



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“PORCENTAJE DE CULTIVOS POSITIVOS, PARA EL DIAGNÓSTICO DE
TUBERCULOSIS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS, HOSPITAL INFANTIL DEL
ESTADO DE SONORA PERIODO 2016-2019”**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
PEDIATRÍA**

PRESENTA:

DR. LUIS ARMANDO ESPINOZA PACO

HERMOSILLO, SONORA

JULIO, 2020.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“PORCENTAJE DE CULTIVOS POSITIVOS, PARA EL DIAGNÓSTICO DE
TUBERCULOSIS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS, HOSPITAL INFANTIL DEL
ESTADO DE SONORA PERIODO 2016-2019”**

TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN PEDIATRÍA

Presenta: **Dr. Luis Armando Espinoza Paco**

Dr. José Jesús Contreras Soto

Director General HIES-HIMES.

Dr. Manuel Alberto Cano Rangel

Jefe del Departamento de
Enseñanza e Investigación, Calidad
y Capacitación.

**Dr. Jaime Gabriel Hurtado
Valenzuela**

Profesor Titular de la Especialidad de
Pediatría.

**Dra. María De Los Ángeles Durazo
Arvizu**

Director de Tesis.

DEDICATORIA:

A **Dios** gracias por llevarme por la senda de la perseverancia para poder lograr mis metas, por permitirme contar con salud, fuerzas y empeño, para continuar con esta travesía llamada residencia, gracias por permitirme vivir este momento de aprendizaje, este proceso por el cual crecí como persona y por el cual estoy sumamente feliz.

Gracias a **mis padres** por ser los principales motores y pilares de mis sueños, gracias a ellos por cada día confiar y creer en mí; a mi madre que siempre demostró su apoyo incondicional, su amor y dedicación hacia mi persona; a mi padre que siempre tiene un consejo sabio que brindar y a pesar de su seriedad, tiene mucho amor que brindar; estaré eternamente agradecido de su confianza y amor, el cual es correspondido.

A mis **hermanos** los cuales siempre tienen una ocurrencia o broma que me animaban en los tiempos difíciles, quienes me inspiran a seguir adelante y ser un ejemplo de hermano de mayor, de quien, puedan estar orgullosos. Ustedes mis hermanos son el motor de mi vida y mi orgullo.

A mis **Abuelos**, quienes siempre en los momentos difíciles, me brindaron su consejo, su experiencia de vida y su enorme corazón. A ti abuelo Lucas, quien ya no te encuentras entre nosotros, te envié un abrazo y beso hasta el cielo, y solo me resta decirte "si se pudo".

A mi **Novia**, que, a pesar de la distancia, me brinda su amor y confianza para lograr mis metas, a quien considero un gran ser humano y alguien indispensable en mi vida.

No ha sido nada sencillo el camino hasta ahora, pero hoy estoy consciente que soy un mejor profesional y persona. Existiendo mi agradecimiento y hago presente mi gran amor para toda mi familia y amigos que, en la medida, siempre estuvieron apoyando.

AGRADECIMIENTOS:

Un agradecimiento especial a la Dra. María De Los Ángeles Durazo Arvizu, quien me apoyo de manera incondicional a la realización de mi tesis, quien además de su apoyo, me brindo su amor y bondad, a quien considero una gran profesional y una gran amiga, quien en todo momento tuvo un consejo sabio para orientar mi formación, un chiste para animar el pase de visita y un gran corazón para compartir con los demás.

A el maestro en ciencias Mauricio Frías Mendivil quien siempre se mostró accesible en tiempo y disposición para la asesoría en mi tesis; al Dr. Christian Tapia Torres, quien me ayudo incondicionalmente para la obtención de datos epidemiológicos y oriento en un inicio la realización de mi tesis.

Gracias en especial al Hospital Infantil del Estado de Sonora al quien considero como mi segundo hogar, aquí pasaron 3 años extraordinarios de mi vida. Gracias a mis maestros quienes fueron participes de este proceso, enfermeras, camilleros, paramédicos, personal administrativo y de limpieza, que ya sea de manera indirecta y directa contribuyeron a mi formación, gracias a todos ustedes.

A todos los residentes del hospital, quienes siempre tenían algo que aportar, un consejo, un estudio, un chiste, una sonrisa, que me brindaba valor y fortaleza para

continuar y no dejarme caer, a ustedes hermanos, les estaré siempre agradecido, y mucho éxito.

A esos seres tiernos e inocentes, que llegaron con una necesidad a nuestro hospital, y que poseen un temple, perseverancia y enorme corazón; quienes son dignos de admiración, a ustedes mis pacientes, les agradezco mi aprendizaje y el amor hacia mi persona, que en las buenas y en las malas siempre puso su empeño para hacer lo mejor, siempre estarán en mis pensamientos y en mi corazón.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	3
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
4. JUSTIFICACIÓN.....	11
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	13
6. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	13
7. OBJETIVOS.....	13
8. MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
9. OPERACIONABILIDAD DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO.....	17
10. RESULTADOS.....	19
11. DISCUSIÓN.....	23
12. CONCLUSIONES.....	25
13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26
14. ANEXOS.....	30

1. RESUMEN:

Introducción: Las pruebas moleculares rápidas, la baciloscopia y la tuberculina han sido un avance importante para el diagnóstico de tuberculosis infantil; a pesar de esto, la sensibilidad obtenida sigue siendo subóptima en la población pediátrica. En la práctica clínica el cultivo sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico tuberculosis infantil, sin embargo, solo se obtiene positividad en alrededor del 20%.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional descriptivo, tipo serie de casos, en 98 pacientes pediátricos del Hospital Infantil del Estado de Sonora ingresados al servicio de infectología, con el diagnóstico de sospecha de enfermedad por *Mycobacterium tuberculosis*. La información se recabó de los expedientes clínicos y estudios epidemiológicos. Se determinó el porcentaje de cultivos positivos, además de la sensibilidad y especificidad de la prueba de Tuberculina y Baciloscopia en relación a los cultivos.

