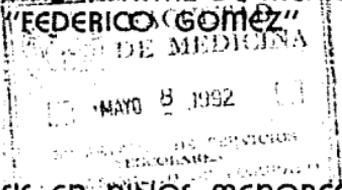


11237
125
2oj



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO



TUBERCULOSIS EN NIÑOS MENORES DE UN AÑO DE EDAD.

EXPERIENCIA DE 5 AÑOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"



TESIS CON VALIA DE ORIGEN

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A :
DR. REYNALDO ANTONIO MONTAS ULLOA

DIRECTOR DE TESIS: DR. JORGE TANAKA KIDO

México, D. F.

1992





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 está 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.

INDICE

	PAGINA
INTRODUCCION.....	1
ANTECEDENTES.....	2
ETIOLOGIA.....	4
PATOLOGIA.....	7
EPIDEMIOLOGIA EN MEXICO.....	10
DIAGNOSTICO.....	13
PRUEBA DE TUBERCULINA.....	17
TRATAMIENTO.....	20
CORTICOESTEROIDES.....	24
QUIMIOPROFILAXIS.....	26
TUBERCULOSIS PERINATAL.....	28
GENERALIDADES DE LAS DROGAS ANTIFIMICAS.....	31
MATERIAL Y METODO.....	35
RESULTADOS.....	36
DISCUSION.....	40
CONCLUSIONES.....	43
BIBLIOGRAFIA.....	57

INTRODUCCION

La tuberculosis sigue siendo una causa de morbilidad, mortalidad y gastos de cuidados sanitarios sobre todo en los países del tercer mundo. Se calcula que mil millones de personas en todo el mundo están infectadas por el bacilo tuberculoso y que anualmente mueren uno o tres millones por esta enfermedad,

La tuberculosis persiste a pesar de que la ciencia médica moderna ha desarrollado los medios para eliminar prácticamente la enfermedad. Esta no solo es curable; también puede prevenirse si se establecen principios de sanidad pública y se siguen fielmente. Una de las mayores dificultades para un buen control de la tuberculosis es la actitud adoptada por el público en general, y por los trabajadores de la salud en particular.

En la actualidad se están realizando grandes esfuerzos dirigidos a grupos de alto riesgo, y uno de ellos es el pediátrico. Los niños con infección tuberculosa primaria son el reservorio del cual saldrán los casos futuros. En consecuencia, se han vuelto a valorar algunas medidas de salud pública tomadas durante los dos últimos decenios.

Han sido pocos los estudios clínicos y de laboratorios acerca de la tuberculosis infantil efectuados durante los últimos años. La imprecisión en el diagnóstico de la tuberculosis pediátrica, y la necesidad de una vigilancia prolongada, hacen que tales estudios sean difíciles. En consecuencia casi todas las recomendaciones para el tratamiento de la tuberculosis infantil son adoptadas de la literatura referente al adulto.

En este estudio revisaremos la presentación de la tuberculosis en niños menores de un año de edad tomando en cuenta los antecedentes clínicos, epidemiológicos, estado nutricional, vacunación o inmunizaciones, tratamiento y evolución clínica, así como tipo más frecuente de la infección en este grupo etario en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez", período 1985-1990.

ANTECEDENTES:

Se define la tuberculosis como una enfermedad infecciosa de los seres humanos, de larga evolución, ocasionada por el *M. tuberculosis*, caracterizada por la presencia de necrosis en la mayoría de los casos(1). El reservorio mas importante es el hombre y la enfermedad se transmite de persona a persona, sobre todo a través de núcleos de gotitas formados cuando el material infeccioso es expulsado al aire al toser o por otros mecanismos. La puerta de entrada de la infección es normalmente, la porción-baja del aparato respiratorio y, por lo tanto, el principal sitio de la infección inicial es el pulmón. Con el desarrollo de la enfermedad pulmonar, y en particular, con la formación de cavidades, se eliminan grandes cantidades de bacilos tuberculosos virulentos. Así pues, la transmisión de la enfermedad se hace de un portador vivo de tuberculosis hacia personas susceptibles a través de los núcleos de gotitas.

También es posible la transmisión indirecta, que ocurre a través de objetos contaminados(Fomites) manipulados por ambos tipos de personas: Enfermos y susceptibles, aunque este mecanismo de transmisión es relativamente raro.

Así mismo, la infección por bacilos tuberculosos también se realiza a través de la piel. Este fenómeno se designa tuberculosis por inoculación y solo ocurre raras veces bajo condiciones naturales, aunque se presenta con cierta frecuencia entre los patólogos, los estudiantes de medicina y el personal de laboratorio, quienes manipulan material infectado(1).

La tuberculosis también se contrae por vía digestiva; este tipo de transmisión es la forma más frecuente de la infección por *M. bovis*. La leche de vaca infectada contiene frecuentemente, grandes cantidades de estos microorganismos.

Desde el punto de vista epidemiológico, la tuberculosis es un padecimiento muy relacionado con el estado socioeconómico de la población general en todo el mundo. Es sabido que en países

desarrollados las tasas de morbilidad y mortalidad son mucho menores que las reportadas en los países en vías de desarrollo.

En estos últimos los factores económicos influyen en los servicios médicos, lo que dará como resultado la detección tardía - de los casos, un mal control de los detectados y escasa posibilidad para dar tratamiento (2).

ETIOLOGIA:

La bacteria causante de las lesiones en la mayoría de los casos es *Mycobacterium tuberculosis*; también se conoce esta bacteria con los nombres de bacilo de Koch o *mycobacterium Hominis*. - Esta bacteria es un bacilo de entre 2 y 4 micras de largo y 0.3 micras de ancho. Tiene la propiedad de teñirse con fucsina básica y es resistente a la decoloración con alcohol ácido. Esta característica se debe a los componentes lipídicos de su pared celular. La *mycobacteria* es un aerobio estricto y crece mejor con presiones de oxígeno cerca de 140 mm de Hg. Los órganos más afectados son aquellos con tensiones de oxígeno relativamente altas como los vértices pulmonares, los riñones y las metástasis(2).

En condiciones óptimas, el bacilo se multiplica solo una vez cada 20 minutos. Cuando el bacilo crece en el laboratorio, lo hace muy lentamente, aún después de haberse habituado a los medios de crecimiento. Habitualmente se utiliza un medio sólido para su aislamiento inicial (medio con huevo) y posteriormente se cultiva en agar. Con este último medio necesita estar en una atmósfera de CO₂. El tiempo para que el bacilo se adapte al laboratorio y llegue a una replicación puede variar entre 17 y 18 horas en condiciones óptimas. Las primeras colonias visibles de *M. tuberculosis* se observan a las 2 semanas en medio de agar y a las 3 semanas en medio con huevo. Muy pocas colonias aparecen después de las 6 semanas, tiempo hasta el cual se puede considerar negativo el cultivo(2).

Aunque la replicación de las *mycobacterias* es intracelular, - hay diferentes etapas a lo largo de la enfermedad. Después de -- ser fagocitado por los macrófagos y multiplicarse en ellos, el - bacilo es liberado por la muerte de los macrófagos y la lisis de los tejidos, dando lugar a la necrosis caseosa.

Esta al ser eliminada por su comunicación al bronquio origina

cavidad en la que se permite la multiplicación del bacilo en abundancia (2).

Las múltiples características biológicas del bacilo permiten formular criterios relacionados con la acción de varias drogas o la combinación de las mismas. El bacilo de la tuberculosis puede ser destruido solo durante su replicación en la cual se aprecia una gran cantidad de bacilos que son metabólicamente activos.

Los organismos en cada sitio tienen diferentes rangos de actividades metabólicas y de replicación. Debido a que es un aerobio estricto como ya se comentó anteriormente, necesita altas tensiones de oxígeno para su replicación. Un pH neutro o alcalino también promueve o favorece la actividad metabólica o su crecimiento. Los adultos con reactivación tuberculosa usualmente tienen 3 poblaciones de bacilos tuberculosos (3). Los niños con tuberculosis primaria y los pacientes con tuberculosis extrapulmonar son infectados solo con un pequeño número de bacilos tuberculosos, porque la población cavitaria no está presente (3).

Otras de las características bacteriológicas de importancia que debe ser considerada en el tratamiento de la tuberculosis es la presencia de poblaciones de bacterias o mutantes resistentes a las drogas convencionales, lo cual aparece cuando se instala el manejo con quimioterapia. Sin embargo, una población de bacterias puede ser considerada susceptible a las drogas usadas y una subpoblación considerada resistente a estas.

La mejor determinante biológica de la terapia antituberculosa es el tamaño de la población de bacilos. Para los pacientes con poblaciones grandes de bacilos (adultos con cavidades o infiltrado extensos) que pueden presentar muchas variedades de mutantes resistentes, se pueden usar 2 drogas para el tratamiento. Para pacientes con tuberculina positiva pero no se consideran enfermos, la población de bacterias es muy pequeña (de 10^3 a 10^4 organismos), en ellos los mutantes resistentes son muy raros por lo

que se puede usar monoterapia a base de isoniacida. Los niños-- con tuberculosis pulmonar primaria y pacientes con tuberculosis extrapulmonar tienen una población moderada de bacilos por lo - que la incidencia de resistencias antimicrobianas puede o no es- tar presente. En general, estos pacientes son tratados con do- - ble esquema(3).

Existen algunas diferencias en cuanto a la infección tubercu- losa en niños y en adultos, entre los que podemos citar: caren- cia de lesiones cavitaria en niños, poblaciones bacterianas pe- queñas y por lo tanto menos resistencias secundarias, los niños presentan mayor predisposición a desarrollar enfermedad extra- - pulmonar, mayor tolerancia a altas dosis de medicamentos por kí- lo de peso y menor incidencia de efectos colaterales de los me- dicamentos.

Aproximadamente del 5 al 19% de los adultos que toman pirazi- namida presentan artralgias, mialgias y artritis secundaria al- incremento de ácido úrico en suero. Los niños que toman pirazi- namida a menudo presentan altas concentraciones de ácido úrico- en suero pero clínicamente la toxicidad es rara. Sin embargo, -- los niños con enfermedad diseminada o con meningitis tuberculo- sa tienden a presentar hepatotóxicidad secundaria a los medica- mentos. La desnutrición también parece ser un factor de riesgo para desarrollarla(3).

