTACION DEL PROTOCOLO												
CAPTACION DE DATOS												
ANALISIS DE DATOS												
DISCUSION												
CONCLUSIONES												
PROYECTO DE TESIS												
ACEPTACION DE TESIS												
EDICION DE TESIS												
ELABORACION DE ARTICULO												
ENVIO A CONSEJO EDITORIAL DE REVISTA												