Resultados: Se obtuvieron resultados de cultivos positivos en 35 (35.7%) de los pacientes y resultados negativos en 63 (64.3%). La prueba de tuberculina, presentó positividad en 64 (65.3%) niños y negatividad en 34 (34.7%), con una sensibilidad del 77.1%, especificidad del 41.3% en relación con los cultivos. En el estudio de Baciloscopia, se obtuvieron resultados positivos en 33 (33.7%) pacientes y negativos en 65 (66.3%), siendo la sensibilidad del 74.3% y la especificidad del 88.9%.

Conclusiones: La implementación de los protocolos establecidos en nuestro hospital, ayudó a la obtención de cultivos positivos en el 35.7% de los casos, presentando un porcentaje mayor de los publicados a nivel mundial.

PERCENTAGE OF POSITIVE CULTURES, FOR THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS IN PEDIATRIC PATIENTS, CHILDREN'S HOSPITAL OF THE STATE OF SONORA PERIOD 2016-2019

Summary:

Introduction: Rapid molecular tests, smear microscopy and tuberculin have been an important advance in the diagnosis of childhood tuberculosis; Despite this, the sensitivity obtained remains suboptimal in the pediatric population. In clinical practice, culture remains the gold standard for diagnosing childhood tuberculosis, however, positivity is only obtained in around 20%.

Material and methods: A descriptive observational study, case series type, was carried out in 98 pediatric patients from the Children's Hospital of the State of Sonora admitted to the infectology service, with the diagnosis of suspected Mycobacterium tuberculosis disease. The information was collected from clinical records and epidemiological studies. The percentage of positive cultures was determined, in addition to the sensitivity and specificity of the Tuberculin and Bacilloscopy test in relation to the cultures.

Results: Positive culture results were obtained in 35 (35.7%) of the patients and negative results in 63 (64.3%). The tuberculin test showed positivity in 64 (65.3%) children and negativity in 34 (34.7%), with a sensitivity of 77.1%, specificity of 41.3% in relation to cultures. In the Bacilloscopy study, positive results were obtained in 33 (33.7%) patients and negative results in 65 (66.3%), the sensitivity being 74.3% and the specificity 88.9%.

Conclusions: The implementation of the protocols established in our hospital, helped obtain positive cultures in 35.7% of cases, presenting a higher percentage of those published worldwide.

2. INTRODUCCIÓN:

La tuberculosis (TB) es una enfermedad producida por bacterias del género *Mycobacterium*, y dentro de éste género, se encuentran tres especies de importancia clínica. *M. tuberculosis* es la especie aislada con mayor frecuencia, *M. bovis* produce una enfermedad indistinguible clínicamente de la producida por *M. tuberculosis* y *M. africanum* causa enfermedad en África tropical, pudiendo ser considerada como una forma intermedia entre *M. tuberculosis* y *M. bovis*. La tuberculosis es una enfermedad infecto-contagiosa causada generalmente por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, que afecta principalmente a los pulmones, pero también puede afectar a otros órganos y tejidos. A nivel mundial, se estima que 1.700 millones de personas están infectadas por el bacilo, pero solo del 5 al 15% de estas personas desarrollarán la enfermedad.^{1,2}

La tuberculosis es la enfermedad infecciosa más importante del mundo y una de las 10 primeras causas de muerte. A nivel mundial, se estima que 10 millones (rango, 9.0–11.1 millones) de personas enfermaron de TB en 2018, un número que se ha mantenido relativamente estable en los últimos años. La carga de morbilidad varía enormemente entre países, desde menos de cinco hasta más de 500 casos nuevos por cada 100,000 habitantes por año, con un promedio mundial de alrededor de 130/100,000. Hubo un estimado de 1.2 millones (rango, 1.1–1.3 millones) de muertes por TB entre personas VIH negativas en 2018 (una reducción del 27% de 1.7

millones en 2000), y 251 000 muertes adicionales (rango, 223 000-281 000) entre las personas VIH positivas (una reducción del 60% de 620,000 en el 2000).³

En 2016, se estimaron más de un millón de casos nuevos de tuberculosis pediátrica: 550,000 (rango, 340,000-760,000) entre hombres y 490,000 (rango, 300,000-680,000) entre mujeres, lo que corresponde al 10% de todos los casos nuevos de tuberculosis.³

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las tres regiones donde se concentran la mayoría de los casos de tuberculosis pediátrica son el sudeste de Asia, África y el Pacífico occidental, que representaron respectivamente el 35%, 30% y el 20% de los nuevos. Se estima que la tuberculosis causó la muerte de 210,000 niños en el mundo en 2015.^{3,4}

En México, en el 2018, se registraron 17,582 casos de todas las formas de tuberculosis y fallecieron 1,583 personas. En el país, Sonora ocupa el segundo lugar en incidencia (38.3/100,000) en todas las formas de tuberculosis; misma posición que tiene en tuberculosis pulmonar con una tasa de 31.1/100 000, en ambos casos duplicando el promedio nacional. En el 2018 se detectaron 1170 casos nuevos de todas las formas de tuberculosis en Sonora, de los cuales el 87% de la población (1,013 personas) presentaron tuberculosis pulmonar, representado un aumento del 15% (1,025 personas) de casos nuevos en comparación al 2017. Los casos de tuberculosis ocurrieron en 35 municipios del estado, tres de ellos concentran casi dos tercios de los casos notificados; Hermosillo con 332 casos (32%), Cajeme con 209 (20%) y San Luis Rio Colorado con 86 (9%).^{3,4,5}

En el 2018, se registraron en Sonora 23 casos nuevos de tuberculosis no pulmonar en la población de 0-19 años y 85 casos nuevos de tuberculosis respiratoria (53 casos en rango de edad de 15-19 años), presentando una tasa de incidencia (20.03/100,000). En este año, la población pediátrica representó el 9.2% de casos nuevos de cualquier forma de tuberculosis en el estado.⁶

