



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A PACIENTES  
INMUNOCOMPROMETIDOS CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS  
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN LOS ÚLTIMOS 10  
AÑOS**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN

**INFECTOLOGÍA**

**PRESENTA:**

DR. GIANCARLO HERNÁN CRISTERNA TARRASA

**TUTOR:**

DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA

**ASESOR METODOLÓGICO:**

DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA



CIUDAD DE MÉXICO JULIO DE 2019



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.

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS  
CON DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
PEDIATRÍA EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS



DR. JOSÉ NICOLÁS REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN INFECTOLOGÍA



DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA  
TUTOR DE TESIS



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA  
ASESORA METODOLÓGICA

# ÍNDICE

<b>MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>4</b>
HISTORIA: .....	4
EPIDEMIOLOGÍA: .....	6
<i>Tabla 1</i> .....	6
<i>Tabla 2</i> .....	7
<i>Figura 1</i> .....	7
<i>Figura 2</i> .....	8
<i>Tabla 4</i> .....	9
MICROBIOLOGÍA: .....	10
<i>Tabla 5</i> .....	11
TRANSMISIÓN:.....	11
FISIOPATOGENIA: .....	12
<i>Tabla 6</i> .....	14
CUADRO CLÍNICO:.....	14
<i>Tabla 7</i> .....	15
<i>Tabla 8</i> .....	17
DIAGNÓSTICO:.....	18
TRATAMIENTO:.....	20
<i>Tabla 9</i> .....	21
PREVENCIÓN:.....	24
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>25</b>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>25</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>26</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>26</b>
GENERAL.....	26
ESPECÍFICOS.....	26
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>27</b>
TIPO DE ESTUDIO .....	27
CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	27
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	27
TABLA DE VARIABLES.....	28
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>30</b>
<i>Tabla 10</i> .....	31
<i>Gráfico 1</i> .....	32
<i>Gráfico 2</i> .....	33
<i>Gráfico 3</i> .....	34
<i>Tabla 11</i> .....	35
<i>Tabla 12</i> .....	36
<i>Gráfico 4</i> .....	38
<i>Gráfico 5</i> .....	38
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>39</b>
<b>CONCLUSIONES:.....</b>	<b>43</b>
<b>ANEXO 1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....</b>	<b>45</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>46</b>

## **MARCO TEÓRICO**

La Tuberculosis es una de las enfermedades infecciosas más antiguas conocidas que afecta al ser humano y probablemente es el microorganismo que ha matado a más personas en la historia de la humanidad. Se han realizado análisis en el que se documenta que el microorganismo se originó aproximadamente hace 15,000 a 20,000 años. La división de la diversidad de las cepas actuales se cree que ocurrió aproximadamente hace 250 a 1000 años. (1)

**HISTORIA:** En la antigua Grecia, Hipócrates llamó a la enfermedad “Ptisis”, en la que se describía principalmente un síndrome consuntivo grave con lesiones pulmonares similares a cavernas llamados fima. En la edad media la enfermedad continuaba siendo importante, sin embargo, hay poco registro de ella. No fue sino hasta el siglo XIX en la que cobró mayor importancia por la migración intensa y el hacinamiento que la situación social provocaba en esa época. A principios de 1800, en Londres, Hamburgo y Estocolomo se estimaba una incidencia de 800-1000/100,000 persona-año. En 1865 Villemin, un cirujano francés, demostró la naturaleza infectante de la enfermedad al inocular un conejo con pus de un paciente con Tuberculosis, la cual posteriormente desarrolló la enfermedad. El cambio radical en cuanto al conocimiento y estudio de la enfermedad sucedió en 1882 gracias al médico alemán Robert Koch, quien fue el primero en identificar al bacilo causante de la enfermedad. Ocho años más tarde, desarrolló la tuberculina, que inicialmente se creyó que podía servir como tratamiento, pero posteriormente, por medio de purificación y estandarización (Purificación de Mantoux) se utilizó como método diagnóstico. (1)

A principios del siglo XX no existía tratamiento definitivo de la enfermedad. A los pacientes se les recurrió a múltiples intervenciones que incluían enviarlos a los Sanatorios (Instituciones que albergaban a los pacientes con Tuberculosis al aire libre la cual aparentemente mejoraba los síntomas y la enfermedad) y procedimientos quirúrgicos como realización de neumotórax. Posteriormente, en los esfuerzos para erradicar y disminuir la propagación de la enfermedad, los franceses Albert Calmette y Camille Guérin iniciaron la investigación para la preparación de una vacuna que

previniera la enfermedad. Esto lo lograron al atenuar una cepa de *M. bovis* al subcultivarla cada 3 semanas durante 13 años (un total de 231 veces) creando el Bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Posterior a esto, en 1921 administraron por primera vez la vacuna en lactantes, por vía oral la cual demostró disminuir la probabilidad de adquirir la enfermedad. Sin embargo, el uso de la vacuna tuvo un retroceso ya que, en diciembre de 1929, en Lübeck, Alemania se administraron 251 dosis a neonatos de forma oral en tres ocasiones de vacuna de BCG contaminada con una cepa de *M. tuberculosis* la cual provocó 173 (69%) pacientes que presentaran infección clínica o radiológica mientras 72 de ellos murieron (29%) (2). Si bien fue un evento desafortunado en el combate contra la Tuberculosis, también mostró que el ser humano tiene la capacidad de poder combatir la infección desde temprana edad, así como que la cantidad de inóculo es importante para el desarrollo de la enfermedad, así como el pronóstico, ya que hubo dos neonatos que con bajo inóculo desarrollaron enfermedad y murieron, siendo ellos más susceptibles a la infección. (1)

El combate contra la Tuberculosis por medio de fármacos inició aproximadamente en el año de 1943 y 1945 con el descubrimiento del ácido para-aminosalicílico y la tiosemicarbazona respectivamente, los cuales fueron los primeros agentes con actividad bactericida contra la micobacteria. En 1944 Albert Schatz y colaboradores descubrieron la estreptomina, aminoglucósido altamente efectivo para el tratamiento de la Tuberculosis. Poco tiempo después, en 1952 se desarrolló la isoniazida, fármaco que hasta el día de hoy es la piedra angular del tratamiento antituberculosis, seguido en 1957 por la rifampicina. En la década de los 70s se agregaron la pirazinamida y el etambutol, constituyendo el cuádruple esquema que hoy en día se conoce para el tratamiento estándar antituberculosis. Actualmente el avance en el desarrollo de nuevos fármacos y vacunas antituberculosis se encuentra limitado, ya que no se ha podido encontrar nuevas formulaciones químicas o vacunas que sean de utilidad para el combate de la enfermedad además de la aparición de cepas de Tuberculosis resistentes al tratamiento convencional conocidas como Tuberculosis Multidrogorresistente (MDR) que se define como resistencia a la Isoniazida y Rifampicina, pilar del tratamiento de la Tuberculosis. (1)

**EPIDEMIOLOGÍA:** La Tuberculosis es la enfermedad infecciosa que más muertes en el mundo produce por si sola. Se estima que más de 2 mil millones de personas están contagiadas de Tuberculosis, al menos en fase latente. De acuerdo al reporte global de Tuberculosis de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2018 se estima que existieron 10 millones de casos nuevos de Tuberculosis en el mundo con una incidencia de 133 casos por 100,000 habitantes. La mayoría de los casos ocurren en países en desarrollo, de los cuales, en 30 países se presentan el 87% de los casos de Tuberculosis en el mundo. Los países que más casos de Tuberculosis reportan en el mundo son la India, China, Indonesia, Filipinas, Pakistan, y Nigeria, en los cuales se concentran el 60% de los casos de Tuberculosis (Tabla 1). Los países que mayor incidencia por 100,000 habitantes/año reportan son Lesoto, Sudáfrica, Filipinas, Mozambique y República Popular Democrática de Corea 513. La mortalidad por Tuberculosis a nivel mundial se reporta en 12% con aproximadamente 1.2 millones de muertes en 2018 de las cuales aproximadamente el 45% son por Tuberculosis MDR. En cuanto a regiones del mundo de acuerdo a la OMS, la región del Sureste de Asia es la que mayor número de casos reporta con 4.4 millones, seguido de África con 2.4 millones y en tercer lugar la región del Oeste del Pacífico con 1.8 millones (Tabla 2). (3)

Tabla 1.

PAISES CON MAYOR NÚMERO DE CASOS DE TUBERCULOSIS EN EL MUNDO		
PAÍS	INCIDENCIA X 100 MIL	CASOS EN MILES
INDIA	204	2740
CHINA	63	889
INDONESIA	319	842
FILIPINAS	554	581
PAKISTAN	267	525
NIGERIA	219	418

*Tomado de Global Tuberculosis Report 2018, WHO (3)*

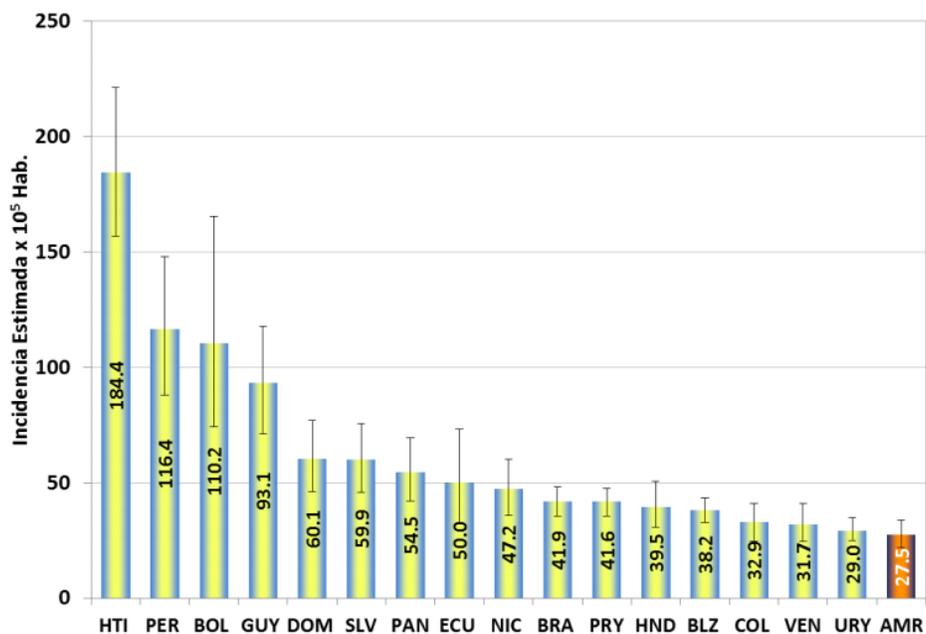
Tabla 2.

PAISES CON MAYOR INCIDENCIA DE TUBERCULOSIS EN EL MUNDO		
PAÍS	INCIDENCIA X 100 MIL	CASOS EN MILES
LESOTO	665	15
SUDÁFRICA	567	322
FILIPINAS	554	581
MOZAMBIQUE	551	163
RDP DE COREA	513	131
PAPUA NG	432	36

Tomado de *Global Tuberculosis Report 2018, WHO* (3)

En la región de las Américas se reporta aproximadamente 282 mil casos nuevos de Tuberculosis, siendo Brasil, Perú, México, Haití y Colombia los países que más casos reportan en la región. Los países con mayor incidencia por 100,000 habitantes/año son Haití, Perú, Bolivia, Guyana y República Dominicana. En la figura 1 se resumen los datos más importantes de acuerdo al año 2017 en la región de las Américas. (4)

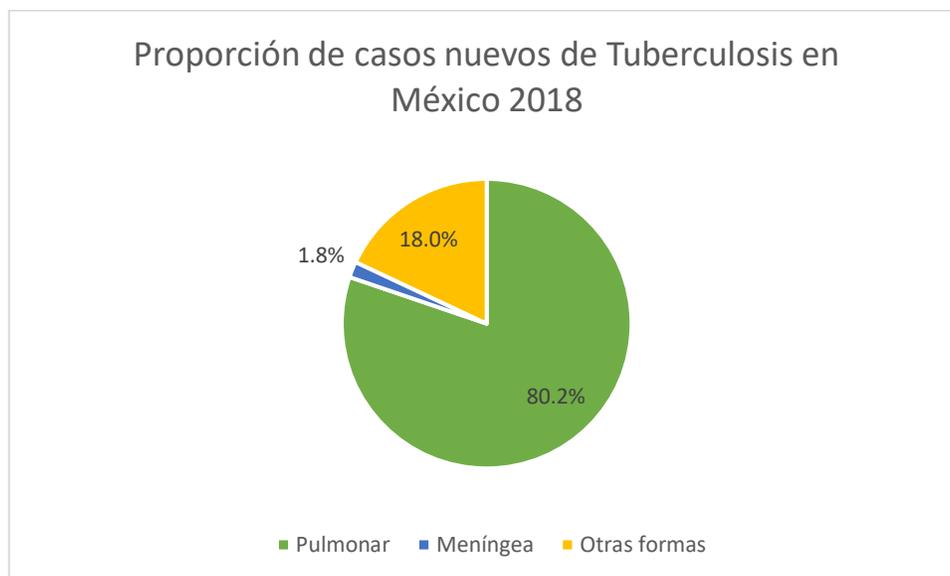
Figura 1. Incidencia estimada de casos de Tuberculosis en la Región de las Américas 2017



Tomado de *Situación de Control de Tuberculosis de las Américas, PAHO 2018* (4)

En México la Dirección General de Epidemiología en su boletín informativo del 2018, se reportaron 21091 casos de Tuberculosis de los cuales 16918 (80.2%) fueron pulmonares, 375 (1.8%) fueron meníngea y 3797 (18%) fueron otras formas de Tuberculosis ya que no se especifica localización del diagnóstico (Figura 2). Sin embargo, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) estima que hay 28 mil casos de Tuberculosis en México por año, ya que no todos los casos nuevos se registran. Con dichos datos se estima incidencia anual de 16.0 a 21.8/100,000 habitantes. El mayor número de casos se reporta en hombres en un 62% con una razón hombre a mujer de 1.6:1 y aproximadamente el 9% de los casos son en menores de 20 años de edad. (5)

Figura 2.



