



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

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

**“Tuberculosis diseminada en pacientes pediátricos del
Instituto Nacional de Pediatría”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA**

PRESENTA:

DRA. MARIANA JASSO NEGRETE

TUTOR: DR NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA



CIUDAD DE MÉXICO, 2021



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.

Tuberculosis diseminada en pacientes pediátricos del

Instituto Nacional de Pediatría



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA



DR. JOSE N. FEYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



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



DR NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA
TUTOR DE TESIS



Dra Cravioto Patricia
Dr Galvan Fernando
ASESORES METODOLOGICOS

Índice

1.- Antecedentes.....	3
2.- Planteamiento del problema	9
3.- Justificación.....	10
4.-Objetivo general y específicos	10
5- Material y métodos	11
5.1 Diseño de estudio.....	12
5.2 Criterios de selección.....	12
5.3 Descripción de variables.....	12
6 Análisis estadístico	12
7.-Resultados.....	13
8.-Discusión.....	16
9,. Conclusiones y recomendaciones.....	18
10- Bibliografía	19

Título: Tuberculosis diseminada en pacientes pediátricos del Instituto Nacional de Pediatría

Alumno: Mariana Jasso Negrete

Tutor: Dr Napoleón González Saldaña

Asesores Metodológicos: Dra Cravioto Patricia

Dr Galvan Fernando

Marco teórico

Definición

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa producida por *Mycobacterium tuberculosis*, este es un bacilo ácido-alcohol resistente que se transmite vía respiratoria, por gotas contaminadas de personas enfermas bacilíferas. (1)

Dicha enfermedad fue reconocida por Schönlein y Laenec en 1830, la tuberculosis primaria fue descrita por Antón Ghon, siendo Roberto Koch en 1882 quien identificó al bacilo, y Escherich quien hizo el primer diagnóstico radiológico de la enfermedad. Sin embargo, fue hasta 1907 y 1910 que se desarrolló la prueba de tuberculina por Von Pirquet, Mantoux, Mandel y Moro.(2)

Epidemiología

La tuberculosis es una de las principales 10 causas de mortalidad en el mundo. En el 2018, 10 millones de personas enfermaron por tuberculosis, 11% eran niños menores de 15 años. La mayoría de los casos se encontraron en Asia 44%, Africa 24% y Pacífico 18%. En el 2017 en América la tasa de incidencia más alta se observó en el caribe (61.2 por 100000 habitantes), seguido de América del Sur (46.2), América central y México (25.9) y Norteamérica (3.3). Se estima que en este mismo año enfermaron de tuberculosis un millón de niños y que 230000 niños murieron debido a esta causa (incluidos los niños con tuberculosis asociada al VIH).

En México en el 2018 se notificaron 24 096 casos nuevos, con una tasa de incidencia de 23, se reportan 80% tuberculosis de tipo pulmonar, 83% confirmados bacteriológicamente, 61% hombres y 3% de la población menor de 14 años. (22)

La enfermedad tuberculosa en el niño presenta varias diferencias con respecto al adulto en relación al comportamiento epidemiológico, presentación clínica, en el rendimiento de los métodos diagnósticos y en el tratamiento.

En un artículo de Cita C., et al, se realizó un estudio donde se observaban niños con tuberculosis, encontrándose como principales factores de riesgo la edad, la nutrición, la vacunación previa con BCG y los antecedentes de contacto.

Siendo el estado nutricional el factor más relevante, pues se encontró que una desnutrición moderada o severa predisponen un 76% de desarrollar tuberculosis, el Índice de Masa Corporal está estrechamente relacionado pues cuando este es de 14% existe un mayor riesgo de desarrollar tuberculosis por cada unidad que disminuye el IMC, secundario al efecto en las células Th1, por impacto directo en el sistema inmune en los mecanismos de defensa. (6)

Llanos-Tejada F, et al realizó un estudio en donde se concluyó que un niño inmunizado con BCG tenía un 94% menos posibilidades de riesgo de desarrollar un cuadro de tuberculosis grave en comparación de un niño no inmunizado.(7) Otro estudio retrospectivo con 93 pacientes pediátricos con tuberculosis de Vázquez J et al encontró que la edad promedio era de 7 años, de ellos 97% con BCG previa y 6% con antecedente de contacto con persona infectada, de estos 16% presentaban tuberculosis miliar, siendo más frecuente en menores de 3 años (8) .

Fisiopatología

Los bacilos entran al organismo por vía respiratoria, penetrando los alvéolos y produciendo una reacción inflamatoria inespecífica, ocasionando una neumonitis, 48 horas después existe una respuesta monocitaria por macrófagos, donde algunos de los bacilos serán destruidos en el sitio de inoculación, otro grupo de bacilos seguirá viviendo en el interior de los macrófagos y será transportado a los ganglios linfáticos mediastínicos, donde se realizará la primoinfección (5%); y un tercer grupo permanecerá activo y latente sin progresar (95%).