En los niños, el principal factor de riesgo para la infección es la convivencia con personas con tuberculosis activa (COMBE por sus siglas internacionales). En niños menores de 2 años es muy probable que la infección por tuberculosis progrese a una enfermedad activa en el primer año de la infección primaria. Además, los niños pequeños son más propensos a desarrollar las formas más graves de TB diseminada y meníngea, caracterizadas por una alta tasa de mortalidad.⁷

Para el diagnóstico precoz, la historia familiar es clave. La historia clínica debe incluir la intensidad de exposición a la posible fuente de contagio, el antecedente de vacunación con BCG, y la historia de realización de prueba de la tuberculina con anterioridad. Ante una sospecha clínica, la radiografía de tórax sigue siendo una prueba fundamental, si bien la expresión radiológica en el niño es menos florida que en adolescentes o adultos.⁸

Los principales signos y síntomas de los pacientes con tuberculosis son: tos persistente con expectoración por 15 días o más, con o sin hemoptisis, astenia, pérdida de peso, fiebre, diaforesis nocturna, anorexia, cansancio, decaimiento, diarrea (especialmente en niños) y caquexia.⁹

Ante la sospecha epidemiológica, clínica o radiológica de tuberculosis, la prueba de la tuberculina sigue siendo un pilar fundamental como herramienta diagnóstica. Consiste en la inyección intradérmica de 0,1 ml, que contiene 5 unidades de derivado proteínico purificado (PPD). Las células T sensibilizadas por un contacto previo se dirigen hacia la piel, donde liberan linfoquinas que producen induración a través de vasodilatación local, edema y depósito de fibrina. Se debe valorar la induración producida, no el eritema, medida en milímetros, del diámetro máximo transversal al eje mayor del antebrazo. La reactividad tuberculínica aparece entre 4 y 12 semanas del contagio (mediana de 3-4 semanas). En ausencia de vacunación, se considera positiva una induración ≥ 5 mm en un niño contacto íntimo de un caso índice o sospechoso, en el niño con sospecha clínica o radiológica de enfermedad, en situaciones de inmunodepresión o infección por VIH, en conversiones recientes de la prueba de la tuberculina y en niños menores de 4 años. En cualquier otra situación se considera positiva una induración ≥ 10 mm. En vacunados con BCG también se considera patológica una induración ≥ 10 mm, si bien en ocasiones puede haber falsos positivos.^{9,10}

El examen de expectoración (esputo) y jugo gástrico para la búsqueda de Bacilos ácido-alcohol resistente (BAAR) es una prueba diagnóstica importante, y altamente específica para tuberculosis pulmonar, se requieren por normatividad al menos tres muestras para estudio microscópico, búsqueda de BAAR y cultivo; las muestras deben enviarse al laboratorio dentro de las primeras 24 horas de emisión. La confirmación de caso se establece a través de baciloscopia con fijación de la muestra y aplicación de tinción de Ziehl-Neelsen, confirmando la presencia del bacilo. En el

caso de los pacientes pediátricos, principalmente menores de 5 años, son paucibacilares, por lo cual la sensibilidad y especificidad de esta prueba disminuyen, teniendo como estándar de oro, el aislamiento de la bacteria en el cultivo de secreciones o tejidos.^{9,10,11}

La técnica de cultivo es más sensible que la baciloscopia para el diagnóstico, ya que permite detectar 10 bacterias/ml de muestra concentrada. Asimismo, asegurar la negativización de los cultivos es imprescindible para el seguimiento de la enfermedad y el control de la eficacia del tratamiento. La realización del cultivo es fundamental para el aislamiento de la bacteria, que permitirá, si fuera necesario, estudios de resistencia a fármacos y/o estudios de tipificación genética. Sin embargo, solo alrededor del 20% de los niños con sospecha de TB son confirmados microbiológicamente.^{2,10,12}

Las muestras remitidas para su estudio al laboratorio en búsqueda de micobacterias se pueden dividir en dos grupos:

1. Muestras procedentes de lugares estériles, como líquidos cefalorraquídeos, pleurales, peritoneales, pericárdicos y biopsias de tejidos. Éstas pueden sembrarse directamente en los medios de cultivo.
2. Muestras procedentes de lugares en los que existe flora comensal (esputos, orinas etc.) que se multiplica más rápido que las micobacterias, por lo que puede impedir el crecimiento de las micobacterias. Este tipo de muestras debe ser sometido a un proceso de homogeneización (descontaminación y posterior neutralización-concentración).

Existen 2 grupos de medios de cultivo: sólidos y líquidos. En general, se admite que el uso combinado de un medio sólido y otro líquido es idóneo para la realización de aislamientos primarios, buscando rapidez y sensibilidad. En condiciones normales, los cultivos deben incubarse a 35-37 °C durante 6-8 semanas. ²

Medios de cultivos sólidos: Los más empleados, son los que utilizan base huevo coagulado, como el Löwenstein-Jensen y el de Coletsos. Este último facilita el crecimiento de *M. bovis* y de cepas disgónicas de *M. tuberculosis*. También se puede utilizar medios con base de agar (Middlebrook 7H10, 7H11). Una ventaja de estos medios de cultivos, es que permiten apreciar la morfología colonial, por lo que se puede observar características de la colonia (rugosidad, pigmentación, etc.) que son datos orientativos para su posterior identificación. En el medio de Löwenstein-Jensen las colonias de *M. tuberculosis* empiezan a observarse a las 2-3 semanas de incubación. ^{2,13,14}