PATOLOGIA:

La primera alteración que sigue a la instalación del bacilo es la dilatación de capilares, seguida de la migración de leucocitos polimorfonucleares y macrófagos en el área. La lesión puede permanecer pequeña y no ser vista a simple vista. Después de varias semanas disminuye la presencia de polimorfonucleares y parecen los monocitos; estos forman conglomerados y su citoplasma se hace espumoso y claro por la gran cantidad de lípidos que contiene; en este momento estas células reciben el nombre de epitelioideas y el conjunto se llama tubérculo, que es la unidad fundamental de la lesión tuberculosa. Algunas de estas células forman células gigantes multinucleadas tipo Langhans. Finalmente, una zona de linfocitos rodea la lesión limitándola. En el centro de ésta puede haber necrosis, conocida como necrosis caseosa. Este complejo se encuentra frecuentemente en el lóbulo medio en zonas más cercanas a la pleura. En general, esta lesión cura espontáneamente, aunque puede existir diseminación hematológica a partir de ésta lesión. En ciertas ocasiones, el sujeto puede presentar sintomatología y lesiones a partir de este estado.

En estas lesiones secundarias, que ocurre por la diseminación hematológica en los lóbulos superiores, es posible observar pequeños tuberculos con centros caseosos que contienen bacilos viables aunque inactivos. En algunos individuos, por diversas causas, estos bacilos inician su replicación, crecen, el foco caseoso se ablanda, hay desintegración de una porción de la pared bronquial, sitio por el drena el material caseoso de la lesión y se forma una cavidad. La evolución del foco primario de la tuberculosis y la diseminación hematológica ocurre en estadios tardíos de la infección, de acuerdo a esto Walgreen le llama " El tiempo de la tuberculosis "(4).

La implicación de la frecuencia de eventos es muy importante

en este sentido. Es claramente conocido que las mayores complicaciones de la tuberculosis ocurren en niños (esto es, tuberculosis miliar y meningitis tuberculosa (4)).

El complejo primario está usualmente formado por 3 componentes: 1) un foco alveolar primario formado por los bacilos inhalados; 2) la extensión de los bacilos desde el foco primario pulmonar a través de los linfocitos regionales y 3) nódulos linfáticos. El 70% de los focos primarios se encuentran a nivel subpleural (4). En el 70 a 85% de los casos, la infección primaria se encuentra en un solo foco, pero Ghon y Kuedlich encontraron 2 focos en el 15% de los casos, 3 en el 7% de los casos y hasta 4 focos. El foco primario se aprecia en el lóbulo medio de los pulmones (4).

el crecimiento de los nódulos linfáticos a nivel bronquial puede producir compresión de los bronquios adyacentes. Algunas veces, la ruptura de éstos nódulos puede cursar con salida de material caseoso a la luz bronquial.

Esto puede ocasionar obstrucción bronquial y provocar dificultad respiratoria como complicación. La obstrucción completa puede provocar asfixia; por otro lado, la obstrucción parcial puede provocar hiperaireación pulmonar (lobar, segmentaria o completa) (4).

Frecuentemente ocurre que más de la mitad de los niños con tuberculosis primaria, presentan radiográficamente lesiones segmentarias, estas lesiones generalmente suelen aparecer de 3 a 6 meses después de la infección.

Otras raras complicaciones de la tuberculosis a nivel mediastinal incluyen compresión de esófago, vena subclavia, aorta, compresión del nervio laríngeo recurrente o del frénico.

La calcificación del complejo primario se debe a la caseificación, lo cual se inicia en los niños alrededor de los 6 meses de edad y a los 2 ó 3 años en niños mayores.

La diseminación hematológica probablemente ocurre de 2 a 6 meses posterior a la infección inicial en los casos de tuberculosis primaria (4).

La tuberculosis primaria asintomática es la forma más frecuente de presentación en niños.

La infección generalmente es descubierta por los exámenes -- que se usan rutinariamente. El niño generalmente está asintomático y el examen físico es normal incluyendo radiografía de tórax. La pleuritis con efusión es rara en niños menores de 2 -- años de edad, quizás porque la hiperreactividad tuberculosa esta disminuida en estas edades. Esta es más común en niños que en niñas y frecuentemente se asocia a lesiones segmentarias y raras veces a tuberculosis miliar.

La tuberculosis extratorácica representa alrededor del 20% -- de los casos publicados anualmente.

En los casos de tuberculosis con derrame la sintomatología o el inicio de la misma es agudo; inician con fiebre alta, dolor torácico, dificultad respiratoria y a la exploración encontramos matidez a nivel torácico y disminución de los ruidos respiratorios. La fiebre puede permanecer elevada durante semanas o meses en los pacientes no tratados. El líquido extraído es generalmente claro, citrino, la glucosa está baja (usualmente menos de 30 mg/dl) y el contenido de proteína es elevado. Las células son predominantemente linfocitos T, los cuales se incrementan -- simultáneamente a la elevación de estas células a nivel sanguíneo (4).

La biopsia por punción pleural es útil para establecer el -- diagnóstico. Los casos de efusión pleural bilateral son raros, cuando ocurren suelen asociarse a infección pulmonar bilateral (4).

EPIDEMIOLOGIA EN MEXICO:

La distribución de la tuberculosis es mundial, se calcula -- que existen 16 millones de casos prevalentes, de los cuales 8 - millones son casos nuevos cada año. Se estima que aproximadamente el 25% de la población mundial ha sido infectada en alguna - etapa de su vida y cada año mueren por este problema 3 millones de personas. La enfermedad predomina en países pobres, mal sa--neados y con desnutrición prevalente.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) basda en los informes epidemiológicos mundiales sobre esta enfermedad estimó que en el año 1974 existían 7,000,000 millones de pacientes con - tuberculosis en el mundo y más del 75% de ellos se encontraban en los países subdesarrollados.

En México, durante el periodo, la tuberculosis en todas sus formas ocupó el noveno lugar como causa de defunción con 8,614 muertes. Es importante hacer notar que en ese mismo año la tuberculosis en todas sus formas se situó en el cuarto lugar como -- causa de muerte, entre jóvenes de 15 a 24 años de edad con 859 muertes. En 1975 fueron notificados 10,964 casos nuevos de tuberculosis y en 1977 se notificaron 10,516 casos nuevos confirmados bacteriológicamente.

Según las tasas de mortalidad en los últimos años en algunos países de las Américas, se refiere una gran disminución en ésta En México esta tasa ha descendido gradualmente en las últimas - décadas, de 80 por 100,000 habitantes en 1962, hasta 7.4 en -- 1984. El 92% de las muertes se debe a las localizaciones pulmonares, menos del 1% a las meningéas y el 7.2% a otras localizaciones.

Las bacterias resistentes a la isoniacida y a otras drogas-- antituberculosas frecuentemente son aisladas de los inmigrantes en los E.U.A La duración de la exposición requerida para la -- transmisión de la enfermedad depende del número de microorganismos viables en cada esputo y por consiguiente de la frecuencia

de los mismos. El esputo de un paciente con tuberculosis pulmonar cavitada contiene mayor cantidad de microorganismos que el de un paciente sin enfermedad cavitada, por lo cual se deduce que los niños con enfermedad pulmonar primaria generalmente no son contagiosos.

Como es de suponerse, en los países desarrollados la tasa de morbimortalidad son mucho menores que las reportadas por los países en vías de desarrollo. Hay un grupo de alto riesgo en los que la infección por tuberculosis puede presentarse: Inmuno deprimidos, ancianos, desnutridos, alcohólicos y pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana(5).

En México, las estadísticas de mortalidad son el indicador más confiable de la situación epidemiológica de la tuberculosis ya que se cuenta con certificaciones médicas para 90.2% de las defunciones y solo 5.4% de las causas se clasifican entre las mal definidas(6).

De acuerdo con la información disponible, de 1952 a 1983, la tasa de mortalidad descendió de 36.2 a 9.3 defunciones por 100 mil habitantes, lo que equivale a una reducción de 74.3%, y en el período de 1974 a 1983 la reducción fué de 37.2%. A principio del decenio de 1974, la mortalidad para todas las formas de tuberculosis representó el 2% del total de defunciones y la enfermedad fué una de las 10 principales causas de muerte, con una tasa de 13.6 por 100,000 habitantes; en 1983 representó el 1.5% del total de muertes y ocupó el decimocuarto lugar como causa de defunción, con una tasa de 9.3 por 100,000 habitantes. En ese mismo año, las tasas de defunciones por tuberculosis (por 100,000) se debieron a las siguientes localizaciones: aparato respiratorio, 8.15%; meninges y sistema nervioso central, 0.44% miliar, 0.48%; intestinal, genitourinaria, de otros órganos y ósea 0.23%(6).

La Secretaría de Salud atiende anualmente en sus unidades aproximadamente a cinco millones de personas mayores de 14 años de edad que acuden a la consulta por diversas patologías; en --

1985 identificó alrededor de 140,000 tosedores, realizó 290,000 baciloscopías para diagnóstico y descubrió 9000 casos de tuberculosis pulmonar por baciloscopia positivas.

De 1981 se identificaron a través del programa de Control de la Secretaría de Salud, 701,200 tosedores que acudieron a la consulta en centros de salud y hospitales; se realizaron 1472,529 baciloscopias y se diagnosticaron 44,403 casos nuevos, con un promedio anual de 8,800 casos (6).

DIAGNOSTICO:

El diagnóstico de la tuberculosis activa solo puede hacerse con certeza cuando se demuestra la presencia de bacilos viables en una lesión, o algún órgano afectado.

Muchos niños con enfermedad pulmonar son asintomáticos; --- otros no presentan sintomatología específica. La radiografía de tórax muchas veces muestran crecimiento hilar de nódulos linfáticos con o sin afección del parénquima, algunas veces muestran consolidación, atelectasia o un infiltrado.

El aislamiento del M. TUBERCULOSIS de aspirado gástrico, esputo, líquido pleural, cefalorraquídeo o de cualquier líquido, establece el diagnóstico con seguridad, pero frecuentemente el diagnóstico está basado en los hallazgos radiográficos típicos en un niño con antecedente de contacto con un caso infectado -- (3,7).

En un estudio realizado en los E.U.A. en 1985 por el centro de control de enfermedades (CDC) se reportó que en el 25% de los casos hubo cultivos positivos, el 67% tuvieron prueba de tuberculina positiva y en el 5% hubo radiografía de tórax normal.

