

[Handwritten signature]

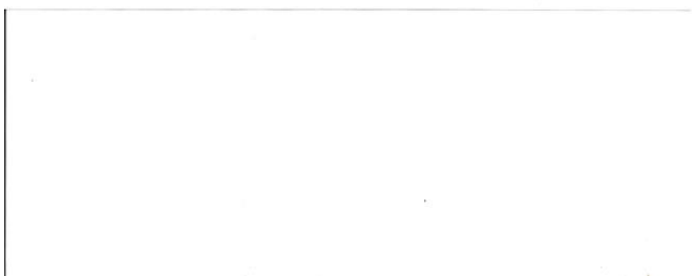
[Handwritten signature]
DIRECCION GENERAL

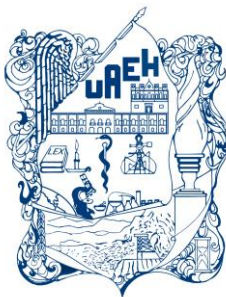


[Handwritten signature]



[Handwritten signature]
[Handwritten signature]





**UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL
ESTADO DE HIDALGO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DEL NIÑO DIF, HIDALGO**

**EXPERIENCIA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON
TUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF HIDALGO
UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES 2000-2001**

**ESTUDIO DE INVESTIGACION
CON EL PROPOSITO DE
T E S I S
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
MEDICO ESPECIALISTA EN
INFECTOLOGIA PEDRIATICA
P R E S E N T A
DRA ALMA EVANGELINA PONCE GIL**

**TUTOR DE TESIS: DRA. AMERA EDITH ORTEGA GUILLEN
COTUTOR: DRA. BEATRIZ ADRIANA SANCHEZ REYES
REVISIÓN: DR. SERGIO LOPEZ DE NAVA VILLASANA
DR. JUAN MANUEL LOPEZ CADENA**

AGRADECIMIENTOS

A DIOS por otorgarme a vida.

A OSCAR por permitirme aprender y crecer contigo, te amo hijo.

A OSCAR porque te quiero mucho.

A MI MADRE por tu apoyo incondicional en los momentos más difíciles.

A LA DRA BETY SÁNCHEZ por todo el aprendizaje y enseñarme el verdadero valor de la responsabilidad.

A LA DRA AMERICA ORTEGA por la enseñanza, facilitarme y apoyarme para el desarrollo de esta tesis.

AL HOSPITAL DEL NIÑO DIF por permitir la preparación de muchas generaciones de médicos especialistas.

INDICE

Marco teórico	1
Antecedentes históricos.....	2
Datos epidemiológicos.....	3
Microbiología.....	3
Mecanismo de la transmisión.....	5
Factores de riesgo.....	5
Rasgos inmunológicos.....	6
Patogenia.....	7
Clasificación de la tuberculosis.....	8
Manifestaciones clínicas.....	9
Infección pulmonar primaria.....	10
Tuberculosis pulmonar o de reactivación tipo adulto.....	11
Infección en la infancia y la niñez.....	12
Tuberculosis extrapulmonar.....	12
Tuberculosis diseminada o miliar.....	13
Tuberculosis del sistema nervioso central.....	13
Linfadenitis tuberculosa.....	14
Tuberculosis e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.....	14
Diagnóstico.....	15
Recolección de muestras.....	16
Extendidos para ácidoalcohol resistentes.....	16
Métodos para identificación de <i>M. Tuberculosis</i>	16
Sondas de ácidos nucleicos.....	16
Reacción en cadena con polimerasa.....	17
Prueba de sensibilidad a antibióticos.....	17
Reacción a la tuberculina.....	17
Tratamiento.....	19
Vacunación con BCG.....	22
Justificación.....	24
II. Material y métodos	25
III. Resultados	28
IV. Discusión	31
V. Conclusiones	34
VI. Anexos	36
VII. Bibliografía	43

I. MARCO TEORICO

1. MARCO TEORICO

La tuberculosis, es una infección a menudo de por vida causada por dos especies de micobacterias, *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium bovis*, puede afectar prácticamente a cualquier órgano del cuerpo, sobre todo los pulmones e histológicamente se caracteriza por a formación de granulomas. La infección por *Mycobacterium tuberculosis* en la edad pediátrica constituye un importante problema de salud pública en todo el mundo a pesar de los considerables avances en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. Dos factores han contribuido al resurgimiento de la tuberculosis en países industrializados: la pandemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), y la aparición y desarrollo de cepas de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente (WHO/HQ 1992). (1,2)