En caso de fracaso en la inmunidad se producirá la primoinfección previamente mencionada, secundaria a un fallo en la defensa o en la barrera inmunológica tras la infección primaria, constituyendo un complejo primario de Ranke, formado por un foco de inoculación, linfangitis y adenopatía mediastínica (9).

De este grupo un 6% nos dará una tuberculosis crónica, un 2% una tuberculosis pulmonar, 3% extrapulmonar y 1% ambas, de este total solo un 3% nos dará una enfermedad sistémica que resultará en muerte. Cuando la diseminación de bacilos se da por vía hematogena se puede desarrollar una tuberculosis miliar generalizada, siendo una complicación precoz de la infección primaria. (2)

Los signos y síntomas con mayor frecuencia observados en tuberculosis miliar pediátrica son hepatoesplenomegalia y linfadenopatías generalizadas, asociándose a un 30% con meningitis (10). Iniciando con fiebre (50%), pérdida de peso (40%), hepatoesplenomegalia y crépitos como primeros signos encontrados (11, 8).

Tanrikulu C et al realizaron un estudio donde comparaban el cuadro clínico entre adultos y niños con tuberculosis, y se encontró mayor prevalencia en niños que en niñas con predominio de pérdida de peso, hepatomegalia, crépitos, anorexia y tos en niños que adultos (12).

En el 2013 se realizó un análisis de casos de tuberculosis por Vázquez et al. en pacientes pediátricos atendidos en un hospital de tercer nivel, en donde se encontró que en la forma ganglionar de tuberculosis eran pocos frecuentes los síntomas generales, como fiebre y pérdida ponderal, en la mayoría de los casos, la adenopatía era el único signo, predominando a nivel cervical (70%), seguido de submandibular (45%) y axilar (13%). En la forma miliar también existía adenomegalia en el 26%, aunque se acompañaba de hepatomegalia (20%) y esplenomegalia (13%), además de síntomas generales (5).

Diagnóstico

Para el diagnóstico oportuno es importante hacer una anamnesis correcta, buscando un foco de contagio en el ambiente del niño, confirmando tiempo de exposición, si este se encuentra positivo, y el estudio de resistencias de las cepas involucradas. Es importante conocer la vacunación con BCG, fecha de vacunación, dosis colocadas y si existe cicatriz postvacunal y/o Mantoux previo, fecha de estudio y resultados, los antecedentes de picos febriles, adenopatías, síntomas constitutivos y respiratorios también son relevantes (1).

En cuanto a paraclínicos de laboratorio se distinguen cambios hematológicos, como anemia en un 67%, de predominio carencial, siendo un 33% por enfermedad crónica, la presencia de hiponatremia, hipoalbuminemia, elevación de transaminasas, leucocitosis, elevación de VSG y elevación de LDH (12).

En una radiografía de tórax se puede observar un infiltrado macromicronodular bilateral difuso, en cielo estrellado, con nódulos de un tamaño de 4. 6 mm de diámetro (2) con un engrosamiento mediastínico, reportándose una sensibilidad de 59-69% y una especificidad de 97-100% con resoluciones pulmonares a los 3 meses de tratamiento (12)

El estudio del jugo gástrico se basa en 3 muestras de 3 días consecutivos estando el paciente en ayuno, y se obtiene mediante sonda nasogástrica, presentando una sensibilidad de 40% (1,10).

Hay 2 posibilidades de realizar cultivos: en medio sólido y en medio líquido. El más utilizado y más barato es el medio sólido, sobre todo los preparados a base de huevo, tipo Lowenstein o Middlebrook, con un crecimiento de 4-6 semanas y 15 días- 1 mes respectivamente, la concentración de microorganismos que necesita un cultivo para ser positivo es de 10-100 microorganismos (1,15,16).

La prueba de tuberculina tiene como objetivo detectar casos de enfermedad tuberculosa, así como infecciones latentes para evitar que progresen, se necesita un periodo de 8-12 semanas posterior a la infección para que sea positiva, representando inmunidad celular frente a MTB, en general no se detecta la positividad de una PT hasta pasados los 6 meses de vida. Esta prueba consiste en la administración intradérmica en la cara anterior del antebrazo de 0.1 ml de tuberculina diluida, si el paciente ha tenido contacto con el bacilo se producirá una induración (intradermorreacción de Mantoux), indicando infección, debe leerse a las 72 horas midiendo el diámetro transversal al eje mayor del brazo. Más de la mitad de los casos de tuberculosis diseminada pueden presentar Mantoux negativo (1, 16, 17).

Otra prueba diagnóstica es el IGra, la cual detecta la producción de interferón gamma producido por los linfocitos T previamente estimulados por antígenos específicos del complejo M. tuberculosis; con una especificidad del 90-100% y sensibilidad del 52-94%, teniendo mayor especificidad que la prueba de tuberculina, especificidad del 70-92%, con sensibilidad del 55-83% (10,21).