Se puede decir que el diagnóstico de la tuberculosis en niños difiere al del adulto de acuerdo a las siguientes características o consideraciones:

- 1- La cutirreacción o PPD es a menudo mas confiable en niños que en adultos para establecer el diagnóstico. Un PPD negativo es extremadamente raro en niños con infección tuberculosa: si el Mantoux es negativo en un niño sospechoso de tuberculosis, -- puede ser debido a que el niño esté incubando la enfermedad o cursa con una infección viral transitoria que suele deprimir la reactividad de la tuberculina. Si esto ocurre debe repetirse a la semana o a las 2 semanas.
- 2- En niños puede sospecharse le enfermedad solo con el antecedente de contacto con un adulto con enfermedad activa.

3- El cultivo de *M. tuberculosis* es más difícil en niños que en adultos. Esto debido a que los niños no producen esputo. Los lavados gástricos realizados en las mañanas son mejores para ob tener el bacilo en paciente con tuberculosis endotorácica.

4- La aspiración o biopsia de lesión nodular o lesión de piel, de pleura, de hueso o de articulación puede ser de utilidad --- cuando estan indicadas.

5- El exámen radiográfico de tórax podría usarse como rutina en individuos con tuberculina positiva, preferentemente incluyendo radiografía lateral para mejor visualización de nódulos linfáticos.

6- Los hallázgos clínicos son característicos solo en las formas severas de la enfermedad en niños, esto es: miliar, meningea, vertebral o linfadenitis.

El sitio mas común de afección es el pulmón. Cuando se puede obtener el esputo, éste puede cultivarse y apreciarse crecimiento en individuos enfermos.

En los casos producidos por recrudescencia de una infección anterior, todas éstas pruebas son necesarias para establecer el diagnóstico. El aspirado de moco laríngeo o faríngeo requiere del uso de lavado bronquial a través de un broncoscopio. Cuando se sospecha la infección por tuberculosis, pero no tenemos evidencias clínicas contundentes, está indicado el inicio de antimícos.

En la mayoría de los países de América Latina y el Caribe, la técnica bacteriológica más ampliamente empleada es el exámen microscópico directo (ED). Correctamente realizado, permite detectar los casos bacilíferos, que son las principales fuentes de infección en la comunidad. El cultivo es el método más sensible, ya que puede detectar una cantidad mínima aproximadamente de 10 bacilos, mientras que con el ED esa cantidad oscila entre 5000 y 10,000 bacilos por ml. de muestra. Sin embargo, el cultivo es un método más lento, costoso, complejo que el ED, se usa -

en muy pocos centros. Por lo tanto, no se logra la confirmación bacteriológica de muchos casos en los que la presencia de bacilos ácido-alcohol-resistentes no se puede demostrar mediante ED (casos pulmonares, paucibacilares, extrapulmonares y de tuberculosis infantil).

El ensayo inmunoenzimático (EIE) es una técnica de ejecución sencilla y rápida; así mismo, con ella se alcanza una alta precisión y reproducibilidad de los resultados. Por estas razones, se ha aplicado al diagnóstico serológico de muchas enfermedades infecciosas. Al inicio de este siglo, varios autores confirmaron la presencia de anticuerpos contra antígenos micobacterianos en el suero de pacientes tuberculosos. En estudios comparativos realizados entre el ED y el EIE, este último resultó ser menos sensible que el ED cuando se aplicó al diagnóstico de casos de tuberculosis pulmonar bacilífera. Sin embargo, permitió detectar casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (especialmente meningea) con ED negativo, confirmados más tarde por cultivos.

La información sobre la utilidad de esta prueba para el diagnóstico de la tuberculosis infantil es muy escasa. En esta enfermedad, la rapidez del diagnóstico es de importancia crucial, -- por el riesgo de muerte y secuelas graves que acarrea. Además, -- los síntomas no son siempre característicos y la confirmación bacteriológica por el ED solo se alcanza en 5% de los casos, y -- por el cultivo, en cerca del 30% (7).

Se han ensayado una gran cantidad de reacciones inmunológicas del tipo de la aglutinación y de la inmunoprecipitación en gel y últimamente se han estudiado los nuevos procedimientos de utilización de anticuerpos marcados con yodo 131, radioinmunoanálisis o técnica de ELISA, con los que parece podrá llegar a conseguirse una aceptable sensibilidad de la técnica, si bien el problema que resta aún por solucionarse es conseguir antígenos purificados que sean suficientemente específicos para que la reacción

sea válida, en cuanto a susceptibilidad y especificidad. También se están ensayando reacciones con anticuerpos monoclonales. En este sistema se usa un antígeno purificado insertado en una matriz inerte que se hace reaccionar con el suero del paciente, el cual, si lleva anticuerpos específicos contra éstos antígenos, bloquea los sitios de reacción y, al añadir a la reacción " in vitro " los anticuerpos monoclonales, éstos no podrán reaccionar (8).

Otro método diagnóstico para la infección por *M. tuberculosis* es la determinación y cuantificación de la Adenosina-Deaminasa, la cual es producida por los linfocitos T en individuos infectados. Los valores de esta enzima se encuentran muy incrementados en dichos individuos, sobre todo en los casos de meningitis tuberculosa y en tuberculosis complicada con derrame pleural(9,22).

PRUEBA DE TUBERCULINA:

Las personas tuberculosas o infectadas por el bacilo de la tuberculosis, muestran hipersensibilidad de tipo tardío contra -- ciertas proteínas de bajo peso molecular, o péptido del bacilo.- Dicha hipersensibilidad, cuando se detecta, sirve como indicador de la presencia de enfermedad o infección por *M. tuberculosis*.

La tuberculina esta constituida por extracto proteico purificado de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* que sirve para determinar sensibilización frente a la infección.

Actualmente se utiliza la técnica de Mantoux o PPD (derivado proteico purificado RT-23) con Tween 80 como estabilizador y como antiabsorbente; en la infección tuberculosa natural es equivalente a la PPD-S que se utiliza en otros países. La hipersensibilidad se detecta fácilmente administrando una pequeña cantidad de tuberculoproteína bajo la piel; si la persona es sensible, se -- presenta una reacción inflamatoria tardía, indurada, en el sitio de la inyección. Se aplica intradérmicamente 0.1 mls de tuberculina de 5 UT en la cara anterior del antebrazo, formando una pápula, la lectura se efectúa de 48 a 72 horas, midiendo el diámetro transversal de la induración en milímetros. Se consideran -- reactivos los individuos con induración igual o superior a 6 mm de diámetro, aunque en otros países donde hay incidencia de infección elevada por micobacterias ambientales, la induración de 6 a 9 mm se considera dudosa; en vacunados con BCG puede ser superior a 10 mm(9).

Debe considerarse convector, o sea, personas infectadas recientemente, al que ha virado desde una reacción negativa a otra positiva en un período inferior a 2 años. Usualmente, el contacto o la infección por *M. tuberculosis* da por resultado el desarrollo de hipersensibilidad en la piel en un lapso de 2 a 10 semanas. Por otro lado, se utilizan los múltiples dispositivos de punción con tuberculina líquida o seca, tendrán la desventaja de

que no controlan las dosis exactas del antígeno inyectado. Otras de las preocupaciones fundamentales radica en la sensibilidad y especificidad de estas pruebas de punción múltiples, se presentará un índice elevado de reacciones falsas positivas (aproximadamente 20%) y las falsas negativas (del 1 al 11%). Conceptualmente, las reacciones falsas positivas son aceptables en una prueba de rastreo mientras que las reacciones falsas negativas no lo son. Las reacciones falsas positivas a una prueba de punción múltiples deben confirmarse mediante la prueba de Mantoux. Se recomienda actualmente que solo se use la prueba de Mantoux al evaluar los contactos de pacientes con tuberculosis, a los pacientes que se sospeche que tengan la infección por micobacterias y durante los exámenes periódicos de grupos de alto riesgo o que se efectúen en áreas con índices endémicos elevados de tuberculosis (10).

Se considera un mantoux positivo cuando el tamaño de la inducción es de 10 mm o más. Las reacciones menores se han atribuido a reacciones cruzadas de micobacterias no tuberculosas. Sin embargo, si el paciente vive en un área geográfica que no es endémica para la infección por micobacterias no tuberculosas, o si el niño es un contacto conocido de un adulto con esputo positivo una reacción de 5 mm o más debe considerarse positiva. Si la reacción tuberculínica se lee como positiva o dudosa, o si el niño presenta síntomas sugerentes de tuberculosis, debe obtenerse la historia clínica adecuada, efectuar un examen físico y tomar una radiografía de tórax (posteroanterior y lateral). A los individuos con reacciones dudosas se les deberá repetir la prueba de Mantoux en un periodo de 4 a 6 semanas (10).

En una serie reportada por la Clínica de niños tuberculosos en Houston, Texas, 286 niños de 370 (77%) con reacción tuberculínica tuvieron radiografía de tórax normal. Con esto se puede deducir que los niños con PPD positivo y radiografía de tórax normal son mucho menos propensos a desarrollar sintomatología que-

aqueillos con PPD positivo y hallazgos radiográficos sugestivos de tuberculosis. En un estudio realizado en Dade, Florida, solo el 10% de los niños con PPD positivo tuvieron sintomatología o hallazgos radiográficos compatible con tuberculosis (11).

La Asociación Americana de Neumología y el Centro de Control de Enfermedades de E.U.A. ha concluido que el uso rutinario del PPD es ineficiente. Otros han sugerido que la aplicación del PPD solo esta justificada en grupos de alto riesgo. La sección de enfermedades torácicas de la Academia Americana de Pediatría ha recomendado que el uso de PPD debe realizarse durante el primer año de vida y anualmente(11).

Kending ha enfatizado que el uso rutinario de la aplicación del PPD en niños asintomáticos es una vía para detectar niños con enfermedad primaria asintomática. Desafortunadamente, existe una variedad de factores como la edad, desnutrición, uso de terapia inmunosupresora y enfermedades que cursan con inmunodeficiencia, etc, que pueden alterar la reactividad de esta prueba en estos pacientes (11).

En conclusión, actualmente se recomienda la prueba de tuberculina anual para niños con alto riesgo que viven en áreas de prevalencia elevada, tales como los que se encuentran en familias o grupos sociales con más casos de tuberculosis. No se recomienda la prueba anual de los grupos con poco riesgo (áreas con prevalencia baja).

TRATAMIENTO:

Después del advenimiento y efectividad de las drogas antituberculosas, la tuberculosis permanece como causa importante de morbilidad a través del mundo. Se estima que aproximadamente 1 ó 2 millones de personas son infectadas con el bacilo; 10 a 12 millones de nuevos casos y 3 millones de muerte ocurren cada año. En los Estados Unidos de Norteamérica 23,000 nuevos casos aparecen anualmente, y la incidencia ha ido incrementando en los últimos 5 años. Aproximadamente 1,200 nuevos casos ocurren anualmente en niños en los Estados Unidos.