Medios de cultivos líquidos: Su mayor ventaja es que acortan en 2-3 semanas la detección de las micobacterias, y permiten un mayor número de aislamientos de algunas micobacterias no tuberculosas, como las pertenecientes al complejo *M. avium-intracellulare*. El más ampliamente utilizado es el sistema BACTEC 460TB, comercializado a finales de los años setenta, que emplea viales de medio líquido Middlebrook 7H12. En la actualidad, se comercializa el sistema Mycobacteria Growth Indicator (MGIT), que utiliza el medio de Middlebrook 7H9 y la mezcla antibiótica PANTA, con un suplemento de enriquecimiento OADC (ácido oleico, albúmina, dextrosa y catalasa). El MGIT 960, es en la actualidad el método estándar de oro

para el cultivo de *Mycobacterium tuberculosis*, utiliza una base de caldo Middlebrook 7H9 modificada que contiene glicerol, con un sensor fluorescente de enfriamiento de oxígeno recubierto de silicio en el fondo de la botella.^{2,15,16}

El cultivo se indica en las siguientes condiciones:

1. Ante un caso de sospecha clínica y radiológica de tuberculosis pulmonar con una serie de baciloscopias de expectoración o esputo negativas.
2. En casos de sospecha de tuberculosis extrapulmonar (ganglionar o genitourinaria).
3. En personas con vih/sida y sospecha de tuberculosis con baciloscopias negativa.
4. En niños o adolescentes con sospecha de tuberculosis (jugo gástrico, esputo inducido o tejido).
5. En pacientes en tratamiento supervisado, quienes al término del segundo mes persisten con baciloscopia positiva.
6. En caso de ser contacto sintomático de paciente con tuberculosis multifármacorresistente (mfr).
7. En caso de abandono de tratamiento primario e inicio de retratamiento.^{9,10,11}

Se cataloga como paciente con sospecha de tuberculosis, a toda persona con cuadro clínico compatible con tuberculosis pulmonar (tos persistente con expectoración por 15 o más días, astenia, pérdida de peso, fiebre, diaforesis nocturna, anorexia, cansancio, decaimiento, diarrea, caquexia y hemoptisis) o extrapulmonar. Sin aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis*.

Por normatividad, en nuestro país, para el abordaje del paciente con tuberculosis, se refiere como caso de tuberculosis confirmada, a toda persona con cuadro clínico compatible con tuberculosis pulmonar o extrapulmonar que cumpla, además, cualesquiera de los siguientes criterios:

1. Aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis* por cultivo.
2. Resultado positivo en la baciloscopia.
3. Detección de genes de micobacterias por métodos de biología molecular (reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o amplificación de RNA).⁹

Frigati, L. et al (2015). Sugieren, que solo alrededor del 20% de los niños con sospecha de tuberculosis son confirmados microbiológicamente por medio de cultivo.¹² Álvarez, G. et al (2015). Refieren, que únicamente entre 20-40% de los cultivos de expectoración (esputo) son positivos para *Mycobacterium tuberculosis*.¹⁷

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

En México, en el 2018, se registraron 17,582 casos de todas las formas de tuberculosis y fallecieron 1,583 personas. Sonora ocupa el segundo lugar en incidencia (38.3/100,000) en todas las formas de tuberculosis; misma posición que tiene en tuberculosis pulmonar con una tasa de 31.1/100,000, en ambos casos duplicando el promedio nacional. En mortalidad, el estado ocupa la sexta posición en todas las formas de tuberculosis (2.72/100,000) y el tercer lugar en defunciones por tuberculosis pulmonar (2.52/100,000), más del doble de la media nacional. En el 2018, se registraron en Sonora 23 casos nuevos de tuberculosis no pulmonar en la población de 0-19 años y 85 casos nuevos de tuberculosis respiratoria (53 casos en rango de edad de 15-19 años), presentando una tasa de incidencia (20.03/100,000).

En este año, la población pediátrica representó el 9.2% de casos nuevos de cualquier forma de tuberculosis en el estado.

En los niños y adolescentes, el principal factor de riesgo para la infección es la exposición a adultos con TB pulmonar, en niños menores de 2 años es muy probable que progrese a una enfermedad activa en el primer año de la infección primaria. Además, los niños pequeños son más propensos a desarrollar las formas más graves de TB diseminada (tuberculosis miliar, meníngea etc.), caracterizadas por una alta tasa de mortalidad.

El cultivo bacteriológico sigue siendo hasta la fecha la prueba de referencia, para la confirmación de la enfermedad, pero en los pacientes pediátricos, es complicado el aislamiento del patógeno, debido al estado paucibacilar. Encontrándose positividad del cultivo en menos del 20% de los pacientes pediátricos estudiados.¹²

4. JUSTIFICACIÓN:

La tuberculosis es la enfermedad infecciosa más importante del mundo y una de las 10 primeras causas de muerte.³ El estado de Sonora se encuentra dentro de los primeros 5 lugares en incidencia a nivel nacional, siendo un estado endémico de esta enfermedad.

El diagnóstico de TB infantil es desafiante, debido a los signos clínicos y radiológicos poco específicos, y la dificultad para obtener una confirmación microbiológica. Pero en las guías nacionales e internacionales (OMS, guías CENETEC, AAP) el cultivo sigue siendo el estándar de oro, para el diagnóstico de tuberculosis. La prueba de

tuberculina ha representado hasta hace poco el único método disponible y recomendado para el diagnóstico de tuberculosis.

Existen otros métodos diagnósticos como el quantiferon y Xpert MTB/RIF, los cuales cuentan con una alta especificidad y sensibilidad para la detección de tuberculosis, el test de quantiferon tiene una sensibilidad de 70% y una especificidad de 90%, mientras que la prueba de Xpert MTB/RIF tiene una sensibilidad de 86% y una especificidad de 98%.^{18,19} Sin embargo, el acceso a estas pruebas se ha retrasado en la práctica pediátrica. Por lo cual, la clínica, los estudios radiológicos y la confirmación por cultivos, siguen siendo los métodos predominantes para diagnóstico de tuberculosis a nivel mundial. Además, si bien las pruebas moleculares rápidas, han sido un avance importante, la sensibilidad en los niños sigue siendo subóptima.¹⁸

En nuestro país no existe, en la actualidad un estudio que relacione el porcentaje de cultivos positivos en paciente pediátricos.