Antecedentes Históricos

Existen evidencias paleológicas de tuberculosis espinal en restos neolíticos precolombinos y egipcios. Sin embargo, la tuberculosis recién se convirtió en un problema grave en el momento en que el hacinamiento en los medios urbanos asociado con la Revolución Industrial generó circunstancias epidemiológicas que favorecieron su propagación. En los siglos XVII y XVIII la tuberculosis fue responsable de una cuarta parte de todas las muertes en adultos que se produjeron en Europa. Antes del advenimiento de los antibióticos el pilar del tratamiento de la tuberculosis era el reposo al aire libre en sanatorios especializados. Con el desarrollo de la radiología torácica se estableció claramente que la formación de cavidades era el elemento central del carácter progresivo de la tuberculosis pulmonar y la mayoría de los tratamientos especializados tuvieron por objetivo principal el cierre de las cavidades. Si bien los casos diagnosticados antes del desarrollo de una cavidad pulmonar se beneficiaron significativamente con los regímenes sanatoriales, en los pacientes con cavitación pulmonar los efectos beneficiosos fueron de mucha menor magnitud. La era moderna de la tuberculosis comenzó en 1946 con la demostración de la eficacia de la estreptomycin (STM). En 1952 se desarrolló un agente mucho más eficaz, la isoniacida (INH), lo que determinó que la tuberculosis fuera curable en la gran mayoría de los casos. En 1970 se determinó que la rifampicina (RPM) era por lo menos tan eficaz como la INH. Todas las pautas que habían guiado el tratamiento de la tuberculosis antes de la disponibilidad de estos fármacos perdieron vigencia y se desarrollaron nuevos principios terapéuticos. La cobertura medicamentosa posibilitó la resección exitosa del tejido tuberculoso, pero el tratamiento medicamentoso resultó ser tan eficaz que rara vez fue necesario recurrir a la resección quirúrgica. El reposo en cama y el colapso pulmonar terapéutico no agregaron beneficios a la quimioterapia prolongada y los pacientes tratados dejaron de ser infecciosos rápidamente. Al desaparecer la necesidad del reposo y aislamiento prolongados los sanatorios especializados perdieron su razón de ser y la tuberculosis comenzó a formar parte de las enfermedades tratadas por los médicos generalistas en hospitales generales. La duración de los regímenes quimioterápicos disminuyó progresivamente de 18 a 24 meses antes de la disponibilidad de la RMP a 9 meses con la administración concurrente de INH y RMP y ulteriormente a 6 meses con el uso de combinaciones de varios fármacos que incluían INH y RMP. La eficacia, el bajo costo, la facilidad de administración y la escasa toxicidad de la INH la convierten en una medicación adecuada no sólo para el tratamiento de los casos activos sino también en todas aquellas personas que debido a una prueba de tuberculina positiva podrían albergar bacilos tuberculosos. (1-3, 6)

En los estados unidos los casos declarados de tuberculosis son cada año menos frecuentes desde que se cuenta con datos estadísticos confiables. En 1987 se creó la Comisión Asesora para la Erradicación de la Tuberculosis en los centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) con la finalidad de erradicar completamente la enfermedad de los Estados Unidos antes del año 2010. Sin embargo este objetivo se ha tornado prácticamente imposible debido a sucesos recientes inesperados. En 1985 el índice de casos de tuberculosis aumentó por primera vez en más de 20 años y desde entonces se ha observado un índice creciente en gran parte debido al desarrollo de tuberculosis en pacientes infectados, por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y en la transmisión de la tuberculosis desde estos pacientes a otras personas en la comunidad. Lamentablemente, algunos programas para el control de la tuberculosis en los

grandes conglomerados urbanos, los cuales cuentan con una menor cantidad de fondos y de personal asignado desde la década de 1970, no fueron suficientes para manejar en la forma debida este problema inesperado. (2)

Datos epidemiológicos

En México, la tasa de infección anual es de 0.5% por lo que se calcula que hay aproximadamente 19.5 millones de personas infectadas; anualmente se agregan 48 785 sujetos infectados que dan lugar a 22 175 casos de tuberculosis pulmonar y 26 610 de tuberculosis extrapulmonar, presentándose una mortalidad de 6 000 casos por año, ocurriendo 60% de las muertes entre los 15 a 64 años de edad. En los Estados Unidos hay estudios que muestran incrementos en las tasas de infección tuberculosa de 0.5% a 10% entre los niños nacidos en ese país y de 2% a 30% entre niños nacidos en otros países. La prevalencia de la infección tuberculosa aumentó progresivamente del 1.1% en menores de un año de vida posnatal hasta 292% en sujetos de 10 a 14 años de edad, lo cual indica que la infección se adquiere en etapas muy tempranas de la vida.(2)