La terapia antituberculosa han ido cambiando en los últimos 10 años. Hasta la década de los 80 se recomendaba la terapia de 18 meses tanto en niños como en adulto. Sin embargo, éstos regímenes son efectivos cuando se usan de manera adecuada. Los nuevos regímenes son llamados de " curso corto " porque el tratamiento dura de 6 a 9 meses.

Las drogas antituberculosas tienen diferentes mecanismos de acción. La actividad bactericida se refiere a la capacidad que tiene la droga de matar al *M. tuberculosis*. Esta actividad puede ser demostrada en tubos de ensayo en un sistema de macrófagos infectados o en pacientes con tuberculosis. La actividad esterilizante es la habilidad de matar a todos los bacilos en lesiones tuberculosas lo más rápidamente posible. En los humanos esta actividad es medida por la proporción de cultivos de esputo de adultos con tuberculosis pulmonar que son negativos después de 2 meses de terapia y la proporción de recaída que ocurre después de haberse discontinuado la quimioterapia. El objetivo final de la terapia es prevenir la resistencia hacia los medicamentos empleados. Esto depende de la habilidad de la droga para inhibir el crecimiento del *Mycobacterium*.

El tratamiento inicial de la tuberculosis combina la acción de una droga bactericida, como la isoniacida y/o estreptomina,

con una droga bacteriostática como el ácido paraaminosalicílico, con lo cual se podrían evitar la aparición de mutantes resistentes (12). Un número pequeño de microorganismos susceptibles a estos medicamentos sobrevivieron después de la quimioterapia con esta combinación, y 18 a 24 meses de tratamiento fueron necesarios para eliminar los organismos persistentes.

Después de este tratamiento prolongado, las recaídas fueron alrededor del 5 al 10%.

Con el advenimiento de la rifampicina y la pirazinamida, las más potentes de las drogas esterilizantes, ha cambiado notablemente la quimioterapia antituberculosa. La rifampicina, en combinación con la isoniacida y estreptomina, se ha visto que cura prácticamente el 100% de los paciente con tuberculosis pulmonar en un período de tratamiento de solo 9 meses (3,12).

Históricamente, las recomendaciones para el tratamiento de la tuberculosis en niños han sido extrapoladas de los estudios realizados en adultos con tuberculosis pulmonar. Sin embargo, la tuberculosis en niños difiere de la del adulto en algunas vías que pueden cambiar totalmente el tratamiento. Los niños usualmente desarrollan la enfermedad tuberculosa como una complicación inmediata de una infección primaria. Típicamente involucra lesiones caseosas con una población pequeña de bacilos. Las grandes poblaciones de bacilos en lesiones cavitadas son prácticamente ausentes en niños. Los niños son menos propensos que los adultos a desarrollar organismos resistentes a la terapia. Sin embargo, -- las resistencias secundarias podrían ocurrir en jóvenes. En general, se podría decir que la tuberculosis en niños difiere a la del adulto en las siguientes características: carencia de lesiones cavitadas, poblaciones pequeñas de organismos, menos incidencia de resistencias secundarias, los niños son mas propensos a desarrollar enfermedad extrapulmonar, toleran altas dosis de medicamentos por kilo de peso, baja incidencia de efectos colaterales secundarios a los medicamentos. Aproximadamente 5 al 10%

de los adultos que toman pirazinamida desarrollan artralgias, -- mialgias y artritis. Los niños que toman pirazinamida a menudo - desarrollan incrementos de ácido úrico en sangre pero la toxicidad es rara. Sin embargo, los niños que desarrollan formas severas de tuberculosis, especialmente enfermedad diseminada o meningitis, desarrollan más fácilmente hepatotóxicidad que los niños con formas leves de tuberculosis. La desnutrición parece ser un factor de riesgo para desarrollar hepatotóxicidad en niños. El mayor objetivo del tratamiento de la tuberculosis pulmonar sintomática en niños es la prevención de la diseminación de la misma.

Para la tuberculosis pulmonar en niños se pueden utilizar esquemas cortos de 6 meses de duración; se puede utilizar durante 2 meses diariamente isoniacida (10 mg/k/día), rifampicina (10 a 15 mg/k/día), y pirazinamida (30 mg/k/día) posteriormente durante 4 meses isoniacida (10 mg/k/día) y rifampicina (10 a 15 mg/k/día) o 4 meses 2 veces por semanas isoniacida (20 a 25 mg/k/dosis) y rifampicina (10 a 15 mg/k/dosis). Este último esquema requiere de supervisión semanal.

Debido a que los efectos colaterales no son tan frecuentes en niños, la monitorización rutinaria de pruebas sanguíneas, prueba de funcionamiento renal, niveles de ácido úrico, etc, no son necesarios. En los casos de tuberculosis severa, como el caso de meningitis y enfermedad diseminada, está indicado el monitoreo de éstas pruebas en los primeros meses del tratamiento. En general, la tuberculosis extrapulmonar en niños, puede ser tratada de igual manera que la tuberculosis pulmonar, excepto los casos de tuberculosis ósea, articular o meníngea en los cuales no está demostrado que esquemas cortos sean efectivos.

Cuando se sospecha resistencia a las drogas, una cuarta droga puede ser empleada, usualmente estreptomycinina (20 mg/k/día) o -- etambutol (15 mg/K/día).

Las adenopatías hiliares frecuentemente requieren de 2 a 3 años para obtener la resolución completa.

Una radiografía de tórax normal no es criterio para discontinuar el medicamento antituberculoso en niños con enfermedad pulmonar-primaria.

CORTICOSTEROIDES:

Estas drogas tienen su utilidad en el tratamiento de la tuberculosis, pero su uso se limita a situaciones especiales. El mecanismo de acción es suprimir la reacción inflamatoria. Algunas de estas situaciones son:

- 1- En paciente con meningitis tuberculosa en los que se evidencia incremento de la presión intracraneana. No solo disminuye la presión intracraneana sino que además disminuye la presión de circulación de las drogas antituberculosas a través del cerebro y las meninges.
- 2- En pacientes con derrame pericárdico agudo en quienes pueden llegar a presentar el efecto tamponada.
- 3- En pacientes con derrame pleural importante que podría llegar a interferir con el mecanismo de respiración del paciente.
- 4- En pacientes con tuberculosis miliar en los cuales la inflamación podría ser tan severa que produciría bloqueo alveolocapilar y cianosis.
- 5- En pacientes con adenopatías hiliares importantes y ensanchamiento de mediastino los cuales pueden llegar a desarrollar dificultad respiratoria o un colapso respiratorio, lesiones de consolidación, especialmente en los lóbulos medio y basales. Bajo todas estas circunstancias está indicado el uso de esteroides.

La dosis de esteroides debe administrarse dentro del rango antiinflamatorio, esto es, prednisona a 1 mg/kg/día durante 6 a 8 semanas, posteriormente debe disminuirse gradualmente (14,15).

Todos los estudios realizados con respecto al uso de esteroides en meningitis tuberculosa reportan que éstos son eficaces para disminuir la reacción inflamatoria y la sobrevivencia de los pacientes afectados. Se ha visto que el conteo de globulos blancos en líquido cefalorraquídeo al igual que la concentración de proteínas retornan a valores normales más rápidamente en pacientes-

que están recibiendo esteroides (16). Se ha observado que las cifras de proteínas retornan a valores normales en un período de 14 a 21 días en los pacientes con meningitis tuberculosa tratados con esteroides. Uno de los principales efectos colaterales del uso de esteroides es el sangrado de tubo digestivo bajo manifestado por melena (16).

El mecanismo de acción de los esteroides aún es desconocido. Sin embargo, se cree que se debe a que producen una disminución del fibrinógeno en el líquido cefalorraquídeo lo cual ocurre con comitadamente a la disminución de las cifras de proteínas (16).

QUIMIOPROFILAXIS:

Actualmente, en la profilaxis de la tuberculosis (pacientes-- con prueba de tuberculina positiva, pero no tienen ninguna alteraciones radiográficas ni sintomatología de enfermedad) el uso de isoniacida sola, administrada por un período de 6 a 12 meses-- continua siendo el esquema recomendado para individuos con PPD -- positivo y antecedente de contacto con una persona enferma. Con la isoniacida se brinda una protección aproximada del 80% o más-- contra el desarrollo de la enfermedad activa de por lo menos 20-- años. La efectividad de este régimen de tratamiento ha sido de-- mostrada en muchos estudios. Actualmente se están utilizando es-- quemas cortos de quimioprofilaxis para la enfermedad con una du-- ración de 2 a 3 meses utilizando 3 o 4 drogas. Existen estudios realizados en donde se ha comprobado que con el uso de monoterapia con isoniacida por un período de 24 semanas, se ha logrado -- disminuir la incidencia de la enfermedad en un 65% y con 52 se-- manas de tratamiento ésta se incrementa a 75%. Por otra parte,-- con el uso de 4 drogas (isoniacida, estreptomycin, rifampicina y pirazinamida) por un periodo de 8 semanas la incidencia de en-- fermedad se reduce a un 81.5% y con 12 semanas de tratamiento é-- sta se incrementa a 88% (18).

Otro esquema de profilaxis consiste en la administración por-- un período de 2 meses de isoniacida, rifampicina, y pirazinamida con el cual se ha comprobado igual efectividad que la monoterapia con isoniacida por un año.

La rifampicina ha sido usada en la profilaxis en situacio-- nes especiales: cuando existe la sospecha de resistencia a la -- isoniacida, o en individuos que muestran intolerancia a esta dro-- ga.. La rifampicina se usa como profilaxis a dosis de 10 mg/kilo (dosis máxima 600 mg) diariamente por intervalo de 12 meses(18). La rifampicina es bactericida, difunde ampliamente por todos los

líquidos corporales y además es bien tolerada por los pacientes. La duración óptima de la terapia preventiva en niños aún es desconocida. Existen estudios realizados en adultos con lesiones fibróticas pulmonares que mostraron que 24 semanas de tratamiento con isoniacida es casi tan efectivo como 52 semanas de tratamiento. Algunos creen que 24 semanas de tratamiento con isoniacida es mejor en niños con lesiones fibróticas pulmonares que en adultos con dichas lesiones, pero esto aún es controversial(18).