En cuanto a los estados de la República Mexicana que mayor número de casos reportan son Veracruz, Baja California, Nuevo León, Chiapas, Tamaulipas, Sonora, Guerrero y Sinaloa (Tabla 4). En combinación, estos 8 estados constituyen a más del 50% de los casos del país. La tasa de mortalidad en nuestro país se estima que esté entre 2.0 y 2.3 muertes por cada 100,000 habitantes/año con un registro aproximado de 2800 pacientes que fallecieron por Tuberculosis en 2017. (5)

Tabla 4.

CASOS NUEVOS DE TUBERCULOSIS POR ESTADO		
ESTADO	CASOS NUEVOS 2018	PORCENTAJE (n=21091)
VERACRUZ	2346	11.1%
BAJA CALIFORNIA	2080	9.9%
NUEVO LEON	1369	6.5%
CHIAPAS	1148	5.4%
TAMAULIPAS	1148	5.4%
SONORA	1083	5.1%
GUERRERO	1085	5.1%
SINALOA	1036	4.9%

*Tomado de referencia: (5)*

Uno de los problemas más importantes que enfrenta la lucha contra la Tuberculosis es la aparición de la Tuberculosis MDR ya que aumenta significativamente los costos de atención médica, la propagación de la enfermedad y sobretodo la mortalidad por la enfermedad. En el mundo se reportaron 558 mil casos de Tuberculosis MDR con una tasa estimada de 7.4 casos por 100,000 habitantes correspondiendo al 5.5% de todos los casos de Tuberculosis mundial. En México se reportan aproximadamente 1000 casos de pacientes con Tuberculosis MDR siendo el 3.4% de todos los casos de Tuberculosis en nuestro país. (3)

De acuerdo a los casos pediátricos en el mundo, se reporta que aproximadamente 750 mil personas menores de 15 años de edad adquieren la enfermedad anualmente siendo la mortalidad más alta en este grupo etario, principalmente relacionado a que existen mayor número de formas graves de la enfermedad, principalmente Tuberculosis miliar y meníngea en los niños menores de 2 años de edad. En México en el año 2017 se reportaron 1826 (8.4%) casos en menores de 20 años de los cuales el 69% fueron Tuberculosis pulmonar, 28% otras formas de Tuberculosis y 3% Tuberculosis meníngea. (3,5)

En cuanto a pacientes inmunocomprometidos, existe información extensa relacionado a la Tuberculosis concomitante con la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV). De acuerdo a la OMS, en el año 2017 se reportaron 920 mil casos de Tuberculosis en coinfección con HIV con una incidencia estimada de 9.2 casos por 100,000 habitantes/año (3). Sin embargo, la información relacionada a otro tipo de inmunodeficiencias es limitada. De estas, la Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC) es la que más se ha estudiado en correlación con Tuberculosis. En un estudio multicéntrico que incluyó a nuestro país en el que se analizaron 71 pacientes con EGC, se encontró que el 44% de los pacientes presentaron Tuberculosis, además de que el 75% presentaron eventos adversos relacionados a la vacunación con BCG (6). Otras series en China reportan que la incidencia de Tuberculosis en pacientes con EGC varía desde 41% hasta 50% (7). Tomando en cuenta otro tipo de inmunodeficiencias que no incluyan HIV (ya sea primaria o adquirida) si bien se conoce el mecanismo fisiopatogénico por el cual la infección progresa, existe poca información relacionada con la frecuencia de las mismas.

**MICROBIOLOGÍA:** *M. tuberculosis* corresponde al Orden Actinomycetales, Familia Mycobacteriaceae y Género *Mycobacterium*. Morfológicamente corresponde a un bacilo con pared celular amplia, no esporulado de 1 a 5 micrómetros de largo y 0.2 a 0.4 micrómetros de ancho ligeramente curvado. Una de las características únicas de la bacteria es la pared celular, la cual contiene ácido micólico en un 50% a 60% lo que confiere características tintoriales únicas, siendo resistente a las tinciones convencionales. Además, esta pared favorece la resistencia al ambiente por medio de desecación, así como a peróxido de hidrógeno. Otros elementos de pared celular importantes en la virulencia y en la resistencia a la inmunidad son el lipoarabinomanano y el arabinogalactano (8).

El género *Mycobacterium* se diferenció desde mediados del siglo XX gracias a Ernest Runyon, quien las dividió por medio del crecimiento en cultivos en dos grandes grupos; los de rápido crecimiento (crecimiento en < 7 días) y los de lento crecimiento (a partir del

7º día). Las micobacterias de lento crecimiento se dividen en tres grupos: 1) Fotocromógenas, las cuales emiten pigmento al ser estimuladas por la luz; 2) Escotocromógenas, las cuales emiten pigmento al ser estimuladas por luz o en la oscuridad y 3) No fotocromógenas, las cuales no emiten pigmento. El complejo *M. tuberculosis* se encuentra en el grupo de las no fotocromógenas (Tabla 5), en el cual se describen 9 especies, siendo las más importantes *M. tuberculosis hominis*, *M. bovis* y *M. africanum*, mientras que existen dos nuevas especies recientemente descritas en 2010 (*M. mungi*) y 2012 (*M. orygis*). (9)

Tabla 5.

CLASIFICACIÓN DE RUNYON DE LAS MICOBACTERIAS		
GRUPO	EJEMPLOS	TIPO DE INFECCIÓN
FOTOCROMÓGENAS (GRUPO I)	<i>M. kansasii</i> <i>M. asiaticum</i>	Tuberculosis ganglionar, pulmonar o cutánea Tuberculosis pulmonar
ESCOTOCROMÓGENAS (GRUPO II)	<i>M. szulgai</i> <i>M. scrofulaceum</i> <i>M. gordonae</i>	Tuberculosis pulmonar, cervical Tuberculosis cutánea y cervical en niños Comensal, principalmente en vejiga
NO FOTOCROMÓGENA (GRUPO III)	Complejo <i>M. tuberculosis</i> Complejo <i>M. avium</i> <i>M. xenopi</i> <i>M. ulcerans</i>	Causante principal de Tuberculosis a nivel mundial En inmunocomprometidos (p.e. HIV) Tuberculosis pulmonar en adultos Úlcera de Buruli (África Subsahariana)
RAPIDO CRECIMIENTO (GRUPO IV)	<i>M. abscessus</i> <i>M. fortuitum</i> <i>M. chelonae</i>	Diseminada en inmunocomprometidos Infecciones postquirúrgicas de implantes Infecciones cutáneas y postquirúrgicas

Adaptado de: (9)

**TRANSMISIÓN:** La transmisión del microorganismo se conoce desde mediados del siglo XIX, no obstante, no se ha esclarecido de forma específica en la que esto ocurre. Existen múltiples estudios que buscan definir la forma y el tiempo mínimo de transmisión sin llegar a una conclusión sólida. De forma general se sabe que el bacilo se transmite eficientemente por medio de diseminación aérea ya que en las gotículas expulsadas por un paciente enfermo de Tuberculosis pulmonar miden < 5 micrómetros, facilitando su propagación por el aire llevando a una tasa de ataque muy variable que va desde un 25 hasta un 80% (10,11). Se describe que un acceso de tos puede generar hasta tres mil gotas al igual que una conversación de 5 minutos. Los factores que mayoritariamente

favorecen el contagio son la alta carga bacilar del paciente enfermo, la pobre ventilación de la habitación y el contacto estrecho (10). Existen estudios en donde se demuestra que un contacto de al menos 8 horas en un avión puede producir contagio con un riesgo general de 0.1-1.3% (12). En el caso de la transmisión de los pacientes pediátricos, hasta el 75% de los casos provienen del cuidador principal (13). No obstante, en los países de alta prevalencia de Tuberculosis, solo del 8 al 20% se transmite por medio de contacto en el hogar (14). Es por ello, que de las formas más efectivas de evitar la transmisión implica detectar al paciente índice y dar tratamiento oportuno, además de disminuir el contacto estrecho de los contactos.

**FISIOPATOGENIA:** El mecanismo de contagio e infección de *M. tuberculosis* es complejo, sin embargo, sigue una línea básica de adquisición, inmunidad del huésped y contención o diseminación de la infección. Desde 1930, Anton Ghon describió en más de 2 mil autopsias que el sitio de entrada de la infección es el pulmón en el 96% de los casos, mientras que la adquisición intestinal es el 1.14% (13).

La primoinfección inicia cuando la micobacteria ingresa al pulmón. Se sabe que con un mínimo de 10 micobacterias es suficiente para presentar infección. El bacilo viaja por el árbol respiratorio y al llegar a los alveólos se presenta una fase temprana de respuesta inmunitaria dada por los macrófagos alveolares (10). *M. tuberculosis* cuenta con un complejo sistema de evasión de la respuesta inmune dentro de los cuales los cuatro más importantes son: 1) Resistencia micobacteriana a las especies reactivas de oxígeno, 2) Inhibición de la fusión del fagolisosoma, 3) Inhibición de la acidificación del lisosoma y 4) Escape de la micobacteria del lisosoma hacia el citoplasma (15). Por tal motivo existe un periodo de incubación variable llamado fase prealérgica que va desde 4 a 8 semanas, aunque en algunos casos se ha descrito que puede ser hasta de 24 meses (16). Posterior a esta fase, el 90% de los contagiados logran controlar la infección y no demuestran signos de haberse contagiado con la misma. No obstante, cuando el huésped no es capaz de controlar la infección (p.e. en inmunodeficiencias o con cargas bacilares altas) se genera una diseminación pulmonar y sobre todo linfática en la que se genera el complejo de Ranke (neumonitis, linfangitis y linfadenitis). El primer nódulo linfático que

se infecta es conocido como nódulo de Gohn, en el cual en el caso de los niños, se calcifica como medio de contención de la infección, pero puede permitir que existan bacterias en fase latente que años después se reactiven y generen infección (13,16). En algunos casos, la micobacteria viaja por medio de la linfa, posteriormente llega a la sangre generando la diseminación hematológica inicial, que principalmente en los pacientes con inmunodeficiencias o los menores de dos años de edad, se ha demostrado mayor riesgo de Tuberculosis diseminada (13)

Los pacientes que han tenido contacto con la micobacteria previamente generan una respuesta inmunitaria de hipersensibilidad de tipo IV (granulomatosa) por medio de linfocitos CD4+ así como fagocitosis estimulada por el sistema de Interleucina 12- Interferon gamma. Este proceso es medible mediante la estimulación artificial externa con la reacción de la tuberculina conocido como prueba de Mantoux por medio del Derivado de Péptido Purificado (PPD), el cual consta de fracciones específicas de las micobacterias que generan dicha respuesta. Esta reacción aparece entre la segunda y octava semana posterior a la infección primaria, posterior a la fase prealérgica (16,17).

Cuando la infección no es controlada de forma correcta, se presenta la enfermedad pulmonar progresiva primaria, en la que la micobacteria genera destrucción gradual y progresiva de los alveolos pulmonares. En estos casos es importante mencionar que además, los pacientes pediátricos son paucibacilíferos, esto por una menor respuesta del epitelio bronquial, y de la misma manera, menor propensión a generar cavernas, a diferencia de los pacientes adultos en quienes está descrito que pueden vivir hasta mil millones de bacilos favoreciendo la infectividad y la transmisión (13).

Dado que el proceso de inmunidad en contra de la infección por *M. tuberculosis* es muy complejo y requiere un sistema inmune altamente efectivo, es entendible que en los casos en los que existen deficiencias en el mismo, favorece la propagación y la gravedad de la infección. Se han determinado múltiples defectos de la inmunidad primaria y secundaria que apoyan a la infección; los más comunes son la infección por HIV, tratamiento inmunosupresor y la EGC entre otros (Tabla 6) (17,18).

Tabla 6.