Es necesario determinar el porcentaje de cultivos positivos y realizar la comparación con las pruebas de tuberculina y baciloscopia de los pacientes que ingresan a protocolo de estudio para diagnóstico de tuberculosis en nuestro hospital; de estas pruebas, dependerá la detección oportuna de la enfermedad y el inicio temprano del tratamiento específico. Además, la realización del cultivo es fundamental para el aislamiento de la bacteria, que permitirá, si fuera necesario, estudios de resistencia a fármacos y/o estudios de tipificación genética.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es el porcentaje de cultivos positivos, para el diagnóstico de tuberculosis en pacientes pediátricos del Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo 2016-2019?

6. HIPÓTESIS DE TRABAJO:

De los pacientes pediátricos que se encuentran enlistados para estudio de tuberculosis, y a los cuales se les realizó cultivo, se espera obtener positividad en cerca del 20%.

7. OBJETIVOS:

Objetivo general: Determinar el porcentaje de cultivos positivos, para el diagnóstico de tuberculosis en pacientes pediátricos del Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo 2016-2019.

Objetivos específicos:

- Determinar el porcentaje de paciente con cultivos positivos por grupos de edad y sexo.
- Determinar la sensibilidad y especificidad de las pruebas de baciloscopia y tuberculina en relación a cultivos positivos para el diagnóstico de tuberculosis.
- Identificar la situación de las características clínicas-epidemiológicas de los pacientes con sospecha de tuberculosis.

8. MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio observacional descriptivo, tipo serie de casos, en la población pediátrica del Hospital Infantil del Estado de Sonora (1 enero del 2016 - 31 de

diciembre 2019), ingresados al servicio de infectología de nuestro hospital, con el diagnóstico de sospecha de enfermedad por *Mycobacterium tuberculosis*.

El criterio para elegir a la población del estudio, tomó en consideración a los pacientes pediátricos de 0-18 años de edad, quienes presentaban sintomatología relacionada con tuberculosis, además de contar con resultados de cultivos, tuberculina y baciloscopia; pacientes con expediente clínico completo y residentes de alguna localidad del estado de Sonora. Obteniendo como resultado un total 98 individuos.

Se catalogó como paciente con sospecha de tuberculosis, a toda persona con cuadro clínico compatible con tuberculosis pulmonar (tos persistente con expectoración por 15 o más días, astenia, pérdida de peso, fiebre, diaforesis nocturna, anorexia, cansancio, decaimiento, diarrea, caquexia y hemoptisis) o extrapulmonar. Sin aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis*.

Criterios de inclusión:

- Pacientes pediátricos de 0-18 años de edad, con el diagnóstico de sospecha de tuberculosis.
- Pacientes tratados en el servicio de infectología del Hospital Infantil del Estado de Sonora.
- Pacientes con resultado de cultivo positivo y negativo, para diagnóstico de tuberculosis.
- Pacientes con resultados de baciloscopia y tuberculina, para diagnóstico de tuberculosis.

- Pacientes con residencia en municipios del estado de Sonora.
- Pacientes con expediente clínico completo.

Criterios de exclusión:

- Pacientes pertenecientes a otras instituciones de salud.
- Pacientes con sospecha diagnóstica de coccidioidomicosis.
- Pacientes con sospecha diagnóstica de otra infección pulmonar o meníngea.

Recolección de muestra de expectoración

Se realizó la recolección de la muestra (expectoración o jugo gástrico), se depositaron las muestras en frascos que previamente se proporcionaron por el personal de salud. En caso de los pacientes pediátricos menores de 8 años, se realizaron nebulizaciones previas con solución fisiológica al 3%, cada 15 minutos, de 1 a 2 nebulizaciones, para fluidificar las secreciones y lograr expectorarlas; en el caso de los pacientes menores de 5 años o con problemas para realizar expectoración, se realizó aspirado de jugo gástrico, por medio de sonda orogástrica. Una vez obtenida la muestra se vertió en frascos estéril y se enviaron inmediatamente al laboratorio de nuestro hospital, donde se resguardaron a una temperatura de 4°C, una vez en el laboratorio, las muestras se colocaron en portaobjetos y se realizó tinción con Ziehl-Neelsen; posteriormente se procedió a observar en microscopia para la identificación del bacilo. Las muestras fueron transportadas a laboratorio estatal a una temperatura 2 a 8 °C y procesadas el mismo día. Las muestras de esputo se descontaminaron utilizando el método de

Petroff modificado; centrifugadas y el sedimento resuspendido se aplicó en cultivo sólido Lowenstein-Jensen y en el cultivo líquido para micobacterias MGIT 960. Obteniéndose los resultados por un tiempo estimado de 4-6 semanas y enviándose el reporte de los resultados al servicio de epidemiología de nuestro hospital.

Aplicación del derivado proteínico purificado

Se realizó mediante la técnica de Mantoux. Se utilizó derivado proteínico purificado en ampollas de 1 mL equivalente a 10 dosis de 0.1 mL. La medición final de la dermo-reacción, se evaluó a las 72 horas después a la aplicación y la realizó un médico capacitado.

La interpretación de la prueba se determinó por el diámetro de la induración de acuerdo con los siguientes criterios: se consideró positiva en paciente que presentó induración intradérmica de 10 mm o más, en el sitio de la aplicación. En menores de cinco años con o sin BCG, y en particular los recién nacidos, así como enfermos con desnutrición y con inmunodeficiencia, se consideró positivo a quien presentó induración ≥ 5 mm.