La Academia Americana de Pediatría continúa recomendando 12 meses de tratamiento para la terapia preventiva de tuberculosis en niños con infección asintomática. Estos niños podrían recibir a 10 mg/k/día(dosis máxima 300) por un período de 12 meses posterior al contacto. La Unión Intrenacional contra la tuberculosis recomienda que en países con altas prevalencia de la enfermedad, los niños con una prueba de tuberculina positiva mayores de 5 años o individuos jóvenes deben ser tratados como si ellos padecieran la enfermedad(18).

TUBERCULOSIS PERINATAL:

La transmisión de la tuberculosis de una madre a su hijo ha sido documentada por vía transplacentaria o a través de líquido amniótico en 130 de 200 pacientes estudiadas. La infección de la placenta ha sido documentada y se ha observado el crecimiento de los bacilos en los tejidos del recién nacido.

La tuberculosis perinatal puede ser adquirida por el niño por diferentes vías:

- 1- Por vía transplacentaria a través de la vena umbilical de una madre con diseminación hematógena de la enfermedad durante el embarazo. Los órganos más afectados en el recién nacido son el hígado y los nódulos linfáticos.
Puede haber afección de la vena porta y además los niños pueden cursar con diseminación hematógena o tuberculosis miliar (puede haber complejo primario a nivel hepático o a nivel pulmonar).
 - 2- Por aspiración de líquido amniótico infectado in útero. En este caso también el niño puede presentar hepatoesplénomegalia, fiebre, detención del crecimiento.
 - 3- Por ingestión de líquido amniótico infectado en el momento del nacimiento o por contaminación de cualquier secreción materna infectada en el momento del parto.
 - 4- Inhalación del bacilo tuberculoso después del nacimiento cuando se pone en contacto con personas infectadas.
 - 5- Por ingestión de leche materna infectada o leche de vaca infectada. Esta vía no es frecuente pero se han reportado casos.
- El diagnóstico de tuberculosis perinatal es difícil ya que generalmente no pensamos en él. La madre podría cursar con derrame pleural, fiebre de origen desconocido, tos, endometritis u otra sintomatología sin que se haya realizado el diagnóstico de la enfermedad.

Los signos y síntomas en los recién nacidos son muy inespecíficos. La sintomatología varía mucho en los recién nacidos y va a depender básicamente de la cantidad de bacilos y del sitio de --afección. En muchos casos de defunciones, el diagnóstico se realiza en autopsia.

Debido a que la prueba de la tuberculina en recién nacidos es generalmente negativa, la demostración del bacilo en jugo gástrico, cualquier líquido infectado, biopsia de pulmón, biopsia de piel, biopsia de ganglios linfáticos, aspirado de médula ósea o aspirado endotraqueal es imprescindible(19).

Los niños con tuberculosis congénita o adquirida desde el nacimiento son generalmente prematuros, y la sintomatología se inicia en los primeros días de vida o durante los primeros meses de edad.

Los síntomas y signos en el período neonatal son semejantes a los de una sepsis. Sin tratamiento adecuado la muerte ocurre en las primeras semanas o meses de vida(20).

Las mujeres embarazadas con diagnóstico de tuberculosis activa, deben recibir manejo durante 9 meses con isoniacida y rifampicina, y en la fase inicial del tratamiento añadir etambutol. -- Cuando exista la posibilidad de resistencia a la isoniacida, se recomienda isoniacida, etambutol y rifampicina como terapia; una de estas drogas puede ser retirada después de 1 ó 2 meses, dependiendo de los resultados de los exámenes o pruebas de susceptibilidad. Si la rifampicina o isoniacida es descontinuada, el tratamiento debe continuar durante 18 meses; si se descontinúa el -- etambutol, el tratamiento debe continuar hasta completar 9 meses (21).

Las mujeres embarazadas con prueba de tuberculina positiva y cultivos y baciloscopia negativa, deben recibir tratamiento profiláctico con isoniacida por un período de 9 meses.

La piridoxina esta indicada a todas las mujeres embarazadas -- que esten recibiendo isoniacida(21).

Si la madre no tiene evidencia clínica de enfermedad, está indicado la realización de prueba de tuberculina al niño a las 4 a 6 semanas de vida y a los 3 o 4 meses de edad. Si esta fuese positiva esta indicada la terapia con isoniacida a 10 mg/k/dia. - Si la prueba de Mantoux resulta negativa a las 4 a 6 semanas, de todas manera esta indicado el inicio de terapia profiláctica. La prueba debe repetirse a los 3 o 4 meses de edad, si es negativa se puede descontinuar el medicamento. La separación de la madre del niño no esta indicada.

GENERALIDADES DE LAS DROGAS ANTIFIMICAS.

ISONIACIDA: Es la droga mas frecuentemente usada como agente antituberculoso. Es una droga bactericida, relativamente no tóxica, fácil de administrar. Es altamente activa como droga antituberculosa. Se absorbe fácilmente por via gastrointestinal y rápidamente. Los niveles máximo en sangre se alcanzan 1 a 2 horas--- posterior a su administración. La droga tiene adecuada penetración a todos los líquidos corporales incluyendo cavidades. El mayor efecto colateral del medicamento es la hepatotoxicidad. Por otro lado produce neuropatía periférica debido a que interviene con el metabolismo de la piridoxina. Por ello, en personas con antecedentes de neuropatías(diabeticos, uremia, alconolismo, -- desnutrición) debe administrarse piridoxina junto con el medicamento.

La interacción de la isoniacida y la fenitoína, incrementa la concentración sérica de ambos medicamentos.

RIFAMPICINA: Es otra de las drogas bactericidas, su toxicidad es escasa y su administración es fácil. Es rápidamente absorbida por via gastrcintestinal. Su concentración máxima en suero se alcanza de 1.5 a 2 horas posterior a su administración. El 75% del medicamento se une a las proteínas, a pesar de ello su penetración es buena a los tejidos y a las células. Su penetración a las meninges no inflamadas es pobre, pero su penetración a líquido--cefalorraquídeo es buena en meninges inflamadas.

El mayor efecto colateral de la droga son alteraciones gastrointestinales. Otros de los efectos colaterales son rash cutáneo, hepatitis y raramente trombocitopenia. En general los efectos colaterales son bajos.

La rifampicina es excretada en la orina, lágrimas, sudor y otros líquidos corporales dándoles coloración anaranjada.

PIRAZINAMIDA: Es una droga bactericida en medio ácido. La droga es activa contra los organismos dentro de los macrófagos, posiblemente por la acidéz de estas células. La absorción por sistema gastrointestinal es completa, su concentración máxima en suero se alcanza a las 2 horas posterior a su administración.

El mas importante efecto colateral de la droga es el daño hepático, aunque se refiere frecuentemente hiperuricemia.

ETAMBUTOL: Es una droga bacteriostática contra *M. tuberculo--*sis. Es fácilmente administrada y tiene pocos efectos colaterales. La concentración máxima en plasma ocurre de 2 a 4 posterior a la ingestión. La concentración de etambutol a nivel de líquido cefalorraquídeo es baja ante la presencia de meninges inflamadas.

La neuritis retrobulbar es la complicación mas frecuente y -- más severa del etambutol. Los síntomas incluyen visión borrosa, escotoma central. El daño a nivel ocular se incrementa en los pacientes con falla renal. Esto debido a que la concentración de la droga aumenta en sangre. Antes de su administración el pacientedebe ser informado de los posibles efectos colaterales. En los niños el etambutol debe usarse con mucha precaución debido a las alteraciones oculares.

ESTREPTOMICINA: Es una droga bactericida. Tiene poca absorción por via oral, por lo que debe usarse por vía parenteral. La-- concentración máxima en sangre ocurre una hora posterior a la administración intramuscular. La vida media en sangre es alrededor de 5 horas. Se excreta exclusivamente por via renal. Tiene buena penetración a los tejidos; sin embargo, la entrada al líquido cefalorraquídeo solo ocurre en presencia de meninges inflamadas.

El efecto colateral mas frecuente es la ototoxicidad. Generalmente se manifiesta como vértigo aunque además puede ocurrir disminución de la audición.

Los riesgos de ototoxicidad y nefrotoxicidad se relacionan con la concentración de la droga en sangre.

DROGAS DE SEGUNDA LINEA: Existen 5 drogas que se consideran de segunda línea contra el *M. tuberculosis*, éstas son: Acido para-aminosalicílico, etionamida, cicloserina, kanamicina y capreomicina. Estos medicamentos tienen muchos efectos colaterales por lo que su uso se ha limitado. El Acido para-aminosalicílico se asocia con trastornos gastrointestinales importantes, ésta reacción ocurre en el 5 al 10% de los pacientes. Cicloserina puede causar neuritis periférica, especialmente cuando se administran altas dosis. Kanamicina y capreomicina produce ototoxicidad u nefrototoxicidad.

En resumen, se concluye que la duración mínima para el tratamiento de la tuberculosis es de 6 meses. La fase inicial de este régimen consiste en la administración diaria los 2 primeros meses de isoniacida, rifampicina y pirazinamida. Cuando se sospecha resistencia a la isoniacida se podría añadir etambutol. La segunda fase del tratamiento consistirá en la aplicación diariamente de isoniacida y rifampicina por 4 meses. Un régimen de 9 meses utilizando rifampicina e isoniacida diariamente se considera igualmente efectivo. La isoniacida y la rifampicina podrían administrarse 2 veces por semanas después de una terapia diaria durante 1 o 2 meses. La resistencia a la isoniacida, estreptomina o ambas se observa muy frecuentemente. Sin embargo, es poco común la aparición de resistencia a la rifampicina o etambutol. Se considera que un régimen de 6 meses es igualmente efectivo tanto para tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. En algunos casos, como linfadenitis, tuberculosis ósea o de articulación, la terapia tiene que prolongarse por más tiempo.

El uso concomitante de cirugía o el uso de esteroides es más frecuente en caso de tuberculosis extrapulmonar que en la pulmonar. La cirugía puede ser necesaria para la obtención de especímenes para diagnóstico.

En relación a la tuberculosis durante el embarazo, no está indicado el aborto terapéutico en mujeres embarazadas con tuberculosis, estos casos pueden tratarse a base de quimioterapia. Un régimen terapéutico inicial consiste en el uso de isoniacida y rifampicina. Una tercera droga, como el etambutol, podría ser añadida en caso de sospecha de resistencia a la isoniacida.

La rifampicina, isoniacida y el etambutol atraviezan la placenta, pero aun no se ha demostrado efectos teratogénicos de estas drogas. La piridoxina se recomienda en mujeres embarazadas que estan recibiendo isoniacida. La estreptomycin es la única droga antituberculosa que está demostrado tiene efectos teratogénico en el feto, interfiere con el desarrollo del oído y puede causar sordera.