INMUNODEFICIENCIAS MÁS COMUNES ASOCIADAS A INFECCIÓN POR GÉNERO <i>MYCOBACTERIUM</i>		
TIPO DE INMUNODEFICIENCIA	CARACTERÍSTICAS DEL DEFECTO INMUNE	SUSCEPTIBILIDAD A OTRAS INFECCIONES
<b>ADQUIRIDAS</b>		
Inmunosupresores	Defecto inmune generalizado	Si
Infección por HIV	Defecto de la respuesta de CD4+	Si
Anticuerpos Anti TNF-alfa e IFN-gamma	Bloqueo de respuesta inmune mediada por estímulo de TNF-alfa o IFN-gamma	Si
<b>PRIMARIAS</b>		
Inmunodeficiencia Combinada Grave	Ausencia de inmunidad adaptativa (Linfocitos T deficientes o defectuosos)	Si
EGC	Defecto del estallido respiratorio en fagocitos	Si
<b>MSMD</b>		
Deficiencia Receptor IFN-gamma	Defecto en la respuesta dirigida a la estimulación por medio de IFN- gamma	No
EGC: Enfermedad Granulomatosa Crónica; IFN: Interferón; MSMD: Susceptibilidad Mendeliana a Enfermedades por Micobacterias; TNF: Factor de Necrosis Tumoral		

*Adaptado de:* (18)

**CUADRO CLÍNICO:** La infección por *M. tuberculosis* depende de la localización en la que se presente. En cuanto a la infección pulmonar, ya que es la más frecuente, existen diversas series que describen los síntomas más comunes que son la fiebre prolongada, tos de más de 2 a 3 semanas de evolución, pérdida de peso y sudoración nocturna (Tabla 7). Empero, en el caso de los pacientes pediátricos, se modifica importantemente esta sintomatología, por las características inherentes de la edad y desarrollo de los niños.

Tabla 7.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS MÁS COMUNES EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA				
SIGNO/SÍNTOMA	MÉXICO (N=87)	EAU (N=151)	PERÚ (N=2855)	COLOMBIA (N=56)
FIEBRE PROLONGADA	94.3%	25.0%	84.0%	76.3%
TOS > 2 SEMANAS	77.0%	93.8%	72.0%	73.3%
PÉRDIDA DE PESO	55.2%	37.5%	58.0%	31.6%
EXPECTORACIÓN	22.9%	-	-	-
HEMOPTISIS	5.7%	-	12.0%	13.2%
SUDORACIÓN NOCTURNA	-	-	20.0%	10.5%

EAU: Emiratos Árabes Unidos

*Tomado de referencias: (19–22)*

Otros estudios han determinado la sensibilidad y especificidad de los síntomas en pacientes sin comorbilidades de acuerdo a la edad, destacando que en los pacientes menores de 3 años los signos y síntomas con mayor sensibilidad son la fatiga (94%), la tos de más de tres semanas de duración (90%) y la prueba de tuberculina positiva (89%); mientras que los mayores de tres años fueron la prueba de tuberculina positiva (81%), la tos de más de tres semanas de duración (80%) y la pérdida de peso objetiva (75%). Los signos y síntomas más específicos en los menores de 3 años son la dificultad respiratoria (99%), la hemoptisis (98%), el dolor torácico (96%), la fiebre (92%) y la tos de más de 4 semanas de duración (90%), entretanto los mayores de 3 años son Hemoptisis (100%), dolor torácico (99%), fatiga y sudoración nocturna (95%) y la tos de más de 4 semanas de duración (90%) (23).

Los pacientes con Tuberculosis extrapulmonar (p.e. ganglionar, abdominal, meníngea etc.) presentan síntomas y signos específicos de cada una de las localizaciones documentadas. La localización extrapulmonar más frecuente de Tuberculosis en pediatría es la ganglionar, encontrándose en un 60 a 75% de los casos extrapulmonares. Estos pacientes debutan con un crecimiento ganglionar de más de 4 semanas de evolución mayor a 2 cm de diámetro (88%) de consistencia renitente, móvil y en

ocasiones múltiple (40%) correlacionando con una respuesta al PPD > 10 mm en un 95% y con síntomas y signos generales acompañantes en un 60%, siendo los más frecuentes fatiga (54%), falla para crecer (28%), tos (25%) y fiebre (20%). La localización más frecuente es la cervical en un 70% a 75% de los casos. En estos pacientes se describe que la radiografía de tórax está alterada hasta en poco más de la tercera parte de los casos (24,25).

La Tuberculosis meníngea y diseminada se describen como formas graves de la enfermedad, siendo más comunes en niños menores de 5 años de edad. El enfoque actual de la vacunación contra la Tuberculosis por medio de la aplicación de la vacuna de BCG es principalmente para disminuir el riesgo de estas formas de la enfermedad. La Tuberculosis miliar se describe fisiopatológicamente como una diseminación hematogena con depósito de micobacterias en el espacio subaracnoideo, provocando inflamación crónica y progresiva grave, llevando a un desenlace fatal en los casos no tratados. Aparece algunas semanas después de la diseminación y se divide en tres fases: 1) Prodrómica: con duración de 1 a 2 semanas en la que existen síntomas generales como fiebre (91%), somnolencia (89%), cefalea (32%) irritabilidad y malestar general; 2) Meníngea: Signos meníngeos francos con letargia (92%), vómito (91%) y alteraciones de nervios craneales (más frecuente el VI y III en un 62%) con duración aproximada de 1 semana y 3) Paralítica: Coma y datos de decerebración con consiguiente muerte o secuelas graves (26). El tratamiento oportuno (en la primera fase) disminuye hasta <1% el riesgo de muerte, aunque existe riesgo de disminución del coeficiente intelectual, mientras que en las fases tardías la mortalidad alcanza hasta en un 60 a 80% con 100% de secuelas neurológicas (13,27,28).

La Tuberculosis diseminada es más frecuente en los lactantes, esta se da por una limitada capacidad de los macrófagos y del sistema inmune para contener la primoinfección, generando diseminación a otros órganos. Esta forma de Tuberculosis es grave y de evolución más rápida. Es importante recalcar que los pacientes con diferentes grados de inmunosupresión o los que presentan inmunodeficiencias primarias presentan mayor riesgo de estas formas de la enfermedad, además de que generalmente no se les

puede aplicar la vacuna de BCG, ya que al ser de bacterias vivas atenuadas, en los pacientes con este tipo de impedimento inmune se puede diseminar y provocar infección grave por la cepa vacunal (29). Existen otras formas de Tuberculosis menos frecuentes las cuales se resumen en breve en el Tabla 8 (10,13,16).

Tabla 8.

OTRAS LOCALIZACIONES DE TUBERCULOSIS	
SITIO	DESCRIPCIÓN
CUTÁNEA	Inoculación directa del bacilo en piel traumatizada. Lesión indolora ulcerada sin inflamación acompañante. Se acompaña de linfadenitis regional. Otras formas, papulas tuberculoideas y Eritema nodoso
ÓSEA	1 al 5% de los niños. Más en lactantes por flujo vascular a hueso (metáfisis). Lesiones vertebrales por contigüidad de linfadenitis. Vertebral (cuerpo vertebral 41%, siendo más frecuente Torácica 31%, lumbar 29%, ambos 20%. Recuperación con tratamiento oportuno 80-90%.
ABDOMINAL	Por ingesta de bacilos que ingresan a las placas de Peyer. Gastroenteritis raro. Causa dolor abdominal y heces con sangre.
PERITONEAL	Por foco intestinal, acompañado de líquido. Pueden palpase los ganglios mesentéricos.
PLEURAL PERICÁRDIO	Raro en niños, por diseminación de ganglios mediastinales. Exudado por linfadenopatías locales (p.e. Conducto Arterioso), posterior hemorragia y granulomas. Fases tardías hay fibrosis y tamponade.

*Adaptado de:* (10,13,16)

Finalmente, la Tuberculosis latente se define como la presencia de pruebas reactivas contra antígenos de *M. tuberculosis* (p.e. PPD o IGRA) la cual no se manifiesta con datos clínicos o alteraciones radiográficos. Se estima que más de 2 mil millones de personas en el mundo padecen esta enfermedad (3,30). El problema de padecer este diagnóstico es el riesgo de reactivación durante la vida (principalmente en niños), el cual varía desde un 30 a 40% en los pacientes menores de 1 año, 10 a 20% en los adolescentes y 2% en los pacientes escolares de 5 a 10 años (31). Existen recomendaciones bien definidas para el tratamiento de Tuberculosis latente, sin embargo, estas solo son aplicables a países de baja endemicidad de tuberculosis. En países como México la recomendación de dar tratamiento de Tuberculosis latente esta dirigida a los pacientes con ciertos factores de riesgo o relacionados con la ocupación (30,32).

**DIAGNÓSTICO:** El diagnóstico de Tuberculosis es muy complejo dado que el índice de recuperación del bacilo y la detección de la enfermedad es un reto. El diagnóstico de Tuberculosis pulmonar o de otras formas de Tuberculosis siempre es precedido de una investigación dirigida a los antecedentes epidemiológicos, así como el contacto directo con una persona que presente la enfermedad y que tenga la capacidad de transmitirla. Existen reportes en los que se documenta que los pacientes con Tuberculosis de reciente diagnóstico, tienen una exposición comunitaria al bacilo de la Tuberculosis (COMBE) entre 33% y 59%, mientras que en el caso de los niños, hasta el 75% de las exposiciones son por medio del cuidador principal (13,16).

Como se mencionó previamente, los datos clínicos pueden ser poco definidos en el caso de los pacientes pediátricos con Tuberculosis y los datos clínicos son más inespecíficos en los pacientes que presentan algún grado de inmunosupresión. Es por ello que se han desarrollado diversas técnicas de estudio para el diagnóstico de la enfermedad (33). Una de las más importantes y de las más elementales que se deben de realizar es la radiografía de tórax. En ella se pueden detectar diversas lesiones compatibles con Tuberculosis pulmonar e incluso, una radiografía normal sin síntomas sugestivos puede llegar a tener un valor predictivo negativo de hasta 99% para descartar la enfermedad. Los datos radiográficos más comunes varían de acuerdo a las series, pero en general se reporta que la consolidación y los nódulos mediastinales son de los hallazgos más consistentes, principalmente en niños, ya que ellos no generan cavernas frecuentemente. Otros hallazgos que se han descrito son derrame pleura, atelectasia, síndrome del lóbulo medio, micronódulos, calcificaciones entre otras lesiones (19,34).

En el momento en el que se tenga la sospecha clínica y radiológica de Tuberculosis, se debe de pasar a la toma de muestra para detección del bacilo. Existen técnicas tintoriales y de cultivos que utilizadas desde hace más de 100 años (1), sin embargo, la identificación del microorganismo es limitada ya que depende en muchas ocasiones de la capacidad del paciente para poder expulsar el esputo y obtener una muestra directa de secreción pulmonar, o en los casos en los que la Tuberculosis sea extrapulmonar, es complicado la identificación directa de los microorganismos con estas técnicas

convencionales por la dificultad de la obtención de la muestra (35). La más utilizada en el mundo por su bajo costo, así como por la facilidad de realizarla es la tinción para detección de Bacilos Ácido Alcohol Resistentes (BAAR). Existen diversas técnicas para realizar la tinción; la más utilizada es la técnica de Ziehl Neelsen en la que se tiñen las micobacterias (y otros Actinomycetales) por medio de un colorante rojo (p.e. fuscina) que se adhiere por medio de calor a la pared de la bacteria (9). Otras técnicas son la de Kinyoun (sin calor) o la Auramina-Rodamina (fluorescencia). La sensibilidad general de las técnicas tintoriales ronda un 50% a 60%, aumentando un 5% a 10% cuando se hacen técnicas fluorescentes (10).

No obstante, existe gran variabilidad de la sensibilidad de la técnica tintorial, la cual depende altamente de la edad del paciente, de la localización de la lesión y de la técnica de toma de la muestra. Por este motivo, se han desarrollado técnicas moleculares mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que detectan una Secuencia de Inserción del genoma de las micobacterias conocido como IS6110 el cual es constante en todas las especies del complejo *M. tuberculosis* (13). Esta técnica, además de ser muy rápida (tarda 2 a 3 horas), mejora probabilidad de detección de la bacteria ya que llega a detectar incluso DNA de bacilos muertos. De acuerdo a dos metanálisis recientes, la sensibilidad a la prueba depende mucho de la localización de la infección y ronda entre 60% hasta 95% con una especificidad de 98% (36–38). Otra ventaja que ofrece la PCR es que también detecta el gen de resistencia a la rifampicina (*rpoB*), el cual cuando se expresa, correlaciona con un 90% de probabilidad de también ser resistente a isoniazida por lo que se logra detectar micobacterias MDR (33). La limitante más importante de la técnica es el costo que requiere el tener un equipo para procesamiento y detección de la muestra y por consiguiente no todos los laboratorios de bacteriología cuentan con estos métodos.

A pesar de que existen técnicas nuevas y rápidas para la detección del bacilo, estas nunca excluyen el tomar un cultivo de la muestra para el aislamiento y la realización de sensibilidad a fármacos antituberculosis. Desde principios del siglo XX se desarrollaron cultivos para la detección de las micobacterias y posteriormente, estos se han modificado

a la base original para favorecer el crecimiento del microorganismo. El más común y utilizado actualmente es el medio de Löwenstein-Jensen. El problema principal con los cultivos es que tardan entre 3 a 8 semanas para ser positivos, ya que el *M. tuberculosis* presenta división celular aproximadamente cada 6 a 20 horas. Por tal motivo se desarrollaron nuevas técnicas de identificación en cultivos por medio de métodos automatizados, los cuales detectan de forma inmediata el crecimiento del bacilo (9,39).

Todas estas técnicas y procedimientos varían de acuerdo a la localización de la infección y en el caso de los pacientes inmunocomprometidos, es necesario hacer uso de cada una de las medidas, equipo y procedimientos para la detección del microorganismo ya que el aislamiento del mismo puede estar comprometido por la naturaleza misma de la infección y sobre todo de la respuesta inmune del organismo (40).