James Dunn Jeffrey et al realizaron un estudio con pruebas diagnósticas encontrando que la prueba de tuberculina tenía una especificidad de un 65% en personas vacunadas con BCG, en cambio el IGra reportaba un 100%; en personas no vacunadas se mostraba una especificidad de la prueba de tuberculina de 100% y con IGra de 95%, con una sensibilidad de 85% con PT y con la prueba de IGRA de 85%. Los falsos positivos de PT principalmente encontrados fue una infección reciente con un agente micobacteria no tuberculosa y la vacunación previa (13).

Una prueba diagnóstica que mide la cantidad de IFN es el Quantiferon, con una sensibilidad del 68%, similar a la prueba de tuberculina, y menos sensible al T-SPOT(>70%) prueba diagnóstica descrita en las siguientes líneas, además Quantiferon presenta un mayor porcentaje de resultados indeterminados, ya que en una muestra se tienen insuficientes células mononucleares en sangre periférica, extraída por venopunción (10).

En un estudio de Silvestro E. et al se evaluó el QTF, siendo esta no la opción más adecuada para la detección oportuna de tuberculosis pues la gran inmunosupresión inducida por la enfermedad podría ocasionarnos falsos negativos (14).

El T-SPOT mencionado anteriormente, consiste en identificar el número de células que producen interferón, con una mayor sensibilidad que la prueba de tuberculina y que Quantiferon (80%). (10)

Xpert MTB/RF es una prueba que detecta de forma simultánea la tuberculosis y la resistencia a la rifampicina, es un método, que permite obtener un diagnóstico en el plazo de dos horas, está recomendado por la OMS como prueba de diagnóstico inicial en todas las personas con signos y síntomas de la tuberculosis, detecta de 131 CFU en esputo con una sensibilidad de 95% y una especificidad de 98%; siendo diagnosticados por este método el 9% de casos nuevos del 2017 (14,22).

En un artículo publicado por Catanheira S, se reporta un caso de un niño con BAAR en esputo positivo, es importante mencionar, que se necesitan 5000- 10 000 bacilos por milímetro para que una prueba sea positiva, concentración que no se alcanza en la tuberculosis miliar, y es por eso que los pacientes no presentan cavernas pulmonares, en este caso se menciona la teoría del resultado positivo en donde el microorganismo creció en neumatoceles producidos en un episodio de neumonía previo (15).

Diagnóstico diferencial

Debido a que el espectro clínico de la tuberculosis es muy amplio, hay muchas enfermedades que pueden parecerse, lo que plantea un reto para el médico, por ejemplo un síndrome de TORCH con tuberculosis congénita, con hepatoesplenomegalia, ictericia, neumonía y afectación a sistema nerviosa central; así como sepsis neonatal. Las formas neumónicas que no responden a tratamientos convencionales y son crónicas, así como micosis profundas como coccidioidomicosis, histoplasmosis y candidiasis.

Una laringotraqueobronquitis puede simular una endobronquitis tuberculosa y cuando incluye una tos en accesos, paroxística, cianósante y emetizante puede simular tos ferina.

La tuberculosis ganglionar mediastinal o abdominal puede confundirse con enfermedades linfoproliferativas y mieloproliferativas, incluyendo linfoma de Hodgkin; e inmunodeficiencias celulares, humorales o mixtas, que pueden manifestarse con cuadros respiratorios repetitivos, como fibrosis quística y bronquiectasias. Enfermedades sistémicas crónicas de origen inmunitario como lupus eritematoso y artritis reumatoide con tuberculosis generalizada (2).

Profilaxis

Cuando se tiene un paciente en contacto con un adulto enfermo, pero prueba de tuberculina negativa se debe dar profilaxis para evitar contagio, se puede dar Isoniacida por 2 meses a 5-10 mg/kg/día (máx. 300 mg/día) (1). Si la cepa es resistente a Isoniacida se puede dar rifampicina 10 mg/kg/día (máx 600 mg/día) por 2 meses. En caso de tuberculosis latente se instaurará una profilaxis secundaria con isoniazida durante 6-9 meses (12 meses en inmunosuprimidos). (17)

Tratamiento

La forma activa sensible a los antibióticos de tuberculosis se trata con una combinación estándar de cuatro medicamentos. El tratamiento consta de 2 fases, una de inducción, que produce una disminución del número de bacilos, con disminución de sintomatología y disminución de capacidad de contagio, con duración de 2 meses; y una segunda fase de mantenimiento que consta de una eliminación de bacilos.

Cuando el caso índice tiene una cepa sensible se recomienda iniciar tratamiento durante 2 meses con Isoniacida (H), Rifampicina (R), etambutol (E) y pirazinamina (Z), seguido de 4 meses de isoniacida y rifampicina.