La recolección de los datos se realizó de los expedientes clínicos y archivos epidemiológicos del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Metodología:

Se obtuvieron los resultados de cultivos realizados de los 98 pacientes seleccionados, quienes cumplieron con los criterios de inclusión, representándolos en números totales y porcentaje poblacional.

Al revisar los expedientes clínicos y epidemiológicos, se recabó información sobre el municipio de procedencia, tipo de muestra obtenida para el cultivo, tipo de

tuberculosis sospechosa al inicio del cuadro clínico, comorbilidades, combe, además de los resultados de la prueba de baciloscopia y tuberculina.

Al reconocer al cultivo como el estándar de oro para el diagnóstico de tuberculosis infantil, se determinó realizar la concordancia de los resultados del cultivo con los resultados obtenidos de las pruebas diagnósticas de baciloscopia y tuberculina, por medio una tabla de 2x2; obteniendo la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivos de la baciloscopia y tuberculina de la población estudiada.

Consideraciones bioéticas:

Según al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, sobre la investigación de los menores de edad e incapaces; que comprende mi población de estudio y el tipo de estudio realizado, se clasifica en riesgo mínimo. Debido a que las intervenciones o procedimientos representa para el menor una experiencia razonable y comparable con aquellas inherentes a su actual o esperada situación médica; ya que, los resultados se obtuvieron de manera retrospectiva en revisión de expedientes clínicos y además los procedimientos realizados para el diagnóstico de tuberculosis, no comprometieron su estado de salud en su momento. Además, expreso, que no cuento con intereses propios de por medio para realizar el estudio.

9. OPERACIONABILIDAD DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO:

Variable	Definición	Tipo	Medición
Sexo	Características fenotípicas de los genitales externos de los pacientes.	Cualitativa nominal (dicotómica)	1. Masculino. 2. Femenino.
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el inicio del estudio.	Cuantitativa continua.	1. Años.
Cultivo	Aislamiento de un microorganismos por un medio de cultivo específico, para este caso Löwestein-Jensen.	Cualitativa nominal (dicotómica)	1. Positivo. 2. Negativo.
Tuberculina (PPD)	Administración de derivado proteico purificado de micobacterias <i>Mycobacterium sp.</i>	Cualitativa nominal (dicotómica)	1. Positivo. 2. Negativo.
Baciloscopia	Técnica empleada para la observación de Micobacterias.	Cualitativa nominal (dicotómica)	1. Positivo. 2. Negativo.
Procedencia	Municipio de residencia en el estado de Sonora.	Cualitativa nominal.	1. Municipios.
Tipo de Muestra	Líquido o fluido corporal de un paciente, para analizar el tipo de microorganismos infectante.	Cualitativa nominal.	1. Expectorcación. 2. Jugo gástrico. 3. Líquido pleural. 4. Líquido cefalorraquídeo.
Comorbilidades	Enfermedades o padecimientos concomitantes en el sujeto de estudio.	Cualitativa nominal.	1. Desnutrición. 2. VIH. 3. Sífilis. 4. Toxicomanías.
Tipo de tuberculosis	Sitio anatómico en donde se presenta la infección por TB.	Cualitativa nominal.	1. Pulmonar. 2. Pleural. 3. Meníngea. 4. Miliar.

10.RESULTADOS:

Se registraron un total de 98 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

En 50 (51%) de los sujetos estudiados eran del sexo masculino y 48 (49%) femenino.

Lo que da una relación del sexo 1:1. Los pacientes fueron categorizados en 4 grupos de edad. El mayor número de paciente se presentó en el grupo de edad de 0-4 y de 10-14 años, representando el 57% de la población (Cuadro 1).

En 69 (70.4%) pacientes presentaron COMBE positivo; 5 (5.1 %) se ingresaron con sospecha de tuberculosis pleural, 6 (6.1%) para tuberculosis miliar, 1 (1%) por tuberculosis meníngea y 86 (87.8%) con tuberculosis pulmonar.

Se realizaron cultivos para aislamiento de *Micobacterium tuberculosis* en los 98 pacientes, las muestra obtenidas para realizar los cultivos fueron de expectoración en 56 (57.1%) pacientes, jugo gástrico en 35 (35.7%), liquido pleural en 5 (5.1%) y líquido cefalorraquídeo de 2 (2 %). Se obtuvieron resultados de cultivos positivos en 35 (35.7%) pacientes, mientras que los resultados negativos fueron 63 (64.3%) (Cuadro 2).

Se obtuvieron resultados de las pruebas de tuberculina, presentando positividad en 64 (65.3%) niños y negativos en 34 (34.7%), con una sensibilidad del 77.1%, especificidad del 41.3% en relación con los cultivos. En el estudio del baciloscopia, se obtuvieron resultados positivos en 33 (33.7%) pacientes y negativos en 65 (66.3%), siendo la sensibilidad del 74.3% y la especificidad del 88.9%. El valor predictivo positivo fue del 78.8% para la prueba de baciloscopia, mientras que para la prueba de tuberculina del 42.2%. el valor predictivo negativo fue del 86.2% y 76.5%, respectivamente (Cuadro 3 y 4).

**Cuadro 1. Características clínicas en
pacientes pediátricos con sospecha de
TB, HIES.**

Variable	N=98	%
<i>Sexo</i>		
Niños	50	51.0
Niñas	48	49.0
<i>Edad</i>		
0-4	28	28.5
5-9	18	18.4
10-14	28	28.6
15-17	24	24.5
<i>Tipo de muestra</i>		
Expectoración	56	57.1
Jugo gástrico	35	35.8
Líquido pleural	5	5.1
Líquido cefalorraquídeo	2	2.0
<i>COMBE</i>		
Positivo	69	70.4
Negativo	29	29.6
<i>Localización de TB</i>		
Pulmonar	86	87.8
Pleural	5	5.1
Miliar	6	6.1

Cuadro 2. Características diagnósticas en pacientes pediátricos con sospecha de TB, HIES.