Por todas estas complicaciones al momento de tratar de diagnosticar la enfermedad, en 2015 se realizó un consenso para definir la infección por Tuberculosis pulmonar de acuerdo a características clínicas y de laboratorio en la que sobresalen tres rubros: 1) Tuberculosis confirmada por laboratorio; 2) Tuberculosis no confirmada con signos y síntomas compatibles con Tuberculosis, radiografía de tórax sugestiva, exposición cercana a paciente con diagnóstico de Tuberculosis, respuesta clínica al tratamiento antituberculosis y respuesta inmunológica por medio de IGRA o PPD; 3) Tuberculosis poco probable con negatividad a los primeros dos puntos (41). Sin embargo, aunque estos puntos favorecen al diagnóstico de Tuberculosis en población pediátrica, solo pueden ser utilizados en pacientes con sospecha de enfermedad pulmonar y no incluye a los pacientes que puedan tener algún grado de inmunocompromiso por lo que el diagnóstico requiere de acuciosidad clínica, epidemiológica y el apoyo de los exámenes de laboratorio y gabinete para orientar más al diagnóstico de certeza.

**TRATAMIENTO:** El tratamiento de la Tuberculosis existe desde hace medio siglo, iniciando con la estreptomycin que fue el primer fármaco que tuvo efectividad contra la micobacteria. Posteriormente en los años 60s se fueron añadiendo al esquema la isoniazida y la rifampicina, los cuales actualmente son la piedra angular del tratamiento

de la enfermedad, en combinación con la pirazinamida y el etambutol para complementar el esquema. El tratamiento contra la Tuberculosis estándar para los casos en los que no hay sospecha de Tb-MDR o alta probabilidad de presencia de VIH, esta basado en dos meses de tratamiento con esquema cuádruple con Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida y Etambutol y complementar con cuatro meses de tratamiento con biterapia con Isoniazida y Rifampicina (Tabla 9) (30,42,43). A continuación se describen las características farmacológicas, los mecanismos de acción y resistencia de los cuatro principales fármacos.

Tabla 9.

DOSIS RECOMENDADAS DE LOS FARMACOS ANTITUBERCULOSOS DE PRIMERA LINEA EMPLEADOS EN EDAD PEDIATRICA		
FÁRMACO	DOSIS DIARIAS mg/kg/día (rango)	DOSIS MÁXIMA DIARIA (mg)
ISONIAZIDA	10 (10-15)	300
RIFAMPICINA	15 (15-20)	600
PIRAZINAMIDA	35 (30-40)	2000
ETAMBUTOL	20 (15-25)	1000 (2.500 bw)
ESTREPTOMICINA	15-20	1000

Tomado y Adaptado de (30)

1. Isoniazida: Descubierta en 1952 con actividad bactericida frente a las bacterias del complejo *M. tuberculosis* en fase replicativa y bacteriostática en fase no replicativa. Su mecanismo de acción es mediante la inhibición de la síntesis del ácido micólico así como la enzima catalasa-peroxidasa codificada por el gen *katG*. Con concentraciones de 0.025 a 0.05 microgramos/ml se inhibe el crecimiento del bacilo, mientras que con concentraciones superiores a esta, el medicamento se comporta como bactericida en las micobacterias en fase replicativa. En tratamiento con monoterapia existe hasta 70% de riesgo de resistencia por presión selectiva de cepas mutantes. La resistencia se divide en bajo nivel (0.1-1.0 microgramo/ml) y de alto nivel > 1 microgramo/ml. La de bajo nivel se asocia a mutaciones puntuales o deleciones cortas en el gen *katG*. La mutación del gen *inhA* que codifica la síntesis del ácido micólico también se ha reportado. La prevalencia general de resistencia ronda desde 5% hasta 20% en países de Europa del este. La absorción es adecuada y el metabolismo es primordialmente

hepático por medio de la N-acetiltransferasa que se ve afectada en los pacientes que son acetiladores lentos con una prevalencia desde 5% hasta 83% dependiendo de la población, aunque no afecta el desenlace final de la respuesta a la farmacoterapia. Las reacciones adversas más comunes son la hepatitis asintomática en el 10-20% la cual remite espontáneamente la mayoría de los casos sin requerir suspensión de los fármacos, mientras que la sintomática ronda entre el 0.1% y 0.6%. Otros efectos adversos son neurotoxicidad 17% asociado más en los desnutridos o alcohólicos, hipersensibilidad y contractura de Dupuytren (10,13).

2. Rifampicina: Derivado semisintético de la rifamicina B (antibiótico macrocíclico complejo) desarrollado en 1967 que inhibe la RNA polimerasa dependiente de DNA de las bacterias. Tiene actividad bactericida contra *M. tuberculosis* de replicación activa como la Isoniazida con concentraciones de 0.005-0.2 microgramos/ml y también tiene actividad contra bacilos intracelulares de lenta replicación. Si se administra como monoterapia la resistencia aparece rápidamente. El 95% de la resistencia se debe a una mutación puntual del gen *rpoB* que codifica la subunidad beta de la RNA polimerasa. La prevalencia general de resistencia a rifampicina es de <1% mientras que en México ronda el 2%. Este fármaco tiene adecuada biodisponibilidad y alcanza rápidamente concentraciones plasmáticas altas de hasta 8 microgramos/ml. En LCR las concentraciones son bajas o hasta 0.5 microgramos/ml, sin embargo, en inflamación meníngea alcanzan > 50%. El metabolismo es hepático y el principal mecanismo de excreción es digestivo y en menor cantidad por vía urinaria. Los eventos adversos son frecuentes, pero poco graves; el más común es la hepatitis con alteraciones en las transaminasas y elevación discreta de bilirrubinas. Otras manifestaciones no deseadas son color naranja de las secreciones como orina, heces, esputo y saliva entre otros. Una de las eventualidades más relevantes del uso de la Rifampicina es la interacción medicamentosa que presenta con múltiples familias de fármacos dado que activa la actividad enzimática del citocromo P-450 con más de 100 fármacos .

3. Pirazinamida: Pirazina sintética análoga de la nicotinamida, no se conoce su mecanismo de acción. Tiene acción bactericida a dosis de 12.5 microgramos/ml y su actividad óptima es en contra de los bacilos en fase semilaciente en medios con pH ácido, ya que penetra mucho mejor a estos (p.e. fagolisosoma). Tiende a hacer resistencia rápidamente en el uso de monoterapia y la mayoría de las cepas de Tuberculosis MDR son resistentes a Pirazinamida. La mutación más común de resistencia es por medio de variantes en el gen de la pirazinamidasa (*pncA*), necesaria para la activación del fármaco. Tiene adecuada absorción y distribución con la cual se alcanzan concentraciones de hasta 50 microgramos/ml con una vida media de 12 horas lo que facilita la administración de en un solo día. El metabolismo es principalmente hepático y sobretodo se excreta a nivel renal. Los efectos secundarios más comunes son gastrointestinales, principalmente náusea y vómito. Sin embargo, se sabe que en combinación con Isoniazida y Rifampicina se asocia más a hepatotoxicidad. Otras manifestaciones son poliartralgia no gotosa e hipersensibilidad y además favorece la retención de uratos por lo que favorece la aparición de gota en los pacientes susceptibles.
  
4. Etambutol: Fármaco descubierto en 1961 como una sustancia con actividad antituberculosa. Su mecanismo de acción es inhibir la arabinosil transferasa implicada en la síntesis de la pared celular. Tiene actividad bacteristática dentro de los macrófagos con concentraciones de 1 microgramo/ml y se reporta aproximadamente una resistencia primaria al Etambutol de 2%. La resistencia al Etambutol se condiciona por una mutación en el gen *embB* que codifica para una subunidad de la enzima arabinosil transferasa el cual disminuye la actividad del fármaco. La absorción es casi completa y se alcanzan concentraciones de 5 microgramos/ml con adecuada distribución incluido el LCR y en los casos de meningitis, aumenta mucho la penetración a esta región. El metabolismo principal es hepático, aunque el 80% del fármaco se excreta sin modificaciones a través de la orina. La principal toxicidad secundaria al uso de Etambutol es neuropática. Pueden presentar neuropatía óptica o neuropatía periférica, aunque la primera es

más frecuente. Con dosis altas de arriba de 50 mg/kg/día se observa neuritis retrobulbar, aunque esta suele ser reversible.

En los pacientes que presentan Tuberculosis extrapulmonar (p.e. meníngea o diseminada) se debe de reajustar la duración del tratamiento que de forma general va desde los nueve a los 12 meses. Además, dado que las inmunodeficiencias son padecimientos poco frecuentes, hasta el momento no se ha podido especificar una recomendación fuerte y con alto nivel de evidencia en cuanto al tratamiento y la duración del mismo en estos casos.

Existen otros fármacos de segunda línea para el tratamiento de la Tuberculosis, principalmente en los casos en los que se documente resistencia tanto a la Isoniazida como a la Rifampicina. De acuerdo a la OMS, existen diferentes líneas de tratamiento de la Tuberculosis MDR las cuales se basan en combinaciones de estos medicamentos con actividad antituberculosis.

**PREVENCIÓN:** Las formas más relevantes para la prevención de la Tuberculosis es el evitar el contacto con los pacientes infectados, así como la detección temprana de los casos para disminuir el riesgo de la constante diseminación de la enfermedad. La OMS para el año 2035 estimaba que ya tendría un avance significativo en el combate contra la Tuberculosis, y aunque se ha notado una discreta tendencia a la disminución de los casos de Tuberculosis en el mundo, con la tendencia actual esta meta se logrará pasado ya el año de 2100 (3). La concientización de la población general así como del tratamiento dirigido, adecuado y a tiempo, favorecen la limitación de la enfermedad a otras personas.

En los casos en los que no es posible evitar el contacto con los pacientes infectados, existen alternativas que se basan en aumentar la respuesta inmune por medio de la inmunización activa mediante la aplicación de la vacuna de BCG. Esta fue desarrollada a principios del siglo XX por Calmette y Güerin mediante el cultivo de una cepa de *M. bovis*, la cual fue atenuada durante más de 13 años con el paso sucesivo de la cepa en

239 pases (1). Existe mucha controversia en cuanto a la efectividad de la vacuna, el manejo de las complicaciones secundarias a la aplicación de la misma y sobre todo, el riesgo que presenta el aplicar la vacuna a un paciente con inmunodeficiencia, principalmente enfermedades con defectos de la fagocitosis. Los metaanálisis más recientes hablan de una efectividad general de entre 60 a 80% para evitar las formas graves de la enfermedad (p.e. miliar y meníngea) (44). En cuanto a la efectividad contra otras formas de Tuberculosis no es claro y no se puede dar recomendación dirigida para la aplicación de la misma en estas condiciones. No obstante, estudios recientes han identificado que existe asociación con protección contra Úlcera de Buruli (*M. ulcerans*), *M. leprae* y otras asociaciones más específicas como favorecer el control glucémico o disminuir el riesgo de enfermedad autoinmune (45–47).

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las inmunodeficiencias primarias que se relacionan con una disfunción fagocitaria o de estimulación de linfocitos T confieren mayor riesgo de presentar enfermedad por *M. tuberculosis*. En literatura internacional, existen algunos estudios que describen las características de los pacientes que presentan inmunocompromiso y el diagnóstico de Tuberculosis, principalmente correspondientes al VIH y a la EGC. Sin embargo, en la literatura mexicana no se ha encontrado ningún reporte ni análisis de asociación relacionado con Tuberculosis en pacientes inmunocomprometidos que ayuden a tener una idea más clara de la edad, las características clínicas, el ambiente epidemiológico y los factores de riesgo que podrían favorecer la detección temprana o el tratamiento oportuno a los pacientes con esta infección.

### **JUSTIFICACIÓN**

Los pacientes inmunocomprometidos que son diagnosticados con Tuberculosis tienen mayor riesgo de morbilidad debido a que su sistema inmune no puede contener de forma adecuada la infección por el bacilo. Lo que se ha descrito en la literatura en cuanto a inmunodeficiencias en la mayoría de las ocasiones se extrapola la información en comparación con la co-infección con VIH. Es por eso que conocer la edad más común, los síntomas pivote, los signos más representativos, las pruebas diagnósticas más

adecuadas y sobre todo los factores de riesgo en estos pacientes, puede derivar a un mejor pronóstico y mejores estrategias de prevención, así como vigilancia activa y disminuir los costos en salud así como la mortalidad relacionada a la enfermedad.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los factores de riesgo que se relacionan con los pacientes inmunocomprometidos con diagnóstico de Tuberculosis en comparación con los pacientes inmunocompetentes con diagnóstico de Tuberculosis en el Instituto Nacional de Pediatría en el período de 2009 al 2019?

### **OBJETIVOS**

#### **GENERAL**

Analizar los factores de riesgo de los pacientes inmunocomprometidos con diagnóstico de Tuberculosis.