MATERJAL Y METODO

Se trata de un estudio retrospectivo y descriptivo. Se revisaron los expedientes clinicos de 35 pacientes menores de un año de edad a los cuales se les realizó el diagnóstico de tuberculosis a cualquier nivel en el lapso comprendido desde enero 1985 hasta diciembre de 1990.

Se buscaron los antecedentes más importantes, entre los que destacan: edad, sexo, estado nutricional, antecedente de contacto con una persona enferma, antecedente de BCG, peso, talla, etc. De la misma manera se analizaron resultados de laboratorios entre los que figuran; hallazgos radiográficos, cultivos de las diferentes secreciones(líquido cefalorraquídeo, aspirado bronquial, cultivo de jugo gástrico, etc), diferentes tinciones realizadas en las secreciones antes mencionadas. Se analizó además la evolución clinica de cada paciente, terapéutica empleada en los diferentes tipos de tuberculosis, las complicaciones o secuelas.

Posteriormente, éstos resultados fueron comparados con estudios realizados previamente en adultos con tuberculosis con la finalidad de determinar si existe o no alguna variación en el cuadro clínico de esta entidad en edades mayores y en adolescentes.

RESULTADOS.

Actualmente, todos los estudios realizados en niños en relación a la tuberculosis han sido comparados con los resultados de estudios realizados en grupos etarios de mayor edad en relación a esta enfermedad, ya que aparentemente no existe ninguna diferencia clínica de importancia en los diferentes grupos etarios hasta el momento.

De los diferentes tipos de tuberculosis, en este estudio se observaron 18 pacientes con tuberculosis pulmonar, 6 casos de tuberculosis meningea, 7 casos de tuberculosis miliar, 2 ganglionar y 2 casos de afección pulmonar/meningea. En relación a la edad, se observaron 11 pacientes menores de 6 meses y 24 entre 6 y 12 meses de edad. De los casos de tuberculosis pulmonar, 7 fueron menores de 6 meses de edad y once mayores de 6 meses; 2 menores de 6 meses y 4 mayores. Miliar; 2 menores de 6 meses y 5 mayores. De los casos de tuberculosis ganglionar, ambos fueron mayores de 6 meses de edad(cuadro 1).

En cuanto al estado nutricional de los pacientes, se observó que la desnutrición juega un papel importante en la presentación de la enfermedad al igual que los pacientes de mayor edad. La mayoría de ellos mostraron algún grado de desnutrición y en 6 de ellos se observó una desnutrición de tercer grado: 3 casos de tuberculosis pulmonar, 2 miliar y un caso de tuberculosis ganglionar(cuadro 2).

El antecedente epidemiológico es otro factor de importancia en la patogénesis de la enfermedad. De los 35 pacientes estudiados en 16 se comprobó antecedente de contacto con una persona enferma de tuberculosis. Once pacientes habían recibido BCG previamente(cuadro 3).

Como es sabido, la sintomatología de la enfermedad o el tiempo de evolución es muy variado y además son muy inespecíficos.-

En promedio, de todas las diferentes formas de tuberculosis encontradas en este estudio, el tiempo de evolución al momento de ingreso fué alrededor de un mes. Los 2 casos de tuberculosis ganglionar presentaron tiempo de evolución mayor(cuadro 4).

En relación a la sintomatología, los síntomas mas importantes fueron tos, fiebre mayor de 38 grados, pérdida de peso, hiporexia, diarrea y vómitos. De los 6 casos de meningitis tuberculosa, 4 se presentaron con crisis convulsivas con lo cual corroboramos que en estos casos con afección al sistema nervioso central la mayoría se presentan en estadios 2 o 3 de la enfermedad como se refiere en la literatura(cuadro 5).

De los 18 casos de tuberculosis pulmonar, 15 se presentaron con tos. La fiebre fué síntoma relevante en todos los casos, -- en mayor o menor grado.

Radiológicamente se observaron imágenes de consolidación, cavernas, nodulares, intersticiales, adenopatías hiliares, infiltrado miliar y granulomatoso. De los 18 casos de tuberculosis pulmonar, 5 se presentaron con imagen de consolidación, en 3 hubo imagen de caverna y en 4 nodular. De los 7 casos de tuberculosis miliar, 2 se presentaron con imagen radiológica característica de esta entidad y la forma más frecuente de presentación fué como imagen de consolidación pulmonar(figura 2).

En lo que respecta al diagnóstico de la enfermedad en los niños mas bien es epidemiológico ya que en ellos es muy difícil aislar el M. tuberculosis. En nuestro estudio, de los 35 pacientes, 16(45%) tuvieron antecedente de contacto con una persona enferma. Del total de pacientes, solo once presentaron prueba de tuberculina positiva, y de ellos 9(80%) tenían imágenes radiográficas patológicas(cuadro 6). En nuestro estudio, de los 35 pacientes, el BAAR en jugo gástrico solo fué positivo en 4 niños(3 casos de tuberculosis pulmonar y 1 de tuberculosis miliar). El BAAR en broncoaspirado resultó positivo solo en 7 casos (5 casos de tuberculosis pulmonar y 2 casos de tuberculosis miliar.

Solo 4 cultivos resultaron positivos, de los cuales; 3 fueron-- broncoaspirados(2 casos de tuberculosis pulmonar y un caso de miliar), y uno en jugo en gástrico(tuberculosis meningea).

En un solo caso se realizó el diagnóstico en necropsia(tuberculosis miliar) encontrandose infiltración a nivel de riñón, higado y pulmones(cuadro 6).

En relación al tratamiento, las drogas mas frecuentemente -- usadas en estos paciente fueron isoniacida, rifampicina y pirazinamida. El tiempo de administración fué variado de acuerdo al tipo de tuberculosis. De los 18 casos de tuberculosis pulmonar, 10 recibieron doble esquema durante un período de 9 a 10 meses; los otros 8 casos recibieron triple esquema por espacio de 15 a 18 meses. De ellos, 12 tuvieron evolución adecuada y solo se reportó una defunción(cuadro 7).

Los casos de tuberculosis meningea recibieron triple esquema antifímico a excepción de un solo caso el cual inició con doble y posteriormente continuó con triple esquema por espacio de 12 meses con evolución adecuada, aunque con secuelas.

De los casos de tuberculosis miliar; 6 recibieron triple esquema y solo uno doble esquema por espacio de un año. Los casos de tuberculosis pulmonar y los casos de tuberculosis pulmonar/meningea recibieron triple esquema por espacio de un año. No se encontró en ningún paciente netrototoxicidad ni hepatotóxicidad secundarias a la administración de los medicamentos.

En cuanto al uso de esteroides, se apreció que solo recibieron estos medicamentos los casos de tuberculosis miliar y meningea. De los casos de tuberculosis meningea, los 6 pacientes recibieron esteroides, 3 de ellos recibieron de inicio dexametasona y posteriormente se continuó con prednisona durante un lapso de tiempo de 15 a 45 dias(media de 30 dias). Los 3 restantes recibieron solo prednisona desde su inicio durante el mismo lapso de tiempo(cuadro 8).

Los casos de tuberculosis miliar, solo 3 recibieron esteroides, de los cuales uno recibió dexametasona y prednisona y los

2 rescantes solo, prednisona por espacio de 30 a 40 dias(media de 30 dias).

Se presentaron 6 defunciones: una tuberculosis pulmonar cavitada, 2 casos de tuberculosis miliar, un caso de meningitis tuberculosa, una tuberculosis pulmonar y un caso de tuberculosis pulmonar/meningea

Se perdieron 6 pacientes de los cuales no conocemos evolu---ción debido a que no acudieron a la consulta.

De los 6 casos de tuberculosis meningea, todos tuvieron se--cuelas o complicaciones; absceso parietal derecho(1/6); hidrocefalia comunicante(2/6); cuadraparesia espástica(2/6); y uno desarolló sindrome de secreción inapropiada de hormona antidiuretica(figura 4).

DISCUSION:

Em este estudio, realizado en forma retrospectiva se analizaron los factores mas importantes, tanto clinicos como epidemiológicos relacionados con la tuberculosis en niños menores de un año de edad en el Hospital Infantil de México " Federico Gómez " en el período 1985-1990.

Como pudimos apreciar, esta enfermedad no tiene predilección por sexo ni por grupos etarios. Tanto los factores epidemiológicos como los socioeconómicos juegan un papel muy importante en la patogénesis de la enfermedad, ya que se reporta en la literatura mayor incidencia de la enfermedad en pacientes desnutridos y de estado socioeconómico bajo. En nuestros pacientes se observó que el 100% procedían de nivel socioeconómico bajo y en la mayoría de ellos se reportó algun grado de desnutrición.

Aunque en la actualidad no contamos con ningún estudio específico realizado en niños menores de un año de edad acerca de esta enfermedad, nos llama la atención una incidencia de 35 niños en un período de 5 años, lo cual se considera un índice elevado en este grupo etario.

En relación a la forma de presentación y la sintomatología de la enfermedad, no encontramos ninguna diferencia a este respecto en relación al adulto, ya que los pacientes se presentaron con síntomas inespecíficos.

Por otra parte, un dato que vale la pena hacer mención es el antecedente de BCG en 5 de 6 pacientes con diagnóstico de meningitis fímica. Con respecto a esto, está referido en la literatura que la vacuna de BCG protege contra la forma de afección meningea de la enfermedad, sin embargo en nuestro estudio apreciamos todo lo contrario, aunque la población estudiada fué pequeña.

Los hallazgos radiográficos son inespecíficos para hacer el diagnóstico, debido a que como pudimos apreciar, no existe ninguna imagen característica en relación a esta enfermedad, a ex-

cepción de la imagen miliar. Una vez comprobamos que el diagnóstico de la tuberculosis en niños se realiza básicamente con el antecedente de contacto con alguna persona enferma mas que por pruebas de laboratorio, ya que prácticamente el 50% de los pacientes estudiados tuvieron Combe positivo. La búsqueda de bacilos ácido alcohol resistente en líquido de broncoaspirado, jugo gástrico o cualquier otra secreción no es de utilidad en niños ya que como esta referido en la literatura, los niños no son bacilíferos, no producen esputo ni cavernas a nivel pulmonar. En este sentido, llama la atención la presencia de 6 pacientes con imagen de caverna en las radiografías de tórax, lo cual no es habitual a esta edad.