Variable	N=98	%
<i>Cultivo</i>		
Positivos	35	35.7
Negativos	63	64.3
<i>Tuberculina</i>		
Positivos	64	65.3
Negativos	34	34.7
<i>Baciloscopia</i>		
Positivos	33	33.7
Negativos	65	66.3

La mayor proporción de pacientes con diagnóstico sospechoso de tuberculosis, provenían del municipio de Hermosillo con 64 (68%), Guaymas 11 (11.2%), Puerto Peñasco 4 (2.0%), Empalme 4 (2.0%), otros municipios con 15 (15.3%) (Figura 1).

En cuanto a las comorbilidades la desnutrición fue la comorbilidad más prevalente presentándose en 7 individuos, toxicomanías en 2, VIH en 1 paciente, otras o más de 1 comorbilidad en 6 pacientes. Mientras que 82 de los individuos no presentaron comorbilidades.

Cuadro 3. Relación de la prueba de Baciloscopia y cultivos para el diagnóstico de tuberculosis infantil en el HIES

Baciloscopia	Cultivo			%
	Positivo	Negativo		
Positivo	26	7	Sensibilidad	74.3
Negativo	9	56	Especificidad	88.9
Total	35	63	VPP	78.8
			VPN	86.2

Cuadro 4. Relación de la prueba de tuberculina y cultivos para el diagnóstico de tuberculosis infantil en el HIES

Tuberculina	Cultivo			%
	Positivo	Negativo		
Positivo	27	37	Sensibilidad	77.1
Negativo	8	26	Especificidad	41.3
Total	35	63	VPP	42.2
			VPN	76.5

Figura 1. Mapa representativo de la concentración de pacientes pediátricos con sospecha de tuberculosis del Hospital Infantil del Estado de Sonora.



11. DISCUSIÓN:

A pesar de la dificultad para obtener una muestra suficiente en la población pediátrica, para la realización de los cultivos; debido a los protocolos realizados en nuestra institución, se logró la recolección de las muestras de todos nuestros participantes; de las cuales el jugo gástrico y la expectoración fueron los más empelados. Obteniéndose positividad en el 35.7% de los cultivos realizados, encontrándose nuestros resultados por arriba de la cifra estimada por Frigati, L. et al (2015), donde se refiere, que la positividad de cultivos ronda alrededor del 20% de la población estudiada.

Un estudio realizado por Ladeira, I. et al (2014) en Portugal, se obtuvo positividad en el 17% de los cultivos. Haciendo énfasis en la poca colaboración de los colegas e institución, para la obtención de las muestras para cultivos, lo cual dificultó la

confirmación diagnóstica de los pacientes.²⁰ Rayment J. et al. (2016). Realizaron un estudio retrospectivo en Canadá, donde se obtuvieron positividad en el 30.7% de los cultivos para *Mycobacterium tuberculosis*.²¹ Mientras que Elhassan, M. et al (2016) realizaron un estudio transversal en 5 hospitales de referencia en el estado de Jartum, Sudan; encontrándose cultivos positivos en el 16.2% de la población. Todos estos estudios presentaron resultados por debajo de los obtenidos en nuestro estudio.

El presente estudio demostró que la técnica de baciloscopia con tinción de Ziehl-Neelsen, presentó una alta especificidad de 88.9% y una regular sensibilidad de 74.3%, pero esta sensibilidad es mayor en comparación con otros estudios como el de Elhassan, M. et al (2016) donde se obtuvo una sensibilidad del 43.8% y una especificidad del 98.8%. Este nivel de rendimiento de la prueba no es suficiente para detectar tuberculosis infantil de manera precisa, aunque esta técnica microscopía es ampliamente utilizada en pacientes adultos principalmente en países en vías de desarrollo como el nuestro, esta herramienta no sería de mucha ayuda para el diagnóstico de tuberculosis infantil; tales observaciones y conclusiones se han observado en otros estudios.^{15,19}

El estudio inmunológico se realizó, por medio de la aplicación de tuberculina, esta herramienta diagnóstica obtuvo una sensibilidad del 77.9% y una pobre especificidad del 41.3%. En el estudio de Elhassan, M. et al (2016) esta misma prueba obtuvo una sensibilidad de 100% y especificidad baja de 43.1% muy parecida a la obtenida en nuestro estudio. Observamos que 37 de los 63 pacientes con negatividad para cultivos, presentaban positividad a tuberculina.

Esto significa que el 58.7% de los casos negativos para el cultivo podrían informarse como positivos en la práctica clínica, si solo basáramos el diagnóstico de tuberculosis infantil en la prueba de tuberculina. Aunque la prueba de tuberculina es menos confiable para el diagnóstico de tuberculosis infantil, en países en vías de desarrollo y con recursos limitados como el nuestro, continúa siendo de gran importancia para la detección casos nuevos o seguimiento de pacientes con combe positivo.

Debido a que la prueba de tuberculina consiste en la aplicación intradérmica de derivado proteínico purificado de micobacterias, esta prueba puede presentar reacción cruzada con micobacterias no tuberculosas y con el bacilo Calmette-Guerin (BCG), lo que conduce a muchos falsos positivos.²² En el caso de la BCG, los resultados pueden seguir siendo positivos durante muchos años después de la vacunación. En México se cuenta con el esquema de vacunación infantil, en donde se aplica la vacuna BCG al nacimiento, esto como medida preventiva, para evitar la variante sistémica de la tuberculosis; lo cual explicaría la alta positividad de tuberculina con presencia de cultivos negativos en nuestro estudio.

12. CONCLUSIONES:

Aun son necesarios esfuerzos para implementar métodos consistentes para el diagnóstico oportuno y preciso de la tuberculosis en edad pediátrica. Esto representara un elemento vital para el control de la tuberculosis infantil. Ante la falta de un estudio altamente eficiente para la detención oportuna de la tuberculosis, el cultivo continúa siendo el estándar de oro.