Se debe tomar la medicación en una única dosis por la mañana y en ayunas, y no ingerir nada hasta pasada media hora. (16)

Cuando se presenta una tuberculosis diseminada se pueden dar 2 meses de HRZ y 7-10 meses de HR. Completando el esquema con corticoides como coadyuvantes del tratamiento antifímico en caso de atelectasia e hipoxemia a 1-2 mg/kg/día de prednisona o 0.3-0.5 mg/kg/día de dexametasona cada 8 - 12 horas durante 4-6 semanas.

El efecto adverso más importante de este tratamiento es la toxicidad hepática, por Isoniacida, que es el fármaco más frecuente, sin embargo la piracinamida es el de mayor toxicidad hepatocelular dependiente de la dosis, y la rifampicina es responsable de la

ictericia y colestasis (16). Cuando la toxicidad hepática por isoniazida es leve se puede ajustar la dosis a 5 mg/kg/día. Se reporta que un 10-20% de los pacientes presentan elevaciones de transaminasas, es aceptable un aumento de hasta 5 veces los valores normales en pacientes sin síntomas clínicos de hepatitis, siempre que la bilirrubina sérica permanezca normal; y se debe suspender el fármaco temporalmente y cambiar por etambutol o estreptomycin, realizando controles más seguidos y alargando el tiempo de tratamiento. Solo se presenta hepatitis clínica en el 0.1% de pacientes tratados con isoniazida. (18)

De todas las interacciones descritas para la rifampicina, sólo 2 (saquinavir y voriconazol) contraindican formalmente su utilización conjunta.(16).

La tuberculosis multirresistente (TB-MDR) es la causada por una cepa que no responde al tratamiento con isoniazida y rifampicina, los dos medicamentos antituberculosos de primera línea más eficaces de que se disponem, si existe resistencia aislada a un fármaco de primera línea se recomiendan 6 meses de RZE o 2 meses de RZE+ 10 meses de RE, cuando es a Isoniacida se recomiendan 2 meses con HZE más una fluoroquinolona seguida de 10-16 meses de HE más fluoroquinolonas. En casos de multirresistencia (a Hy R) se tratará con un periodo de inducción de 4-6 fármacos y un mínimo de 3 fármacos de sensibilidad conocida para la cepa; y un periodo de mantenimiento con 3-5 fármacos por 18-24 meses. (1,9)

A nivel mundial, la incidencia de la tuberculosis está reduciéndose a un ritmo del 2% anual aproximadamente, se estima que entre 2000 y 2017 se salvaron 54 millones de vidas gracias a la dispensación de servicios de diagnóstico y tratamiento oportuno.(22). La tuberculosis sigue siendo una enfermedad importante dentro de nuestra población, con factores de riesgo identificables y prevenibles, por lo que es importante la realización de una historia clínica adecuada, así como una exploración física detallada que nos orienten a un diagnóstico precoz, ya que esta patología se puede enmascarar con diferentes enfermedades, y no se sospecha tan frecuentemente por los médicos debido a la baja incidencia, especialmente en los pacientes pediátricos.

Planteamiento del problema

La tuberculosis es una de las principales 10 causas de mortalidad en el mundo. En el 2018, 10 millones de personas enfermaron por tuberculosis, 11% eran niños menores de 15 años. La mayoría de los casos se encontraron en Asia 44%, Africa 24% y Pacífico 18%. En el

2017 en América la tasa de incidencia más alta se observó en el caribe (61.2 por 100000 habitantes), seguido de América del Sur (46.2), América central y México (25.9) y Norteamérica (3.3). Se estima que en este mismo año enfermaron de tuberculosis un millón de niños y que 230000 niños murieron debido a esta causa (incluidos los niños con tuberculosis asociada al VIH).

En México en el 2018 se notificaron 24 096 casos nuevos, con una tasa de incidencia de 23, se reportan 80% tuberculosis de tipo pulmonar, 83% confirmados bacteriológicamente, 61% hombres y 3% de la población menor de 14 años

Dentro de los principales factores de riesgo se encuentran la edad, la nutrición, la vacunación previa con BCG y los antecedentes de contacto.

Los signos y síntomas con mayor frecuencia observados en tuberculosis miliar pediátrica son hepatoesplenomegalia y linfadenopatías generalizadas, asociándose a un 30% con meningitis. Iniciando con fiebre (50%), pérdida de peso (40%), hepatoesplenomegalia y crépitos como primeros signos encontrados.

Para el diagnóstico oportuno es importante hacer una anamnesis correcta, buscando un foco de contagio en el ambiente del niño, cambios hematológicos, radiológico, por medio de jugos gástricos, cultivos, prueba de tuberculina, PCR, así como nuevas técnicas inmunológicas.

Para el tratamiento es importante mencionar 2 fases, una de inducción, que produce una disminución del número de bacilos, con disminución de sintomatología y disminución de capacidad de contagio, con duración de 2 meses; y una segunda fase de mantenimiento que consta de una eliminación de bacilos.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las principales características epidemiológicas, clínicas, diagnósticas y la evolución, en la población de 0 a 18 años dentro del Instituto Nacional de Pediatría con tuberculosis diseminada desde enero del 2008 a diciembre del 2018?