#### **ESPECÍFICOS**

- Identificar diferencias entre las edades de presentación en pacientes con diagnóstico de Tuberculosis con inmunocompromiso documentado y los pacientes inmunocompetentes.
- Identificar diferencias entre el lugar de presentación en pacientes con diagnóstico de Tuberculosis con inmunocompromiso documentado y los pacientes inmunocompetentes.
- Identificar correlación entre aplicación de vacuna de BCG y diseminación de la vacuna en pacientes con inmunocompromiso.
- Describir las manifestaciones clínicas más comunes en los pacientes con diagnóstico de Tuberculosis e inmunocompromiso.
- Identificar si existen diferencias entre las pruebas diagnósticas y los antecedentes epidemiológicos en los pacientes con diagnóstico de Tuberculosis e inmunocompromiso.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **TIPO DE ESTUDIO**

Observacional, retrospectivo, retrolectivo, comparativo, heterodémico, muestreo no probabilístico y comparación histórico.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Pacientes menores de 18 años de edad al momento del diagnóstico.

Contar con registro del Instituto Nacional de Pediatría.

Cuadro clínico y radiológico compatible con Tuberculosis asociado mejoría posterior al inicio del tratamiento antituberculosis sin diagnóstico confirmatorio de laboratorio

Confirmación del diagnóstico por medio de baciloscopias, cultivo, prueba molecular o histopatología.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Insuficiente información en el expediente clínico.

Diagnóstico de Tuberculosis latente o adenitis por vacuna BCG.

Pacientes con diagnóstico de Tuberculosis previamente sanos que posteriormente presenten inmunocompromiso.

## TABLA DE VARIABLES

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
<b>EDAD</b>	Describir la edad de los pacientes al momento del diagnóstico de Tuberculosis	Intervalo	Meses
<b>SEXO</b>	Frecuencia de Tuberculosis en cada género	Nominal	1= Femenino 2= Masculino
<b>EDAD AL DIAGNÓSTICO</b>	Describe la edad a la que se confirmó por laboratorio o por clínica el diagnóstico de tuberculosis	Intervalo	Meses
<b>LOCALIZACIÓN DE LA INFECCIÓN</b>	Describir la localización de la infección de acuerdo a los lugares más frecuentes	Nominal	1= Pulmonar 2= Ganglionar 3= Meníngea 4= Diseminada 5= Osteoarticular 6= Otros
<b>TIPO DE INMUNO-COMPROMISO</b>	Describe el tipo de inmunocompromiso que presenta el paciente	Nominal	1= SCID 2= EGC 3= Desnutrición 4= VIH 5= Cáncer o TCPH 6= Hematológico 7= Otros
<b>LUGAR DE ORIGEN</b>	Describe el lugar de procedencia del paciente	Nominal	1= Valle de México 2= Centro 3= Sur 4= Norte 5= No especificado
<b>COMBE</b>	Especificar si hubo contacto con pacientes que tengan tuberculosis	Nominal	1= Si 2= No
<b>FIEBRE</b>	Describe la temperatura mayor de 38 grados	Nominal	1= Si presentó 2= No presentó
<b>TOS</b>	Presencia o ausencia de tos	Nominal	1= Si presentó 2= No presentó

<b>PERDIDA DE PESO</b>	Presencia de pérdida de peso	Nominal	1= Si presentó 2= No presentó
<b>ADENOPATÍAS</b>	Presencia de adenopatías	Nominal	1= Si presentó 2= No presentó
<b>RADIOGRAFÍA DE TÓRAX</b>	Alteración en la radiografía de tórax compatible con Tuberculosis	Nominal	1= Si presentó 2= No presentó
<b>BAAR</b>	Se detectó el microorganismo por medio de examen directo	Nominal	1= Si 2= No
<b>CULTIVO</b>	Se detectó el microorganismo por medio de Cultivo	Nominal	1= Si 2= No
<b>PCR MTB</b>	Se detectó el microorganismo por medio de biología molecular	Nominal	1= Si 2= No
<b>BIOPSIA</b>	Se detectó el microorganismo por medio de histopatología	Nominal	1= Si 2= No
<b>APLICACIÓN DE BCG</b>	Se aplicó la vacuna previo al conocimiento de la enfermedad	Nominal	1= Si 2= No
<b>REACCIÓN AL PPD</b>	Reacción al aplicar la prueba de PPD	Nominal	1= Si 2= No

## **RESULTADOS**

En la clínica de Tuberculosis del INP se encuentran registrados 142 de los cuales 20 pacientes presentaban diagnóstico de adenitis por BCG o datos incompletos en el expediente los cuales fueron excluidos de la base inicial quedando con 122 pacientes. De estos 42 (34.4%) presentaban algún grado de inmunosupresión.

En cuanto a los datos demográficos de los pacientes que no tienen diagnóstico de inmunocompromiso el 51% son del género masculino mientras que de los pacientes con inmunocompromiso el 61.9% son masculinos con una relación de 1.6:1. La edad promedio en meses de los pacientes sin inmunocompromiso fue de 94.4 meses mientras que los pacientes con inmunocompromiso fue de 84.4 meses.

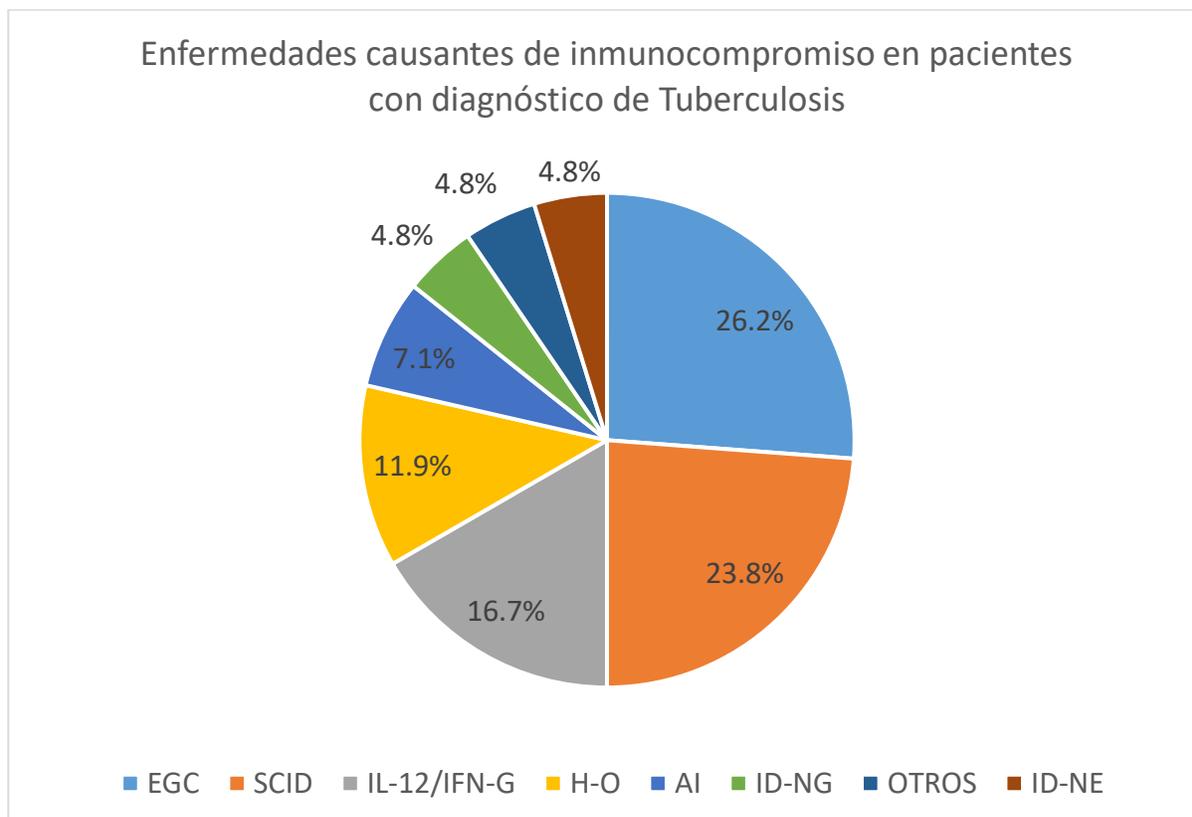
El grupo de edad más frecuente en pacientes sin inmunocompromiso fueron los pacientes de 1 a 4 años con 28 casos (35%) mientras que los pacientes inmunocomprometidos fueron los adolescentes con 10 casos (35%). El lugar de procedencia más común fue el Valle de México con 44 (55%) de los pacientes sin inmunocompromiso y 27 (64.3%) de los pacientes inmunocomprometidos seguido del sur del país con 20 (25%) y 10 (23.8%) pacientes respectivamente por grupo. Los datos demográficos se resumen en la Tabla 10. En cuanto a las diferencias de los grupos de estudio se encuentra que los pacientes menores de un año es más probable que se diagnostique una inmunodeficiencia a comparación de los pacientes inmunocompetentes y de forma inversa, en los pacientes escolares, la probabilidad de encontrar Tuberculosis y algún tipo de inmunocompromiso es menor. Los pacientes con diagnóstico de Tuberculosis antes de los 12 meses de edad tienen 9.5 veces más riesgo (IC 95% 2.8-41.4) de presentar inmunocompromiso que los pacientes con diagnóstico a otras edades. Al contrario, los pacientes con diagnóstico de Tuberculosis entre los 5 y 9 años de edad tienen 3 veces menos riesgo (IC 95% 0.12 a 0.89) de presentar inmunocompromiso que los pacientes a otras edades.

Tabla 10.

<b>Características demográficas de los pacientes con diagnóstico de Tuberculosis</b>			
	<b>Inmunocomprometidos</b>	<b>Inmunocompetentes</b>	<i>P</i>
<b>Población</b>	<i>n</i> = 42	<i>n</i> = 80	
<b>Sexo Masculino</b>	26 (61.9%)	41 (51.3%)	0.26
<b>Grupos de edad</b>			
<b>Promedio (meses)</b>	84.4	94.4	0.42
<b>Menor de 1 año</b>	10 (23.8%)	2 (2.5%)	<b>0.002</b>
<b>1 a 4 años</b>	13 (30.9%)	28 (35%)	0.65
<b>5 a 9 años</b>	4 (9.5%)	23 (28.8%)	<b>0.01</b>
<b>Mayor de 10 años</b>	15 (35%)	27 (33.7%)	0.88
<b>Lugar de procedencia</b>			
<b>Valle de México</b>	27 (64.3%)	44 (55%)	0.88
<b>Sur</b>	10 (23.8%)	20 (25%)	0.88
<b>Centro</b>	4 (9.5%)	8 (10%)	0.93
<b>Norte</b>	0 (0%)	3 (3.8%)	0.2
<b>No especificado</b>	1 (2.4%)	5 (6.3%)	0.34

Las enfermedades que más frecuentemente se encontraron como causa del inmunocompromiso fueron: Enfermedad Granulomatosa Crónica con 11 casos (26.1%), SCID con 10 casos (23.8%), Defecto del Eje IL-12/IFN-gamma con 7 casos (16.6%), Hemato-oncológico con 5 casos (11.9%), Enfermedades Autoinmunes con tratamiento farmacológico inmunosupresor 3 casos (7.1%), Inmunodeficiencias no graves 2 casos (4.7%) y otras enfermedades 2 casos (4.8%). Además, hay dos pacientes (4.8%) con diagnóstico de inmunodeficiencia grave la cual no se encuentra especificada (Gráfico 1).

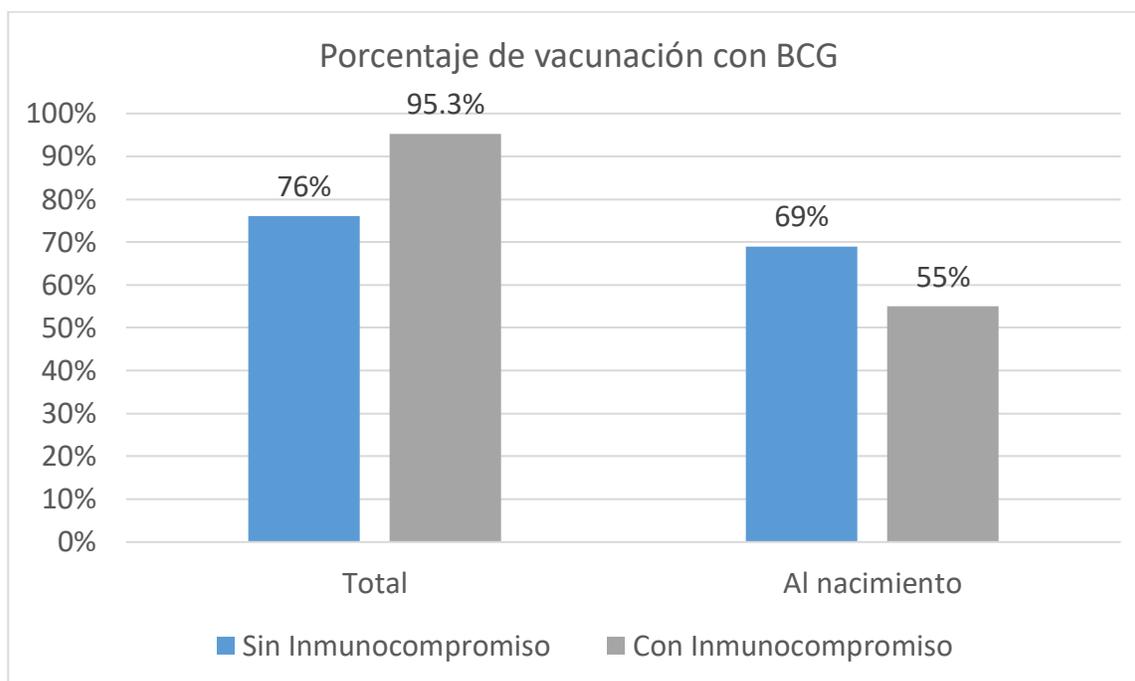
Gráfico 1.