Es necesario esfuerzos en conjunto, para realizar adecuadamente la toma y procesamiento de las muestras. Se reporta en viarios estudios la falta de compromiso del personal de salud, para realizar estos procedimientos.^{15,19}

La implementación de los protocolos establecidos en nuestro hospital, junto con el apoyo del laboratorio estatal; se logró obtener el cultivo del 100% de la población en estudio, lo cual nos permitió encontrar positividad de los cultivos en el 35.7% de los casos, presentando un porcentaje mayor de los establecidos en la bibliografía, incluso por arriba de estudios realizados en países europeos y con mayores recursos.

La tuberculosis es un problema de salud pública tanto en nuestro país, como a nivel mundial; por lo cual es necesario, la implementación de nuevos métodos diagnósticos, que presenten una mayor sensibilidad y especificidad en la detección de la tuberculosis infantil; esto permitirá, un diagnóstico preciso y el inicio oportuno del tratamiento específico, lo cual contribuirá a la reducción de la mortalidad de la enfermedad. Además, estos métodos deberán ser accesibles, para todas las localidades del país, en donde hay mayor proporción de casos y defunciones.

13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Satsuki, C. Mari, O. Sarno, Flavio. (2018). Latent tuberculosis infection and tuberculosis in children and adolescents. Einstein (São Paulo). 16(3):1-6.
2. Pérez, M. Tuñez, V. García, M. (2002). Diagnóstico microbiológico de la tuberculosis. Medicina integral; 39(5):207-15.
3. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: World Health Organization; [cited 2020 ENE 08]. Global tuberculosis report 2019. [Adobe

Acrobat document,297p.]. Available from:
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259366/1/9789241565516-eng.pdf?ua=1>.

4. Calcada, A. Araújo, C. (2018). Epidemiological aspects, clinical manifestations, and prevention of pediatric tuberculosis from the perspective of the End TB Strategy. *Jornal brasileiro de pneumologia*; 44(2):134-144.
5. Boletín semanal epidemiológico. (2018). Cierre semana epidemiológica 52. Secretaria de Salud. Dirección General de Epidemiología. México. Citado: enero 22 del 2020. 1-7.
6. Anuario de morbilidad 1984-2018. (2018). Secretaria de salud. Dirección General de Epidemiología. México. Citado: 15 enero 2020.
7. Newton, S. Brent, A. Anderson, S. Whittaker, E. Kampmann, B. (2008). Paediatric tuberculosis. *The Lancet. Infectious diseases*; 8(8):498-510.
8. Ramos, J. Amador. Ramos, M. Francisco, L. (2018). Actualización en tuberculosis infantil. *Actualización en Pediatría*; 4(2):253-267.
9. Estándares para la Atención de la Tuberculosis en México. (2009). Secretaria de Salud. Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades. México; 1-83.
10. Guía práctica para la atención de la tuberculosis en niños, niñas y adolescentes. (2011). Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades. Secretaría de Salud. México; 1-88.
11. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de casos Nuevos de Tuberculosis Pulmonar (2009). Secretaría de Salud. México; 1-11.

12. Frigati, L. Maskew, M. (2015). Clinical Predictors of Culture-confirmed Pulmonary Tuberculosis in Children in a High Tuberculosis and HIV Prevalence Area. *The Pediatric Infectious Disease Journal*; 34(9):206-210.
13. Malbran, C. (2008). Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Normas y guía técnica. Organización Panamericana de la Salud. 1-107.
14. Nambiar, R. Chatellier, S. Bereksi, N. (2017). Evaluation of Mycotube, a modified version of Lowenstein–Jensen (LJ) medium, for efficient recovery of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 36(10):1981-1988.
15. Elhassan, M. Elmekki, M. Osman, A. Hamid, M. (2016). Challenges in diagnosing tuberculosis in children: a comparative study from Sudan. *International Journal of Infectious Diseases*; 43(8):25-29.
16. Brent, A. Mugo, D. Musyimi, R. (2017). Bacteriological diagnosis of childhood TB: a prospective observational study. *Scientific Reports*. 7(1):1-9.
17. Álvarez, G. Álvarez, J. Candía, M. García, M. Cano, M. Durazo, M. (2015). Utilidad de los ensayos de liberación de interferón gamma para la detección de tuberculosis en población pediátrica. *Acta Pediátrica de México*; 36(6):442-455.
18. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children. (2013). WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. World Health Organization. 1-79.

19. Flores, A. Ochoa, M. Sánchez, G. (2016). Estrategias diagnósticas aplicadas en la Clínica de Tuberculosis del Hospital General Centro Médico Nacional la Raza. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*; 54(1):122-7.
20. Ladeira, I. Correia, A. Dias, J. Gaio, R. (2014). Confirming the diagnosis of tuberculosis in children in Northern Portugal. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 15(9):1185–1190.
21. Rayment, J. Guthrie, J. Lam, K. Whelan, M. (2016). Culture-positive Pediatric Tuberculosis in Toronto, Ontario. *The Pediatric Infectious Disease Journal*; 35(1):13-18
22. Masoumi, A. Alborzi, A. Pourabbas, B. Kalani, M. (2015). QuantiFERON-TB Gold and Tuberculin Skin Test for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Children. *Iranian Journal of Medical Sciences*; 40(5):411-417.

14. ANEXOS:

1.- Datos del alumno	
Autor	Dr. Luis Armando Espinoza Paco
Teléfono	6623413070
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad	Facultad de Medicina
Número de cuenta	518211237
2.- Datos del director de tesis	
Nombre	Dra. María De Los Ángeles Durazo Arvizu
3.- Datos de la tesis	
Título	Porcentaje de cultivos positivos, para el diagnóstico de tuberculosis en pacientes pediátricos, Hospital Infantil del Estado de Sonora periodo 2016-2019.
Palabras claves	Tuberculosis, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , cultivo, PPD, baciloscopia.
Número de Paginas	29