La cutirreacción o PPD es una prueba de inmunidad celular -- tardía que nos ayuda al diagnóstico de la enfermedad y a la vez nos ayuda a detectar los contactos. Prácticamente se podría decir que el 50% de todos los casos de las diferentes formas de la enfermedad cursaron con PPD positivo. Probablemente los reportados como negativos cursaban concomitantemente con otras afecciones tipo desnutrición, inmunocomprometidos, etc, situaciones éstas que alteran la cutirreacción.

En lo que respecta al tratamiento de la enfermedad, las drogas mas frecuentemente usadas fueron la rifampicina, isoniacida y pirazinamida. Dependiendo del tipo de afección tuberculosa se utilizó doble o triple esquema. Los casos de tuberculosis meningea fueron tratados con triple esquema, al igual que los casos con afección miliar. Nos llamó la atención el hecho de que en 8 pacientes con tuberculosis pulmonar se haya utilizado triple esquema antifímico, ya que según lo reportado en la literatura actual, los casos de tuberculosis pulmonar pueden ser tratados solo con doble esquema a menos que se sospeche la presencia de **M. TUBERCULOSIS** resistente. Se revisaron de manera intencional dichos expedientes sin encontrar justificación alguna para dicho manejo.

En relación al uso de esteroides, esta descrito en la literatura que éstos se utilizan en casos de afección miliar o meningea con la finalidad de disminuir la reacción inflamatoria. En los casos de meningitis tuberculosa, llamó la atención el uso de prednisona como monoterapia antiinflamatoria ya que en la literatura está reportada la monoterapia a base de dexametasona en estos casos. De los casos de afección miliar, solo el 50% (3) recibieron esteroides.

La afección meningea de la enfermedad, 6 casos (17%) es la forma más severa de presentación ya que si los pacientes no fallecen deja secuelas importantes, severas, a nivel del sistema nervioso central, como serían: hidrocefalia (1 caso); abscesos cerebrales (1); Cuadriparesia espástica (2); secreción inapropiada de hormona antidiurética (1) y los casos severos pueden conllevar a la muerte.

En resumen, podríamos decir que la tuberculosis sigue siendo un problema de salud importante a nivel mundial, sobre todo en los países del tercer mundo. Es una enfermedad de control epidemiológico que afecta tanto a niños como adultos, no tiene predilección por sexo y afecta con mucho mayor frecuencia a personas de bajo nivel socioeconómico, sobre todo a personas desnutridas.

El comportamiento de las curvas de incidencia y de mortalidad por tuberculosis refleja en parte el desempeño de los servicios de salud en cuanto a la detección y el tratamiento de los casos. La incidencia de la enfermedad dependerá de buenos programas de salud. La disponibilidad oportuna y suficiente de recursos en los servicios de salud facilitaría las actividades del personal que aplica el programa. También es necesario intensificar la supervisión y el asesoramiento que reciben los responsables de los programas preventivos y vigilar la notificación y el seguimiento de los casos a nivel jurisdiccional, estatal y nacional.

CONCLUSIONES.

- 1.- La tuberculosis es un padecimiento que se puede presentar a cualquier edad, e incluso en niños menores de un año de edad.
- 2.- La desnutrición se puede asociar frecuentemente a la tuberculosis en este grupo etario.
- 3.- El antecedente epidemiológico es muy importante para llegar al diagnóstico.
- 4.- Los signos, síntomas y hallazgos radiológicos son semejantes en su presentación a los de los niños de mayor edad.
- 5.- La búsqueda de bacilos ácido alcohol resistente en broncoaspirado, jugo gástrico y otras secreciones son de utilidad limitada en niños para establecer el diagnóstico ya que estos no son bacilíferos.
- 6.- La cutirreacción o PPD es una prueba de inmunidad celular cutánea de mucha utilidad para establecer el diagnóstico de la enfermedad en niños. En este estudio fué positiva en el 33% de los pacientes.
- 7.- No existe ninguna diferencia en relación al tratamiento de la enfermedad en los diferentes grupos etarios.
- 8.- La tuberculosis a nivel del sistema nervioso central deja secuelas neurológicas irreversibles cuando no es detectada y tratada oportunamente.

CUADRO 1

EDAD DE PRESENTACION DE LOS DIVERSOS TIPOS DE TUBERCULOSIS EN NIÑOS MENORES DE UN AÑO DE EDAD

TIPO DE TUBERCULOSIS (No.)	EDAD			
	0-30DIAS	1-3MESES	4-6MESES	6-12MESES
PULMONAR (18)	0	0	7	11
MENINGEA (6)	0	0	2	4
MILIAR (7)	0	1	1	5
GANGLIONAR (2)	0	0	0	2
PULMONAR/MENINGEA	0	0	0	2

CUADRO 2

ESTADO DE NUTRICION EN 35 PACIENTES MENORES DE 1 AÑO DE EDAD CON DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS

TIPO DE TUBERCULOSIS (No.)	ESTADO DE NUTRICION			
	EUTRUFICO	DESNUTRICION		
		GRADO I	GRADO II	GRADO III
PULMONAR (18)	5	6	4	3
MENINGEA (6)	1	1	4	0
MILIAR (7)	1	1	3	2
GANGLIONAR (2)	1	1	0	0
PULMONAR/MENINGEA(2)	0	0	1	1
TOTAL	8	9	12	6

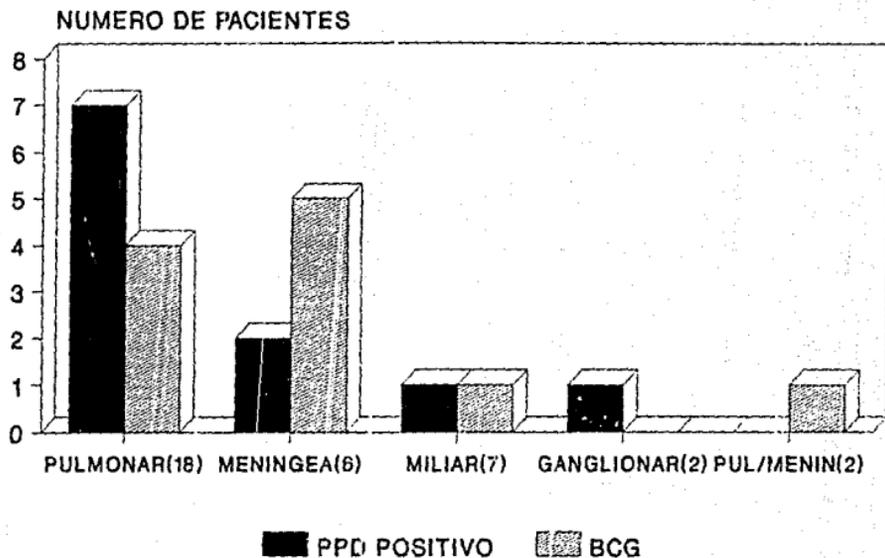
CUADRO 3

**PRESENCIA DE COMBE Y APLICACION DE BCG EN NIÑOS
MENORES DE 1 AÑO DE EDAD CON Dx. DE TUBERCULOSIS**

<u>TIPO DE TUBERCULOSIS</u>	<u>COMBE No. (%)</u>	<u>BCG No. (%)</u>
PULMONAR (18)	1(61)	4(22.2)
MENINGEA (6)	1(16.6)	5(83.3)
MILIAR (7)	3(42.8)	1(14.2)
GANGLIONAR (2)	1(50)	0(0)
PULMONAR/MENINGEA(2)	0(0)	1(50)

FIGURA 1

PRESENCIA DE PPD POSITIVO Y ANTECEDENTE DE BCG EN NIÑOS MENORES DE 1 AÑO DE EDAD CON Dx. DE TUBERCULOSIS



() TOTAL DE PACIENTES.

CUADRO 4

TIEMPO DE EVOLUCION ANTES DEL INGRESO EN NIÑOS
MENORES DE 1 AÑO CON Dx. DE TUBERCULOSIS

TIPO DE TUBERCULOSIS	TIEMPO DE EVOLUCION		
	<1 MES (%)	1-3 MESES (%)	>3 MESES (%)
PULMONAR	8(44)	7(39)	3(17)
MENINGEA	5(83)	1(17)	0(0)
MILIAR	3(43)	3(43)	1(14)
GANGLIONAR	0(0)	1(50)	1(50)
PULMONAR/MENINGEA	1(50)	0(0)	1(50)

SINTOMAS Y SIGNOS

(cuadro 5)

	TOS	FIEBRE	PALIDEZ	PERDIDA PESO	VOMITOS	CC	IRRITA- BILIDAD	SOMNO- LENCIA	DIF. RESP.	ADENO PATIAS	HIFO- REXIA
A (18)	15	10	4	6	1	0	0	0	6	0	4
B (6)	2	3	0	0	3	4	2	2	0	0	3
C (7)	7	5	1	3	1	1	0	0	1	0	1
D (2)	1	2	0	1	0	0	0	1	0	1	0
E (2)	1	1	0	1	1	2	1	1	0	0	1

A= PULMONAR.

B= MENINGEA.

C= MILIAR.

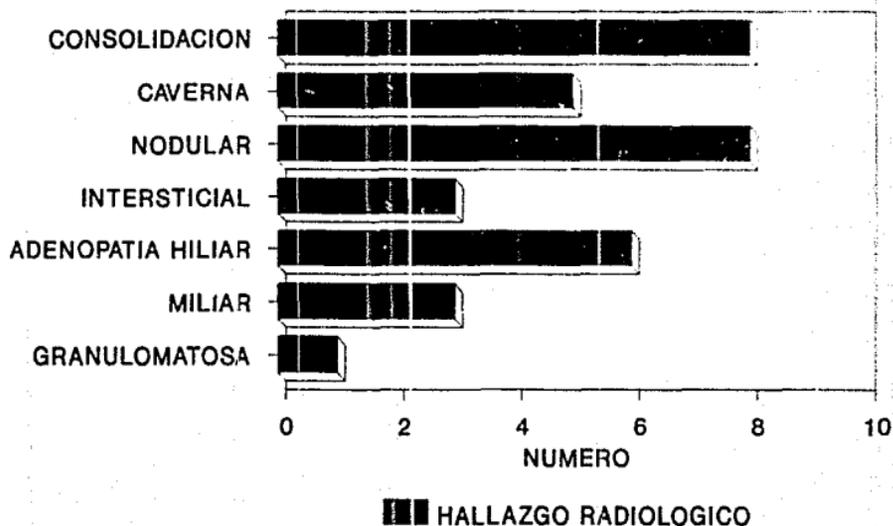
D= GANGLIONAR.