*AI = Autoinmunidad; EGC = Enfermedad Granulomatosa Crónica; H-O = Hematooncológico, ID-NE = Inmunodeficiencia No Especificada; ID-NG = Inmunodeficiencia No Grave; SCID = Inmunodeficiencia Combinada Grave*

En cuanto al antecedente de la vacuna para protección contra Tuberculosis, en el caso de los pacientes sin inmunocompromiso se encontró que 61 (76.3%) se aplicaron la vacuna de los cuales el 42 (69%) se la aplicaron en el primer mes de vida, mientras que los pacientes con diagnóstico de inmunocompromiso se aplicaron la vacuna 40 (95.2%) de los cuales 22 (52%) se la aplicaron en el primer mes de vida (Gráfico 2).

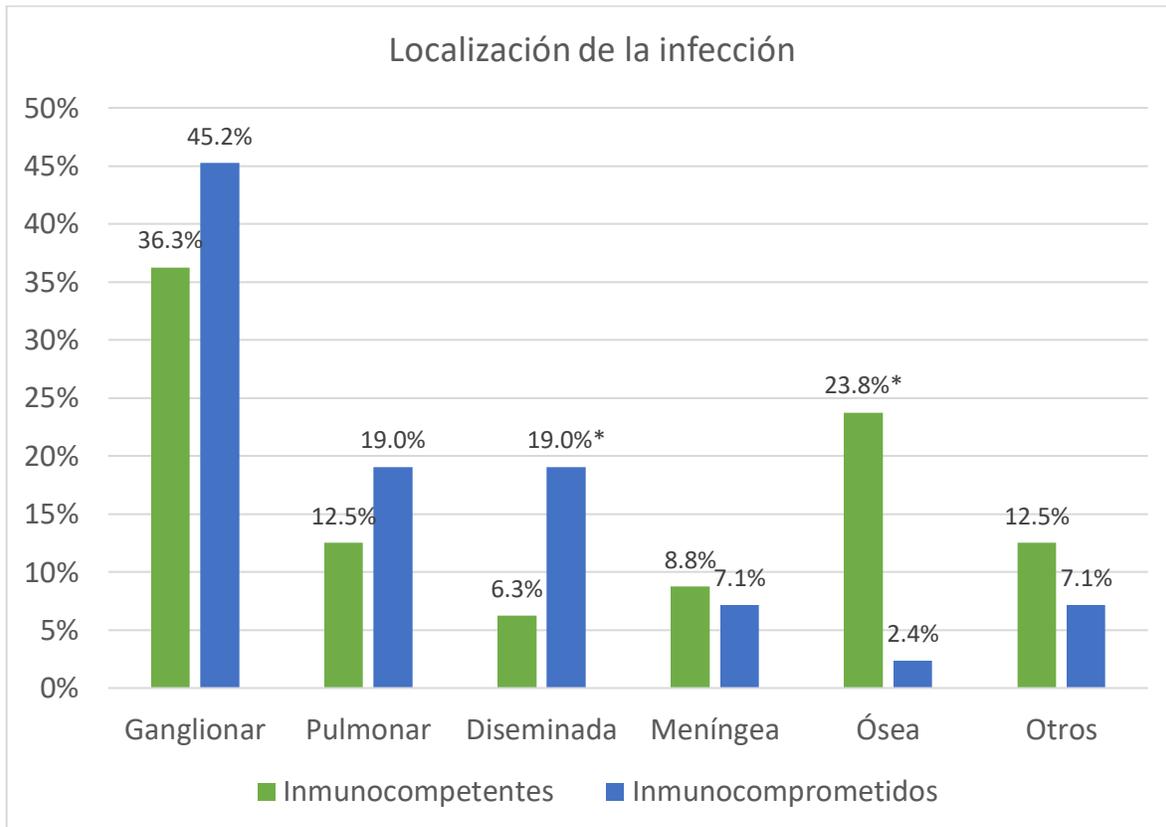
Gráfico 2.



Con respecto a la localización de la Tuberculosis los pacientes que no presentan inmunocompromiso tuvieron como localización más frecuente los ganglios linfáticos en un 36.3%, ósea en un 23.8%, pulmonar y otras localizaciones ambos en un 12.5%, meníngea en un 8.8% y diseminada en un 6.3% mientras que los pacientes que si presentaron inmunocompromiso la localización más frecuente fue la ganglionar en un 45.2%, pulmonar y diseminada ambos en un 19%, meníngea y otras localizaciones en un 7.1% cada uno y ósea en 2.4% (Gráfico 3). En los pacientes con inmunocompromiso se presento más frecuentemente una infección diseminada ( $p = 0.03$ ) y menos frecuente la infección ósea ( $p = 0.002$ ). Los pacientes con diagnóstico de Tuberculosis diseminada tuvieron 3 veces más riesgo (IC 95% 1.06-8.7) de tener algún tipo de inmunodeficiencia mientras que los pacientes con diagnóstico de Tuberculosis ósea tuvieron hasta 10 veces (IC 95% 0.01-0.72) menos riesgo de ser inmunocomprometidos. No hubo diferencias entre la localización ganglionar, pulmonar y meníngea de la infección con ambos grupos. Hubo también 10 pacientes inmunocompetentes que presentaron otras localizaciones de las cuales se encontró Tuberculosis cutánea, abdominal, intestinal o renal mientras que

de los pacientes con inmunocompromiso principalmente se encontró Tuberculosis abdominal y renal.

Gráfico 3.



El cuadro clínico de los pacientes con diagnóstico de Tuberculosis se vio relacionado a la localización de la infección; sin embargo, en los pacientes inmunocompetentes con respecto a la sintomatología general se encontró que 41 (51.3%) sujetos presentaron fiebre, 35 (43.8%) presentaron aumento de volumen ganglionar, 17 (21.3%) tuvieron tos, y 15 (18.8%) tuvieron astenia, adinamia y malestar general. En el caso de los pacientes inmunocomprometidos se reportó que la fiebre se presentó en 29 (69%) de los pacientes, aumento de volumen ganglionar en 18 (42.9%), 16 (38.1%) tuvieron tos de larga evolución, 12 (28.6%) pacientes tuvieron pérdida de peso significativa, la astenia y adinamia se presentó en 11 (26.2%) pacientes y 4 (9.5%) de los pacientes presentaron malestar general (Tabla 11). Comparando ambos datos se documentó que la tos es un

síntoma que discretamente se presenta de manera más frecuente en pacientes inmunocomprometidos en contraste con los pacientes inmunocompetentes ( $p=0.05$ ).

Tabla 11.

<b>Características clínicas de los pacientes con diagnóstico de Tuberculosis</b>			
<b>Dato clínico</b>	<b>Inmunocomprometidos</b>	<b>Inmunocompetentes</b>	<b>P</b>
<b>Fiebre mayor a 38º</b>	69.0%	51.3%	0.06
<b>Crecimiento ganglionar</b>	42.9%	43.8%	0.99
<b>Tos</b>	38.1%	21.3%	0.05
<b>Perdida de peso</b>	28.6%	18.8%	0.21
<b>Astenia - Adinamia</b>	26.2%	18.8%	0.34
<b>Dolor abdominal</b>	11.9%	10.0%	0.74
<b>Malestar general y fatiga</b>	9.5%	17.5%	0.23

Referente a las pruebas diagnósticas realizadas en los pacientes con diagnósticos de Tuberculosis, se reporta que a 35 (45.8%) de los pacientes inmunocompetentes se les realizó PPD de los cuales 25 (71.4%) fueron positivos, mientras que de los pacientes inmunocomprometidos 14 (33.3%) se realizaron la prueba de las cuales 4 (29%) fueron positivos. Con respecto al contacto con pacientes con antecedente o diagnóstico de Tuberculosis, de los pacientes inmunocompetentes se encontró que 17 (21.3%) de los pacientes tuvieron contacto con alguien que presentó enfermedad por Tuberculosis de los cuales 11 (64.7%) eran familiares cercanos mientras que 11 (26.2%) de los pacientes inmunocomprometidos tuvieron contacto conocido con alguien que presentó enfermedad por Tuberculosis de los cuales 5 (45.5%) eran familiares cercanos.

En cuanto a estudios de imagen, los pacientes sin inmunocompromiso, como parte del abordaje inicial se les realizó radiografía de Tórax a 59 (73.8%) de los pacientes de las cuales 24 (40.7%) se reportaron alteradas y en los pacientes inmunocomprometidos se realizó radiografía de Tórax a 29 (69%) pacientes y de estos a 21 (72.4%) se les encontró que presentaban alguna anormalidad. Como abordaje complementario en los pacientes que no detectó alteración pulmonar clara o definitiva se les realizó una Tomografía de Alta Resolución pulmonar la cual en los pacientes sin inmunocompromiso se realizó a 35

(43.8%) pacientes de los cuales se detectó anormalidad en 28 pacientes (80%) y en el caso de los pacientes inmunocomprometidos el estudio tomográfico se realizó en 23 (54.8%) de los pacientes de los cuales 22 (95.7%) se encontró alteraciones. Cabe mencionar que también se incluyeron los pacientes que presentaban imagen tomográfica cerebral o abdominal dada la naturaleza de la localización de la infección y los cuales comparten los datos previamente reportados. Como prueba diagnóstica agregada, se le realizó biopsia a 55 (68.8%) de los pacientes inmunocompetentes del lugar de la lesión más característico de los cuales fueron positivas 53 (96.4%) mientras que en los pacientes con inmunocompromiso se realizó biopsia en 20 (47.6%) de los pacientes de los cuales 17 (85%) fueron positivos (Tabla 12). Comparando la frecuencia de la positividad de las pruebas diagnósticas y los antecedentes epidemiológicos se observa que los pacientes previamente sanos fueron más positivos a la aplicación del PPD que los inmunocomprometidos, y la radiografía de Tórax, así como la Tomografía se encontraban más frecuentemente alteradas en los pacientes inmunocomprometidos. Además, en toda la población de estudio, la Tomografía fue un mejor estudio diagnóstico que la radiografía de Tórax cuya diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0.005$ ).

Tabla 12.

Frecuencia de pacientes con pruebas diagnósticas o antecedente epidemiológico positivos			
Prueba diagnóstica	Inmunocompetentes	Inmunocomprometidos	P
COMBE Positivo	21.3%	26.2%	0.54
PPD Positivo	71.4%	29.0%	< 0.0001
Rx de Tórax alterada	40.7%	72.4%	0.0009
Tomografía alterada	80.0%	95.0%	0.02
Biopsia de la lesion	96.4%	85%	0.07

Finalmente, en cuanto a los estudios microbiológicos, se realizó búsqueda de BAAR con tinción de Ziehl-Neelsen, dependiendo de la localización de la infección, a ambos grupos de estudio. A los pacientes inmunocompetentes se les realizó estudio de BAAR a 54 (67.5%) pacientes de los cuales se reportó positivo en 16 (29.6%) de los pacientes. De los pacientes con inmunocompromiso, se realizó tinción de Ziehl-Neelsen a 28 (66.7%),

de los cuales se encontró baciloscopia positiva en 8 (28.6%) de los casos. La realización de cultivo en pacientes sin diagnóstico de inmunosupresión fue en 38 (47.5%) de los pacientes de los cuales se reportó positivo en 14 (36.8%) casos.

La prueba molecular por medio de GeneXpert MTB/Rif se realizó en 23 (28.8%) de los pacientes inmunocompetentes de los cuales se detectó positivo en 13 (56.5%) casos, siendo la mayoría de localización ganglionar (5 casos). La prueba molecular se realizó en 13 (31%) de los pacientes inmunocomprometidos de los cuales se detectó positiva en 7 (53.8%) siendo la localización que más se detectó la Tuberculosis diseminada con 3 casos.

En los pacientes con inmunidad comprometida, se realizó cultivo en 19 (45.2%) pacientes de los cuales se reportaron como positivos en 12 (63.2%). Se tomaron 38 (47.5%) cultivos en pacientes inmunocompetentes de los cuales fueron positivos 14 (36.8%). Las micobacterias más comúnmente aisladas fueron *M. tuberculosis* y *M. bovis* con 7 casos cada uno (42.8% c/u) mientras que otras micobacterias se aislaron en dos ocasiones (14.2%) siendo un *M. gordonae* y *M. nonchromogenicum*. En el caso de los pacientes con inmunocompromiso se tomaron 19 (45.2%) cultivos de los cuales 12 (63.2%) fueron positivos. Las micobacterias más frecuentemente encontradas fueron *M. bovis* en 7 casos (58.8%), 1 (8.3%) caso de *M. tuberculosis* y 2 (16.6%) casos de otras micobacterias. Los datos se resumen en el gráfico 4 y 5.

Gráfico 4.