Justificación

Dentro de la población infantil existen factores de riesgo asociados a tuberculosis, identificables y prevenibles, por lo que es importante la realización de una historia clínica adecuada, así como una exploración física detallada que nos orienten a un diagnóstico oportuno, esta patología se puede enmascarar con diferentes enfermedades, y no se sospecha tan frecuentemente por los médicos debido a la baja incidencia reportada.

Objetivo General

- Determinar las principales características presentadas en niños con tuberculosis diseminada hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 20 años.

Objetivos específicos

- Identificar los principales factores de riesgo presentados en pacientes pediátricos con tuberculosis diseminada
- Determinar los principales síntomas encontrados en pacientes con tuberculosis diseminada
- Comparar las pruebas diagnósticas utilizadas para la detección de tuberculosis diseminada en niños
- Identificar los esquemas de tratamiento así como resistencias dentro de los fármacos en el Instituto Nacional de Pediatría.

Material y Métodos

Clasificación de la investigación: estudio descriptivo y observacional

Universo de estudio: Pacientes con diagnóstico de tuberculosis diseminada (CIE A15- A19) del Instituto Nacional de pediatría en el periodo de enero 2008 a diciembre 2018.

Criterios de selección: Pacientes recién nacidos hasta edad de 18 años con tuberculosis diseminada en el Instituto Nacional de Pediatría

Criterios de exclusión: Pacientes que no cuenten con expediente institucional, pacientes que no tengan un diagnóstico confirmado

Criterios de eliminación: Pacientes que no contaran con expediente completo

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual. La importancia de ésta variable es que a menor edad de aparición de la EI en el paciente la enfermedad es mas deformante y limitante	Intervalo	Años

Sexo	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Ésta variable es importante para determinar la frecuencia en el genero	Nominal	1= Femenino 2= Masculino
-------------	---	---------	-----------------------------

Factores de riesgo	Probabilidades de una persona de contraer una enfermedad	Nominal	1. Desnutrición 2. Vacunación BCG 3. Ant de contacto
---------------------------	--	---------	--

Signos y Síntomas	Forma objetiva y subjetiva de la enfermedad	Nominal	1. hepatoesplenomegalia 2. linfadenopatías generalizadas 3. fiebre 4. Pérdida de peso
--------------------------	---	---------	--

Oportunidad Diagnóstica	Del griego <i>diag</i> que significa a través de, <i>gnosis</i> sinónimo de conocimiento y el sufijo <i>tico</i> que es relativo a. Es el procedimiento por el cual se identifica una enfermedad, recabando datos clínicos, de imagen y laboratorio para interpretarlos y llegar a una conclusión	Nominal	1=PCR 2= PPD 3=medio de cultivo 4=quantiferon 5=T-spot 6=BAAR 7=Xpert MTB
--------------------------------	--	---------	---

Resistencia a tratamiento	Reducción de la efectividad de fármacos	Nominal	1. Si 2.No
----------------------------------	---	---------	---------------

Tamaño de la muestra

Será un muestreo por conveniencia, se recolectarán todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de tuberculosis diseminada del Instituto Nacional de Pediatría que van del mes de enero del 2008 a Diciembre del 2018.

Análisis estadístico

Se elaborará una base de datos en el programa Excel que incluye todas las variables seleccionadas para el estudio. Posteriormente se exportará al programa estadístico SPSSxx1, donde se realizará el análisis descriptivo y el análisis de los datos. Las variables de intervalo se manejaron con Tstudent, las variables ordinales son con X2. Los datos y resultados se presentarán en tablas y gráficas.

RESULTADOS

Se analizaron todos los pacientes registrados con tuberculosis desde enero 2008 hasta diciembre 2018, se revisaron 240 expedientes clínicos, encontrándose únicamente 16 casos de tuberculosis diseminada de donde fueron analizados las características epidemiológicas, clínicas, métodos diagnóstico y tratamiento.

En la Tabla 1 se condensan los resultados de las diferentes variables estudiadas en cuanto a la población estudiada. La mayoría de los pacientes fueron del género masculino, mayores de 12 años, con desnutrición y en los cuales se aplicó vacuna contra BCG. Se confirmó contacto con un caso de tuberculosis en solo un 12%, siendo principalmente pacientes inmunocomprometidos destacando las inmunodeficiencias combinadas severas y defecto parcial en el eje IL12 INF.

Destaca que la mayoría de los pacientes fueron referidos al Instituto Nacional de Pediatría en un intervalo de 1 semana a a un mes iniciados los síntomas, presentando fiebre de alto grado ,en la mayoría de los casos, con presencia de adenopatías principalmente cervicales. Siendo la esplenomegalia la visceromegalia con más frecuencia (Tabla 2) . Dentro de la diseminación se encontró principalmente afectado el sistema óseo , seguido de sistema nervioso central y cutáneo (tabla 3).