E= PULMONAR/MENINGEA.

CC= CRISIS CONVULSIVAS.

FIGURA 2

IMAGENES RADIOGRAFICAS EN NIÑOS MENORES DE UN AÑO DE EDAD CON DIAGNOSTICO DE TUBERCULOSIS EN EL HIM



DIAGNOSTICO.

CUADRO 6

	PPD +	BAAR ASP/ J. GAST.	BAAR ASP/ BRONQ.	CULTIVO BRONQ.	CULTIVO J. GAST.	ZN BRONQ.	ZN LCR.	BIOPSIA PULMONAR	BIOPSIA GANGLIO	AUR/ROD. ASPIRADO BRONQ.	NECROPSIA.
PULMONAR.	7	3	5	2	1	2	-	2	-	2	-
MENINGEA.	2	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-
HEPATIC.	1	1	2	1	-	-	-	-	-	-	1
GANGLIONAR.	1	0	0	-	-	-	-	-	2	-	-
PULMONAR/ MENINGEA.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

ASP= ASPIRADO.

LCR= LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO.

ZN = ZEE, NIELSEN.

AUR/ROD= AURAMINA RODAMINA.

CUADRO 7

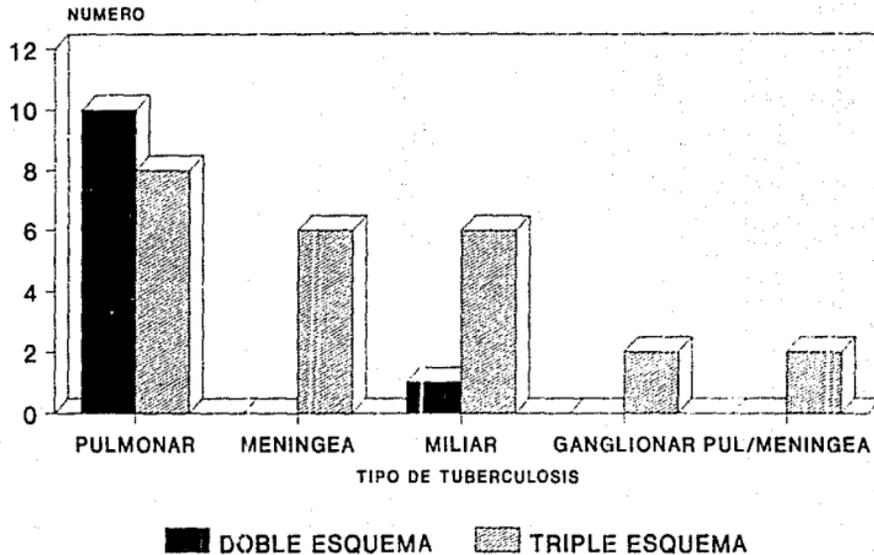
ESQUEMAS DE TRATAMIENTO INSTITUIDOS EN NIÑOS <1AÑO
DE EDAD CON Dx. DE TUBERCULOSIS EN EL HIM

TIPO DE TUBERCULOSIS	ESQUEMA ANTIFIMICO					
	I/R	I/E	I/R/P	I/R/E	I/E/ET	I/R/ET
PULMONAR	9	1	1	4	2	1
MENINGEA	0	0	3	3	0	0
MILIAR	1	0	2	3	0	1
GANGLIONAR	0	0	0	1	1	0
PULMONAR/ MENINGEA	0	0	1	1	0	0
TOTAL	10	1	7	12	3	2

I=ISONIACIDA, R=RIFAMPICINA, E=ESTREPTOMICINA,
P=PIRAZINAMIDA, ET=ETAMBUOL.

FIGURA 3

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO PARA LOS NIÑOS MENORES DE 1 AÑO DE EDAD CON Dx. DE TUBERCULOSIS



CUADRO 8

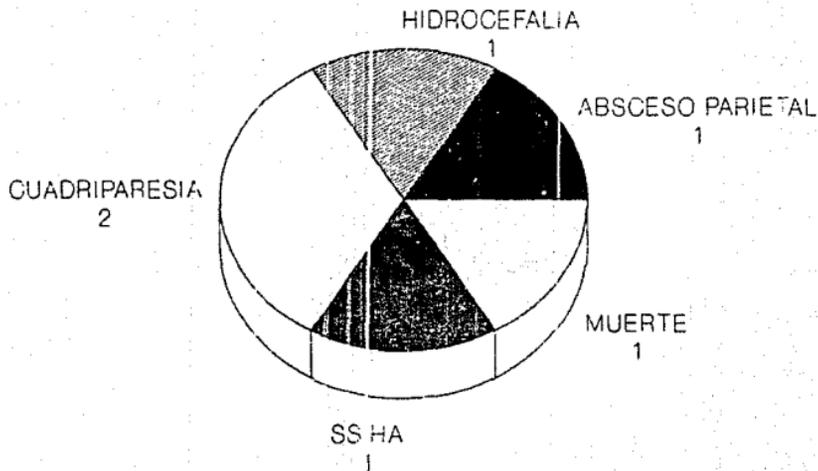
USO DE CORTICOESTEROIDES EN NIÑOS <1 AÑO DE EDAD
CON Dx. DE TB MILIAR Y MENINGEA EN EL HIM

TIPO DE TUBERCULOSIS (NUMERO)	CORTICOESTEROIDES			TIEMPO DIAS X(RANGO)
	DEXA	PDN	DEXA/PDN	
MENINGEA(6)	0	3	3	30(15-45)
MILIAR(7)	0	2	1	30(30-40)
TOTAL	0	5	4	

DEXA=DEXAMETASONA, PDN=PREDNISONA.

FIGURA 4

COMPLICACIONES DE LA MENINGITIS TUBERCULOSA EN NIÑOS MENORES DE UN AÑO DE EDAD



SSIHA-SINDROME DE SECRECION INAPRCPIADA DE HORMONA ANTIDIURETICA

CUADRO 9

**EVOLUCION AL EGRESO DE 35 NIÑOS <1 AÑO DE EDAD
CON Dx. DE TUBERCULOSIS EN EL HIM**

TIPO DE TUBERCULOSIS(No)	EVOLUCION			
	BUENA	SECUELAS	DEFUNCION	PERDIDOS
PULMONAR (18)	12	0	2	4
MENINGEA (6)	0	5	1	0
MILIAR (7)	3	1	2	1
GANGLIONAR (2)	1	0	0	1
PULMONAR/MENINGEA(2)	0	0	1	1
TOTAL (35)	16	6	6	7

BIBLIOGRAFIA.

- 1- Youmans G.P. Infectologia Clínica. 2da edición. 1982.
- 2- Eerhrman-Kliegman. Nelson, compendio de Pediatría, 1990.
- 3- R. S. Jeffrey, Multidrug therapy for tuberculosis in children. Pediatrics Infect. Dis. J. 1990;9 785-93.
- 4- H.D. Margaret, MD. Tuberculosis in children and Adolescents.- Clinics in Chest Medicine- vol 10, no. 3, september 1989.
- 5- Kline Mark W, M.D. I. Lorin Martin. Childhood Tuberculosis.- Adv. Pediatrics Dis 2:135-160, 1987.
- 6- R. Pacheco Carlos y Olvera C. Romulo. Control de la tuberculosis en México, Boletín de Sanit Panamá(1), 1988.
- 7- N. de Kantor Isabel, Barrera Lucis, Ritacco Viviana y Miceli-Isabel. Utilidad del enzoinmunoensayo en el diagnóstico de la tuberculosis. Bol. Of Sanit Panamá 110(6), 1991.
- 8- Casal N. Métodos microbiológicos de diagnóstico de la tuberculosis, artículo especial. Cátedra de microbiología y parasitología. Facultad de medicina. Universidad de Córdoba, España.
- 9- Martín Casabona N. y Vidal Pla R. Clínica y diagnóstico de la tuberculosis- Neumología. Laboratorio de microbiología y parasitología, servicio de neumología. Ciudad Sanitaria Vall Dhebron, Universidad Autónoma. Barcelona.
- 10- Peter, Giebink, Hall, Plotkin. Red Book, enfermedades infecciosas en pediatría. 20va edición 1986.
- 11- Gutierrez, Kunate, Santos, Muñoz. Manual de infectología, 20va edición, 1990.
- 12- Kumar L, Dhand R. D. Singhi P., Laskhmi Rao K. and Katariya S. A randomized trial of fully intermittent vs. daily followed by intermittent short course chemotherapy for childhood tuberculosis. Pediatr Infect Dis. J. 1990; 9:802-6.

- 13- Biddulp Fracp, J. Short course chemotherapy for childhood -- tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 1990; 9: 794-801.
- 14- Perez Stable Eliseo, MD. , C, Hopewel Philip MD. Current -- tuberculosis treatment Regimens. *Clinics in Chest Medicine--* vol 10. No 3, september 1989.
- 15- Medical section of the American Lung Association. Treat--- ment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults -- and children. American Thoracic Society. Marzo 1986.
- 16- D. O. Toole R. MD., F. Thornton G. M.D., Dexamethasone in -- Tuberculosis Meningitis, *Annals Of Internal Medicine.* Vol.-- 70 No. 1 Enero 1979.
- 17- R. Cooper A., M.D., Heneghan Walter, MD., Tuberculosis in a mother and her infant. *Pediatric Dis.* Vol 4 No. 2 Marzo 89.
- 18- E.Snider Dixie,MD., L. Ridders Hans, MD. Combs D. MPH. Tuber culosis in children. *Pediatrics Infect Dis J.* 7:271-278,1988.
- 19- C. Quinn Thomas. Interactions of the Human Immunodeficiency- Virus and Tuberculosis and the Implications for BCG Vaccina- tion. *Reviews of Infectious Diseases*, Vol II. Supplement 2-- March-April 1989.
- 20- Quesada Pascual Fausto. Diagnóstico inmunológico de la tuber culosis. *Salud Publica de México.* Vol 25. Numero 6, nov-Dic- 1983
- 21- W, Stead William,MD. Special problems in tuberculosis.Cli -- nics in Chest Medicine- vol 10, No. 3, september 1989.
- 22- Bañales Jose L. MD; Pineda R. Pedro, MD. Fitzgerald J. M.MD- Rubio Horacio, MD. Adenosine Diaminase in the Diagnosis of-- tuberculous Pleural Effusions. *Chest-99-2.* Febrero 1991.