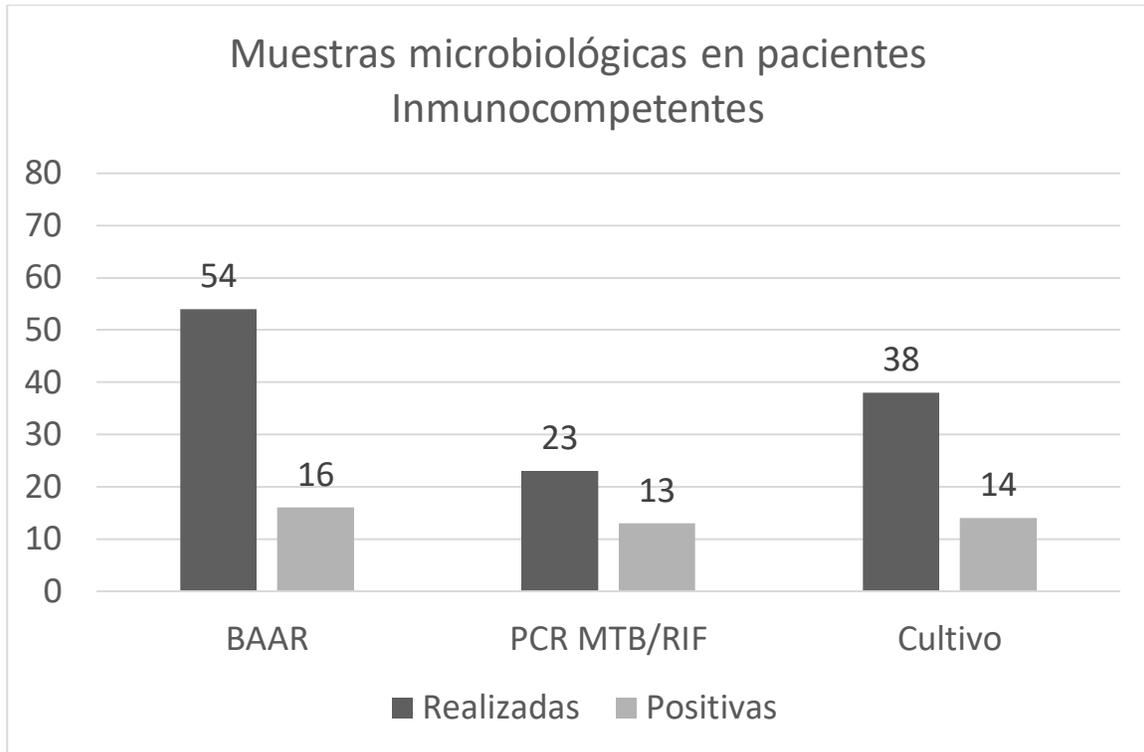
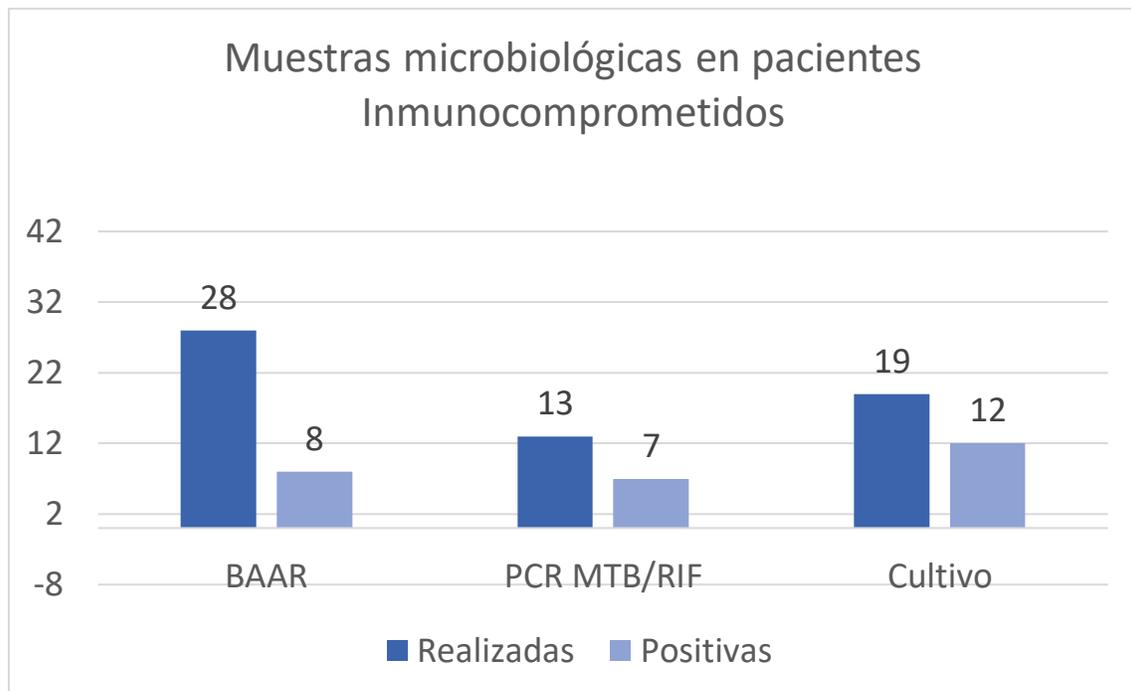


Gráfico 5.



## **DISCUSIÓN**

La Tuberculosis es una enfermedad aún con importante impacto a nivel mundial y en nuestro país de morbilidad y de mortalidad (3). Esta enfermedad se encuentra muy asociada a pacientes con inmunocompromiso de algún tipo, ya sea innato o adquirido (18).

Los 42 pacientes con inmunocompromiso mostraron una distribución por sexo muy similar a lo reportado en otras series, ya que los pacientes masculinos tienden a tener mayor riesgo de adquirir inmunodeficiencias que les confieran mayor riesgo de presentar infección por micobacterias (40).

En cuanto a la edad, como era de esperarse, los pacientes inmunocomprometidos de la serie reportaron una mayor incidencia en los primeros doce meses de vida (18), incluso asociándose de forma importante a un mayor riesgo de presentar inmunodeficiencia si se encuentra el diagnóstico de Tuberculosis en esta edad. Por consiguiente, en nuestra serie en los pacientes en los que se diagnostica la enfermedad en los años escolares el riesgo de que de forma concomitante exista algún tipo de inmunodeficiencia es mucho menor, siendo que es la edad en la que el mayor número de casos de Tuberculosis ganglionar se presenta, sin ninguna inmunodeficiencia o algún otro tipo de factor inmunológico se presente (25). En la adolescencia, el aumento del riesgo de reactivación por Tuberculosis se ha descrito que llega desde 10% a 20% (14); en nuestro estudio no hubo diferencias entre el grupo sano en comparación con el grupo de inmunodeficientes, sin embargo es importante mencionar que los pacientes adolescentes que presentaron Tuberculosis habitualmente se asociaron a enfermedades como Leucemia o Autoinmunidad así como inmunosupresión farmacológica, sin embargo se requerirían más pacientes para valorar si la edad por si sola o la enfermedad o tratamiento inmunosupresor son factores de riesgo independientes para el desarrollo de Tuberculosis. En cuanto al lugar de procedencia, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, ya que se esperaba que existiera un mayor número de casos provenientes del sur de la República Mexicana (5)

La vacuna de BCG es una de las medidas más importantes para disminuir el riesgo de presentar Tuberculosis diseminada o miliar (48); sin embargo se sabe con certeza del alto riesgo de complicaciones y enfermedad diseminada que existe al aplicar la vacuna de bacterias atenuadas en pacientes con inmunosupresión (49). En nuestra serie, a los pacientes que presentaron inmunosupresión se le aplicó la vacuna a un mayor número de ellos en proporción con los pacientes sin inmunosupresión; no obstante, este puede ser un sesgo de selección ya que encontramos a un mayor número de pacientes con aplicación de la vacuna de BCG relacionados a enfermedad sistémica cuando presentan inmunosupresión que en los pacientes que no se presenta este estado de inmunodeficiencia.

En correlación con la literatura, la enfermedad diseminada es mucho más frecuente en los pacientes inmunosuprimidos con respecto a los pacientes inmunocompetentes ya que nuestra serie reportó hasta 3 veces más el número de pacientes con Tuberculosis diseminada que presentaban inmunosupresión con respecto a los pacientes inmunocompetentes (13,18,30). Como hallazgo agregado, encontramos un mayor número de pacientes con Tuberculosis ósea que eran inmunocompetentes. Si bien puede ser un sesgo de selección de pacientes, también se podría explicar este fenómeno clínico con una asociación directa a enfermedad por *M. bovis* de origen vacunal o diseminación linfohematógena y depósito de la micobacteria con consiguiente reactivación en etapa preescolar y escolar, sin relacionarse a inmunosupresión (13).

El cuadro clínico encontrado en los pacientes con Tuberculosis y enfermedad inmunológica y los que no la presentaban no presentó diferencias significativas entre ambos grupos, indicando que al menos en nuestros pacientes, los hallazgos clínicos aislados no son métodos útiles para identificar de forma temprana a los pacientes con algún grado de inmunosupresión. Sin embargo, los pacientes con dos o más focos de infección (independientemente de cuales sean) nos habla de una muy probable deficiencia del sistema inmune por lo que se debe de realizar abordaje dirigido (19).

Entonces, si la clínica no va a poder lograr de forma categórica realizar alguna inmunodeficiencia, es necesario apoyar al diagnóstico de la enfermedad con los métodos básicos de abordaje, los cuales se busca que de forma general se realice a todos los pacientes una intradermorreacción (PPD) y una radiografía de Tórax (31). Las pruebas diagnósticas si nos pueden orientar de forma concreta a diagnosticar la enfermedad, pero, sobre todo, a poder identificar a los pacientes con alto riesgo de tener algún grado de inmunosupresión.

Epidemiológicamente se buscó de forma dirigida si el antecedente de algún familiar o persona cercana a la familia tuviera tuberculosis nos diera una pauta para valorar si existe algún riesgo de inmunosupresión el cual no se demostró; aunque si se correlación con lo descrito en la literatura que entre el 50% y 75% el contacto más cercano es el cuidador primario (16). En el caso de la aplicación de PPD, se sabe que esta respuesta inmune depende de un sistema inmune funcional por lo que los pacientes con inmunodeficiencia llegan a ser más del 50% de las pruebas negativas (16), sin embargo se ha reportado en la literatura que en los casos positivos para Tuberculosis, existe desde un 10% a 40% (promedio 20%) de la población sana que pueden ser anérgicos a la prueba (30). Nuestra serie reportó cifras levemente más disminuidas que lo reportado de forma constante en la literatura, aunque lo más importante a recalcar es la asociación fuerte que existe con el diagnóstico confirmado de Tuberculosis con inmunocompromiso y la respuesta negativa al PPD.

La radiografía de Tórax es un estudio de alto valor predictivo negativo ya que, si este se encuentra negativo, la probabilidad de tener Tuberculosis pulmonar es baja (50). No obstante, es importante mencionar que más del 95% de las primoinfecciones por Tuberculosis ingresan al cuerpo humano por medio de la vía aérea (13) por lo que la sensibilidad a la prueba también está sujeta a la limitante misma de la prueba. En nuestra serie existe una muy importante diferencia entre los pacientes sin inmunosupresión con radiografía anormal en comparación con los pacientes con inmunosupresión. Esto se correlaciona de forma más exacta con la realización de la Tomografía de Tórax o al menos una Tomografía de la localización o sospecha de localización de la lesión. En

nuestra serie nuevamente se encontró que la Tomografía detecta de forma contundente el diagnóstico en pacientes inmunosuprimidos a comparación de los inmunocompetentes; sin embargo la sensibilidad para los que tienen un sistema inmunológico funcional es alta (51).

Finalmente comentar que de forma general el aislamiento microbiológico, al igual que lo reportado a nivel mundial es bajo y en la mayoría de las veces nos tenemos que auxiliar de la epidemiología o de la mejoría del cuadro clínico con la alta sospecha (3). En cuanto a la biopsia, la mayoría de las ocasiones en nuestra Institución se toma la biopsia pensando en que la lesión sea de origen tumoral (de forma inicial), por lo que es poco frecuente que se obtenga diagnóstico por biopsia acompañado de cultivo positivo; y por tal motivo es uno de los métodos más utilizados para diagnosticar la enfermedad.

En cuanto al resto pruebas diagnósticas, no es de sorprender que el índice de recuperación del microorganismo en nuestra serie, así como otros estudios (35), tanto en pacientes con inmunocompromiso como en los pacientes sin enfermedad de base es muy bajo, con alrededor de 30 a 40% de positividad o confirmación del microorganismo por otros medios. Por ello, nos debemos de apoyar de otras técnicas diagnósticas como la prueba Molecular, que por el momento ha estado teniendo un auge muy importante por la rapidez con la que se cuenta el diagnóstico, además de la especificidad muy alta para conocer el diagnóstico de certeza en los primeros días del abordaje diagnóstico (33). Nuestros pacientes tuvieron índices de recuperación del microorganismo más bajo que lo reportado en la literatura (36,38). Esto se puede explicar por la deficiente toma de muestra, así como la localización de la infección y sobre todo que en muchas ocasiones por la alta sospecha diagnóstica (principalmente en inmunocomprometidos) se prefiere iniciar el tratamiento antes de la confirmación microbiológica. Mientras que las tasas de recuperación de los cultivos mostraron una tendencia moderada a detectar más fácilmente a los pacientes inmunocomprometidos con crecimiento de cultivo, aunque de forma general, nuestros resultados no presentaron mayores diferencias con respecto a lo reportado en otras series, ya que aunque este método sea el estándar de referencia, la sensibilidad al mismo es muy baja.