Tabla 1. Características demográficas de la población.

Variable	Frecuencia n= 16 (%)
Sexo Masculino	10 (62.5)

Femenino	6 (37.5)
Edades	
Menos de 4 años	5 (31.2)
4- 8 años	3 (18.7)
8- 12 años	1 (6.25)
Mayores de 12 años	7 (43.7)
COMBE positivo	2 (12.5)
Desnutrición	13 (81.3)
BCG aplicada	12 (75)
Inmunocomprometidos	10 (62)

Tabla 2. Características clínicas en pacientes con tuberculosis diseminada

Variable	Frecuencia n= 16 (%)
Temperatura	
37 a 37.9	1 (6.3)
38 a 38.9	2 (12.5)
39 a 40	5 (31.3)
No cuantificado	4 (25)
Duración de fiebre	
Menos de una semana	2 (12.5)
1 sem- 1 mes	4 (25)
1m- 2 meses	1 (6.3)
Mas de 3 meses	3 (18)
Tos	7 (43)
Disnea	4 (25)
Adenopatias	10 (62)
Cervicales	7 (43)
Inguinales	3 (18)
Submaxilares	2 (12)
Submandibulares	1 (6.3)
Occipitales	1 (6.3)
Visceromegalias	
Hepatomegalia	6 (37%)
Esplenomegalia	2 (12.5)

Tabla 3. Diseminación a otros órganos

Tuberculosis en:	n= 16 (%)
SNC	4(25)
Intestinal	5 (31)
Cutánea	4 (25)
Ósea	5 (31)
Miliar	2 (12.5)
Ganglionar	2 (12)
Pulmonar	3 (18)
Pélvica	1 (6.3)

Tabla 4 Métodos diagnósticos utilizados

Baar	n= 16 (%)
Positivo	4 (25)
Negativo	1 (6.3)
Biopsia	n= 16 (%)
Positivo	5 (31.3)
Negativo	11 (68.8)
PPD	
Positivo	4 (25)
Negativo	12 (75)
Basiloscopia	
Positivo	3 (18)
Negativo	1 (6.3)
Tinción	
Positivo	5 (31)
Negativo	2 (12)
PCR	
Positivo	7 (43)
Negativo	9 (56)
Cultivo	
Positivo	2 (12.5)
Negativo	1 (6.3)
Quantiferon	
Positivo	(6.3)
Negativo	15 (93)
Gene Xpert	
Positivo	1 (6.3)
Negativo	15 (93)

En la tabla 4 se recolectan los métodos diagnósticos más utilizados para estos pacientes, se encontró la PCR como principal como primer auxiliar, en segundo lugar la biopsia, seguido de PPD y el baar. En las radiografías se observan imágenes micronodulares

diseminados bilaterales e imágenes con patrón intersticial reticular bilateral en un 18 % de los pacientes, siendo en estudio por tomografía computarizada donde se observaron un 25% de nódulos, con solo un 6% de pacientes con conglomerados ganglionares peritoneales y retroperitoneales, junto con un 6% de pacientes con derrame pleural.

Dentro del tratamiento en el 62% de los pacientes se emplearon cuatro fármacos antituberculosos en la fase intensiva: Isoniasida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. En 37% de los pacientes se encontró sensibilidad a M tuberculosis que sugiere M bovis, con patrón de resistencia a pirazinamida, por lo que se administró esquema con isoniazida, rifampicina, etambutol y claritromicina en fase intensiva de 2 meses en 2 pacientes; un 12% se manejó con Isoniazida, Etambutol, Rifampicina y Levofloxacino. Un paciente cumplió esquema con ciprofloxacino con base en la sensibilidad para M-avium. Y en un paciente se sospechó resistencia a antifímico cambiando a tercera línea con amoxicilina/ácido clavulánico, linezolid, y amikacina.

Tabla 5. Tratamientos utilizados

Tratamiento	n= 16 (%)
Isoniazida	13 (81)
Rifampicina	13 (81)
Etambutol	13 (81)
Pirazinamida	10 (62)
Ciprofloxacino	2 (12)
Estreptomina	1 (6.3)
Linezolid	1 (6.3)
Levofloxacino	3 (18)
Claritromicina	2 (12.5)
Amikacina	1 (6.3)
Evolución Defunción	3 (17)

DISCUSIÓN

En nuestro país la tuberculosis presenta una alta prevalencia, siendo la población infantil una población de riesgo y difícilmente identificada en las etapas iniciales.

En este estudio se identificó una mayor prevalencia del género masculino, lo cual es similar a estudio previos en donde existía una prevalencia del 58% en cuanto al sexo, en cuanto a la edad en un estudio en Indonesia se menciona mayor prevalencia en mayores de 2 años, similar a un estudio de England and Wales en donde se observó mayor compromiso en pacientes mayores que posiblemente indique alguna reactivación de enfermedad latente. Sin embargo en un estudio realizado en México por Vázquez et al se menciona mayor frecuencia en pacientes menores a 3 años, siendo en este estudio nuestro segundo grupo de edad más afectado. (5, 6)

En un estudio de Pediatría Indonesiana destaca como principales factores de riesgo la edad, el estado nutricional y la inmunización de BCG, encontrándose que la desnutrición se asociaba significativamente en un 76%, comparado con un 81% encontrado en este estudio, con vacunación en un 75% de la población, contrastado con un 83% y una historia de contacto en un 53% siendo en nuestro estudio de 12.5%. Jaganath et al sugirió que la privación de nutrientes puede tener efecto perjudicial en las células TH1 que actúan como defensa del sistema inmune mediada por células contra la tuberculosis diseminada, otro estudio reportó que las células mediadoras de la inmunidad son un factor clave contra la progresión de la infección activa, por lo tanto el inmunocompromiso en niños con desnutrición posiblemente aumente el riesgo de desarrollar tuberculosis diseminada en adolescentes. Un estudio de Masson Doyma menciona un 6% de asociación con contacto de tuberculosis (5, 6)

En cuanto la aplicación de BCG destaca que no hubo vacunación en 4 de los pacientes, en un artículo del 2018 de salud pública se menciona una cobertura de esquema completo en niños menores de un año de 93%, de niños de 12 a 23 meses de 98% y de 24 a 35 meses de 98%. Comparado con www.bcgatlantia.org que confirma una cobertura de vacunación en un 95% en nuestro medio. Rodríguez y cols observaron un efecto protector de la BCG para tuberculosis miliar o meníngea en estudio controlados de 86% . Llanos- Tejeda reportó que un niño inmunizado con BCG tiene 94% menos probabilidad de desarrollar un cuadro de tuberculosis grave en comparación a un niño no inmunizado. (7)

En un hospital de tercer nivel se encontró que el 70% de los pacientes analizados eran sano, caso contrario a nuestro estudio en donde 10 de los pacientes presentaban una inmunodeficiencia con predominio de inmunodeficiencias combinadas severas y defecto parcial en el eje IL12 INF.

Vázquez et al encontraron fiebre en 50% de pacientes con tuberculosis, siendo en tuberculosis miliar un porcentaje de 73%, en este estudio destaca la fiebre de alto grado, no estratificada en estudios previos.(5)

Comparado con la tuberculosis ganglionar donde se encuentran adenopatías principalmente cervicales (70%) , submandibular (45%) y en tercer lugar axilares (13%), se encontró un 62% de presencia de adenopatías, similar a lo reportado con predominio de adenopatías cervicales, seguido de inguinales y submaxilares. (5) En otros estudios se reporta un porcentaje de hepatomegalia del 20% y esplenomegalia en 13% siendo similar a lo encontrado pues se reportaron 37% y 12.5% respectivamente.

Comparado con otros estudios en donde se encontraba un a mayor prevalencia de patrón macronudular de 40% y micronudular de 33%, nódulos, neumonía con derrame y paquipleuritis en un 7%. Siendo en la tomografía donde se reportan más neumonías y patrón micronudular en el 40%, ascitis en el 47% ganglios retroperitoneales en el 20% granulomas en el 13% y hepatomegalia en el 7%. En nuestro estudio se encontróm mayor prevalencia de radiografías con micronodulaciones diseminadas bilaterales en 4 pacientes y 2 pacientes con infiltrado intersticial reticular bilateral, siendo en la tomografía la observacion de nodulos en un 25 % seguido de la observacion de conglomerados ganglionares peritoneales y retroperitoneales, y solo un paciente con presencia de derrame pleural.

Otro estudio en un hospital de tercer nivel menciona el estudio en Baar y el cultivo como métodos diagnósticos positivos en un 26% y en un 7% respectivamente, encontrándose un porcentaje de positividad en el 82% mediante la reacción en cadena de la polimerasa, en este estudio se encontró a la PCR como la herramienta más utilizada para el diagnóstico utilizada en el 43% de los pacientes(5).

En 78% de los pacientes se emplearon cuatro fármacos antituberculosos en la fase intensiva: Isoniasida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, comparado a un 62% en nuestro estudio, encontrando un tratamiento exitoso en un 94% sin mortalidad asociada, sin encontrarse efectos secundarios al manejo, caso similar a nuestro análisis donde se encuentra un éxito en el tratamiento en el 81% .

Dentro de las fortalezas de tu estudio: es un estudio realizado en un centro de tercer nivel donde se concentran casos referidos por ser de alta complejidad diagnóstica o terapéutica, donde se refieren casos de toda la república y por lo tanto se tiene una diversidad importante de pacientes, teniendo como ventaja la facilidad de contar con diversos casos de tuberculosis diseminada, lo cual no es un diagnóstico frecuente en la población pediátrica

Este estudio tiene limitaciones principalmente por no encontrarse toda la población requerida dentro del sistema del Instituto, hace que el presente estudio tenga limitación para determinar con exactitud la presencia de tuberculosis evaluada.