En búsqueda de que las diferentes micobacterias puedan orientar de forma convincente a un hallazgo de una inmunodeficiencia, se comparó los aislamientos encontrados con respecto al estado de inmunidad sin encontrar una asociación directa con respecto a los aislamientos. Solamente recalcar que llama la atención el número mucho menor de aislamientos por *M. tuberculosis* en pacientes con inmunocompromiso, el cual podría corresponder a un sesgo de selección así como un sesgo propio de la enfermedad, ya que los pacientes con inmunodeficiencias de forma habitual tienen mayor riesgo de hacer enfermedad diseminada por *M. bovis* vacunal (18).

### **CONCLUSIONES:**

La tuberculosis en niños es un reto diagnóstico muy importante y más en los pacientes con inmunocompromiso. Las series más grandes reportan que esta enfermedad se asocia directa y fuertemente a infección por VIH y con Enfermedad Granulomatosa Crónica.

Como desenlace principal, se puede concluir que en los pacientes en los que se diagnostique de forma más temprana la Tuberculosis, que presenten Tuberculosis diseminada, así como los pacientes que sean anérgicos al PPD y tengan alteraciones radiográficas y Tomográficas, tienen mayor riesgo de presentar el diagnóstico de la enfermedad acompañado de algún tipo de inmunodeficiencia o de inmunosupresión secundaria.

Si bien el estudio presenta como factor importante el que se tenga inmunocompromiso y el diagnóstico de Tuberculosis, existen diferencias amplias entre cada una de las enfermedades y de los padecimientos que llevaron a los pacientes con diagnóstico de Tuberculosis por lo que sería prudente hacer una revisión mayor de casos de Tuberculosis asociados a un tipo específico de inmunosupresión, para documentar las variables de cada una de las enfermedades que condicionan la enfermedad, así como los factores de riesgo más importantes relacionados a la misma. Además, es de llamar la atención que, aunque la literatura reporta que el VIH es una de los factores de riesgo más comunes e importantes de presentar enfermedad por Tuberculosis, en nuestra serie

ningún paciente tuvo diagnóstico de VIH. De igual manera, fue poco útil el aislamiento por especie en cuanto a valorar factores de riesgo de presentar algún otro tipo de micobacteria, sin embargo probablemente al aumentar el número de muestra se podría tener un resultado favorable y significativo con ambos desenlaces.

Este estudio cuenta con limitantes; en primer lugar que al ser un estudio retrospectivo cuenta con sesgos de memoria así como un menor impacto en la causalidad de los hallazgos. Otra limitante es que el número de inmunodeficiencias por separado es muy bajo para poder realizar un adecuado subanálisis estadístico de las variables estudiadas. Finalmente recalcar que a pesar de que nuestra Institución cuenta con un mayor número de recursos, no se cuenta con toda la infraestructura para poder realizar de forma completa la evaluación de cada uno de los casos positivos para *M. tuberculosis* u algún otro microorganismo.

## **ANEXO 1. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

### **Cronograma de Actividades**

	<b>OCT- DIC 2018</b>	<b>DIC- ENE 2019</b>	<b>ENE- FEB 2019</b>	<b>MAR- ABR- 2019</b>	<b>ABR- 2019</b>	<b>MAY- 2019</b>	<b>JUN- JUL 2019</b>
1.Revisión bibliográfica	<b>X</b>						
2.Elaboración de protocolo		<b>X</b>					
3.Revisión de protocolo			<b>X</b>				
4.Registro de protocolo				<b>X</b>			
5.Recolección de datos					<b>X</b>		
6.Análisis de resultados						<b>X</b>	
7.Escritura de los resultados						<b>X</b>	
8.Redacción de la investigación							<b>X</b>
9.Presentación de tesis							<b>X</b>

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Daniel TM. The history of tuberculosis. *Respir Med.* 2006;100(11):1862–70.
2. Fox GJ, Orlova M, Schurr E. Tuberculosis in Newborns : The Lessons of the “ Lübeck Disaster ” ( 1929 – 1933 ). 2016;1–10.
3. WHO. Global Tuberculosis Report. Geneva; 2018.
4. WHO. PAHO. Geneva; 2018.
5. Epidemiología, Dirección General de.
6. Conti F, Lugo-Reyes SO, Blancas Galicia L, He J, Aksu G, Borges de Oliveira E, et al. Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease: A retrospective analysis of 71 cases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(1):241-248.e3.
7. Xu H, Tian W, Li SJ, Zhang LY, Liu W, Zhao Y, et al. Clinical and Molecular Features of 38 Children with Chronic Granulomatous Disease in Mainland China. *J Clin Immunol.* 2014;34(6):633–41.
8. Lehan D. Mycobacterium tuberculosis and Nontuberculous Mycobacteria. In: Mahon C, editor. *Textbook of diagnostic microbiology.* 5th ed. Missouri: Elsevier; 2014. p. 563–88.
9. Tille P. Mycobacteria and Other Bacteria with Unusual Growth Requirements. In: Tille P, editor. *Bailey and Scott’s Diagnostic microbiology.* 13th ed. Saint Louis: Elsevier; 2013. p. 484–545.
10. Fitzgerald D. Mycobacterium tuberculosis. In: Bennett JE, editor. *Principles and Practices of Infectious Diseases.* 8th ed. Maryland; 2016. p. 2943–78.
11. Ma Y, Horsburgh CR, White LF, Jenkins HE. Quantifying TB transmission: a systematic review of reproduction number and serial interval estimates for tuberculosis. *Epidemiol Infect.* 2018;146(12):1478–94.
12. S.M. K, Payne HL, N. J, P. H, I. A. Systematic review on tuberculosis transmission on aircraft and update of the European centre for disease prevention and control risk assessment guidelines for tuberculosis transmitted on aircraft (RAGIDA-TB). *Eurosurveillance* [Internet]. 2016;21(4):1–12. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V21N04/art21357.pdf%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=20160108277>
13. Cruz AT. Tuberculosis. In: Cherry J, Feigin R, editors. *Feigin and Cherry Pediatric Infectious Diseases.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 957–87.
14. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *Lancet* [Internet]. 2019;6736(19):1–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673619303083>
15. Forrellad MA, Klepp LI, Gioffré A, Sabio J, Morbidoni HR, De M, et al. Virulence factors of the Mycobacterium tuberculosis complex. 2013;3–66.
16. Torales A, González-Saldaña N. Tuberculosis. In: González-Saldaña N, editor. *Infectología Clínica Pediátrica.* 8a ed. Mexico: McGraw Hill; 2011. p. 125–47.
17. Etna MP, Giacomini E, Severa M, Coccia EM. Pro- and anti-inflammatory cytokines in TB: A two-edged sword in. *Semin Immunol* [Internet]. 2014; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smim.2014.09.011>
18. Boisson-Dupuis S, Bustamante J, El-Baghdadi J, Camcioglu Y, Parvaneh N, El Azbaoui S, et al. Inherited and acquired immunodeficiencies underlying tuberculosis

- in childhood. *Immunol Rev.* 2015;264(1):103–20.
19. González Saldaña N, Macías Parra M, Hernández Porras M, Gutiérrez Castellón P, Gómez Toscano V, Juárez Olguin H. Pulmonary Tuberculosis: Symptoms, diagnosis and treatment. 19-year experience in a third level pediatric hospital. *BMC Infect Dis.* 2014;14(1).
  20. Marais BJ. Well defined symptoms are of value in the diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child.* 2005;1162–5.
  21. Castillo-barrientos H, Simms B, Lecca L. Clinical presentation of children with pulmonary tuberculosis : 25 years of experience in Lima , Peru. 2014;18(October 2013):1066–73.
  22. Arteaga AA, Moncada EV, Francisca O, Blanco S, Lucía O, Múnera M, et al. Características clínicas y sociodemográficas de niños menores de 13 años con diagnóstico confirmado de tuberculosis pulmonar o sin él , en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl , Medellín , Colombia , 2007-2008. 2010;23(3):2007–8.
  23. Marais BJ, Gie RP, Hesselning AC, Schaaf HS, Lombard C, Enarson DA, et al. A Refined Symptom-Based Approach to Diagnose Pulmonary Tuberculosis in Children. 2014;
  24. Fontanilla J, Barnes A, Reyn CF Von. Current Diagnosis and Management of Peripheral Tuberculous Lymphadenitis. 2011;53:555–62.
  25. Geldmacher H, Taube C, Kroeger C, Magnussen H, Kirsten DK. Assessment of Lymph Node Tuberculosis in Northern Germany \*. *Chest [Internet].* 2002;121(4):1177–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.121.4.1177>
  26. González-Saldaña N, Hernández-Porras M, Macías-Parra M, Monroy-Colín VA, Acebo-Arcenales JJ, Juárez-Olguín H. Tuberculous meningitis: Symptoms, diagnosis and evaluation experienced in 532 patients in a pediatric hospital. *Asian Pacific J Trop Dis [Internet].* 2016;6(3):208–11. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2222-1808\(15\)61015-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2222-1808(15)61015-5)
  27. González-Saldaña N. Meningitis Tuberculosa. In: González-Saldaña N, editor. *Infectología Clínica Pediátrica.* 8a ed. Ciudad de México: McGraw Hill; 2011. p. 292–208.
  28. Leonard JM. Central Nervous System Tuberculosis. (1):1–10.
  29. Norouzi S, Aghamohammadi A, Mamishi S. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) complications associated with primary immunodeficiency diseases. *J Infect [Internet].* 2012;64(6):543–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2012.03.012>
  30. Kimberlin D. Tuberculosis. In: Kimberlin D, editor. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 31st ed. Ithaca; 2018. p. 829–53.
  31. Marais BJ. Childhood Intra-thoracic Tuberculosis. 2009;
  32. 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. 2018;64(August):1–33.
  33. Dunn JJ, Starke JR, Revell PA. Laboratory Diagnosis of Mycobacterium tuberculosis Infection and Disease in Children. *J Clin Microbiol.* 2016;54(6):1434–41.
  34. Cheon J. Pulmonary Tuberculosis in Infants : Radiographic and CT Findings. 2006;(October):1024–33.
  35. Kunkel A, Abel zur Wiesch P, Nathavitharana RR, Marx FM, Jenkins HE, Cohen T.

- Smear positivity in paediatric and adult tuberculosis: Systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2016;16(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1617-9>
36. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(1).
  37. Kohli M, Schiller I, Dendukuri N, Dheda K, Cm D, Sg S, et al. Xpert ® MTB / RIF assay for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance (Review). *Cochrane Libr*. 2018;(8).
  38. Das A, Anupurba S, Mishra OP, Banerjee T, Tripathi R. Evaluation of Xpert MTB/RIF Assay for Diagnosis of Tuberculosis in Children. *J Trop Pediatr*. 2019;65(1):14–20.
  39. Peña JA, Ferraro MJ, Hoffman CG, Branda JA. Growth detection failures by the nonradiometric bactec MGIT 960 mycobacterial culture system. *J Clin Microbiol*. 2012;50(6):2092–5.
  40. Mccusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy, Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2018;14(s2):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0290-5>
  41. Graham SM, Cuevas LE, Jean-Philippe P, Browning R, Casenghi M, Detjen AK, et al. Clinical Case Definitions for Classification of Intrathoracic Tuberculosis in Children: An Update. *Clin Infect Dis*. 2015;61(Suppl 3):S179–87.
  42. WHO. Treatment of tuberculosis in children. WHO Guidelines. Geneva; 2010.
  43. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. *Nat Rev*. 2016;2.
  44. I. A. Systematic review and meta-analysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette–Guérin vaccination against tuberculosis. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2013;17(37).
  45. Merle CSC, Cunha SS. BCG vaccination and leprosy protection : review of current evidence and status of BCG in leprosy control. 2010;209–22.
  46. Kühtreiber WM, Tran L, Kim T, Dybala M, Nguyen B, Plager S, et al. Long-term reduction in hyperglycemia in advanced type 1 diabetes : the value of induced aerobic glycolysis with BCG vaccinations. *npj Vaccines* [Internet]. 2018;(May). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41541-018-0062-8>
  47. Kowalewicz-Kulbat M, Loch C. BCG and protection against inflammatory and auto-immune diseases. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2017;16(7):699–708. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2017.1333906>
  48. Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, Beynon R, Pimpin L, Fine PEM, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014;58(4):470–80.
  49. Marciano et al. BCG vaccination in SCID patients: complications, risks and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;4(133):997–1003.
  50. García-Basteiro AL, López-Varela E, Augusto OJ, Gondo K, Muñoz J, Sacarlal J, et al. Radiological findings in young children investigated for tuberculosis in Mozambique. *PLoS One*. 2015;10(5):1–12.
  51. Sant’Anna CC, Schmidt CM, March M de FBP, Pereira SM, Barreto ML. Radiologic findings of pulmonary tuberculosis in adolescents. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. 2011;15(1):40–4. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1413-8670\(11\)70138-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1413-8670(11)70138-6)