Finalmente se recomienda la realización de un estudio prospectivo con el desarrollo de una ficha que pueda determinar el impacto de estas variables.

Como conclusión, es primordial realizar una búsqueda de antecedentes epidemiológicos, cuadro clínico para integrar un diagnóstico oportuno para iniciar un tratamiento inmediato y evitar el retraso en el manejo y mayores comorbilidades, siendo importante la atención a adultos enfermos con tuberculosis para disminuir la incidencia de los casos en la edad pediátrica.

Referencias

1. A. Mendez Echeverria, M. Mellado. F Baquero Arigao MJ García . Tuberculosis, Servicio de pediatría Unidad de infectología pediátrica: Protocolos diagnóstico terapéuticos de la Academia Española de Pediatría. Madrid
2. González N., Torales A. Gómez D. Infectología pediátrica. octava edición. México McGraw Hill . 2011
3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>
4. Centro Nacional de Programas Preventivos. 2016. Disponible en: <http://www.cenaprece.salud.gob.mx>
5. Vázquez J, Acosta C, Miranda M, Fuentes Y. Labra M, Pacheco O. Solórzano S, Análisis de una serie de casos de tuberculosis en pacientes pediátricos atendidos en un hospital de tercer nivel. Departamento de Infectología, Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría. 2016.
6. Cita C, utomo B, Setyoningrum R. Risk Factors For Miliary Tuberculosis in Children. Paediatr Indones. 2017;57(2):63-66
7. Llanos-Tejada F, Del Castillo H. Asociación Entre Tuberculosis Infantil Grave e Inmunización Previa con BCG en un Hospital de Referencia Nacional, Perú 1990-2000. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2012;29(1):87-91.
8. Vázquez J, Acosta C, Miranda M, Fuentes Y, Labra M, Pacheco M. Análisis de una Serie de Casos de Tuberculosis en Pacientes Pediátricos Atendidos en un Hospital de Tercer Nivel. Bol Med Hosp Infant Mex. 2017;74(1):27-33.
9. Pajarón de Ahumada M. Protocolo del tratamiento de la tuberculosis infantil. Sociedad Española de neumología pediátrica. sección de neumología pediátrica de la AEP. España An Esp Pediatr 1998;48:89-97
10. Moreno P A. Andres Martin Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y la Sociedad Española de Neumología Pediátrica D. Asociación española de pediatría
11. Rahajoe NN1. Miliary tuberculosis in children. A clinical review. Paediatr Indones. 1990 Sep-Oct;30(9-10):233-40.
12. Tanrikulu C, Gurkan F, Dagli C, Gozu A, Suner A. A Comparative Review of Pediatric and Adult Patients With Miliary Tuberculosis. Eur J Gen Med. 2007;4(2):67-72.
13. Laboratory Diagnosis of Mycobacterium tuberculosis Infection and Disease in Children James J. Dunn,a,b Jeffrey R. Starke,c Paula A. Revella,b,c Department of Pathology and Immunology, March 2016

14. Silvestro E, Raffaldi I, Virano S, Scolfaro C. Quantiferon TB Test in Children With Miliary. Bol Med Hosp Infant Mex. 2017;74(1):27-33
15. Castanheira S, De Oliveira M, Igarashi A, Mendes A, Jaloretto , Freitas M, Koch P. Miliary Tuberculosis With Positive Acid-fast Bacilli in a Pediatric Patient. Sao Paulo Med J. 2013;121(3):125-127.
16. Juan Ruiz-Manzano_a, Rafael Blanquer_b, José Luis Calpe_c, et al Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis Normativa Separ. Vol. 44. Núm. 10. Octubre 2008 Páginas 509-580
17. M. Vara Callau , I. Larena Fernández , M. Cemeli Cano M. Odriozola Grijalba , S. Congost Marín ,et cols tuberculosis infantil: presentación de 3 casos y discusión Revista Española de Pediatría 2016;72(1): 5-10.
- 18 Sánchez Ruiz Cabello, Soriano Faura, Colomer Revuelta et cols. Cribado tuberculínico ; prevencion de la tuberculosis. Rev Pediatr Aten Primaria vol.13 no.52 Madrid oct./dic. 2011
19. Adrián Peñata, Richard Salazar, Tatiana Castaño, Julián Bustamante¹, Sigifredo Ospina. Diagnóstico molecular de tuberculosis extrapulmonar y sensibilidad a rifampicina con un método automatizado en tiempo real. Biomédica 2016;36:78-79
20. Bayhan GI, Tanir G, Gayretli Aydin ZG, Yildiz YT. Miliary tuberculosis disease complicated by Pott's abscess in an infant: Seven year follow-up. Lung India : Official Organ of Indian Chest Society. 2015;32(3):258-261
21. Guía Nacional para el manejo de la Tuberculosis en situaciones especiales, Uruguay, año 2017.
22. World Health Organization. Global tuberculosis. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>