La infección tuberculosa en la edad pediátrica tiene dos picos de presentación: en los menores de 5 años y durante la adolescencia. Sin tratamiento específico, el riesgo de desarrollar infección tuberculosa activa en algún momento de la vida es de 5% a 10% en adultos sin inmunodeficiencias y de 30% en personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El riesgo para los niños es mayor de 43% en menores de un año de edad, de 24% en sujetos de uno a cinco años de vida posnatal presentándose 59% de los casos en este grupo de edad, y de 15% en adolescentes de 11 a 15 años de edad. (7)

La infección ocurre cuando se inhala el núcleo de la gota en suspensión que contiene bacilos tuberculosos viables, lo cual se forma cuando un individuo con enfermedad pulmonar activa sin tratamiento tose, estornuda o habla. (7) Desde el punto de vista clínico y epidemiológico, la tuberculosis tiene un comportamiento diferente en el niño en comparación con el adulto. Cuando el bacilo ingresa por primera vez en el organismo (generalmente un niño), aquél se reproduce y elimina con poca intensidad, ocasionando escasas infecciones o ninguna en quienes conviven con el infectado: cuando se reactiva en el adulto, el bacilo se reproduce con mayor intensidad y se elimina en gran cantidad, infecta a los contactos y genera un grave problema de salud pública. Los niños suelen ser infectados por un adulto en el ambiente doméstico inmediato hasta en 80% de los casos. A diferencia del adulto, los sujetos pediátricos con tuberculosis pulmonar primaria no progresiva casi nunca o nunca infectan a otros niños. Con base en lo anterior, la tuberculosis infantil tiene importancia en dos sentidos: el efecto sobre la salud temporal del niño afectado, y como indicador de la transmisión de la tuberculosis en una comunidad. (1-5,7)

Microbiología

El término de bacilo tuberculoso designa dos especies de la familia Mycobacteriaceae, orden Actinomycetales: *Mycobacterium tuberculosis* y *M. bovis*. Estos microorganismos deben diferenciarse de muchas otras especies de micobacterias asociadas con una gran patogenicidad y una importancia clínica variables que comparten la característica tintorial conocida con el nombre de cido-alcoholí resistencia. Otras especies de micobacterias se encuentran estrechamente relacionadas por sus características bacteriológicas y la homología del DM1 y representan a los otros miembros del complejo *M. tuberculosis*. En la actualidad *M. bovis* rara vez causa enfermedad y los términos bacilo tuberculoso y *M. tuberculosis* prácticamente se consideran sinónimos.

Los seres humanos son el único reservorio de *M. tuberculosis*. Este microorganismo es un bacilo aerobio no esporulado e inmóvil con un alto contenido de lípidos de alto peso molecular en su pared celular, se desarrolla lentamente, con un tiempo de generación de 15-20 horas en comparación con mucho menos de 1 hora para la mayoría de los patógenos bacterianos comunes, la formación de colonias visibles tarda como mínimo 3 semanas y por lo general 4 a 6 semanas en los medios estándares. *Mycobacterium tuberculosis* tiende a crecer en grupos paralelos y produce colonias características en forma de cordones serpenteantes.

En la practica el término bacilo ácido-alcohol resistente (BAAR) puede considerarse sinónimo de micobacteria, aunque existen algunas otras especies, por ejemplo Nocardia, con características de ácido-alcohol resistencia variables. En la técnica de tinción de Ziehl-Nielsen un extendido fijado cubierto con carbol-fucsina es calentado, enjuagado y decolorado con ácido-alcohol y nuevamente teñido con azul de metileno. La modificación de la técnica introducida por Kinyou elimina el proceso de calentamiento. El examen con un objetivo de inmersión en aceite 100X revela la presencia de bacilos ligeramente curvos de 2 a 4 micras de ancho dispuestos en forma de cuentas de collar. En el esputo estos microorganismos a menudo están dispuestos paralelos entre sí o dos microorganismos se conectan por sus extremos formando una letra V. Se estima que son necesarios 10 000 microorganismos- por mililitro de esputo para que el extendido sea positivo y la detección de un solo microorganismo en todo el portaobjeto es suficiente para despertar la sospecha firme de una tuberculosis. Puede examinarse directamente una muestra de esputo o de cualquier líquido o material biológicos, aunque en el caso de secreciones líquidas a menudo se recurre al examen del sedimento después de la centrifugación. Cuando se lleva a cabo la digestión y la concentración del esputo con fines de cultivo. el extendido del material concentrado revela la presencia de microorganismos. Contrariamente a lo que se pregonizaba en épocas pasadas, la positividad de los extendidos del material de aspiración gástrica concentrado generalmente se debe a la presencia de Mycobacterium tuberculosis. La tinción del esputo con técnica de Gram revela microorganismos débilmente grampositivos o de coloración nula (bacilos incoloros o fantasmas). (2)

Los métodos de cultivo disponibles consisten en medios sólidos o líquidos. Las muestras de esputo o de tejidos requieren un proceso inicial de licuefacción-descontaminación, por lo general con el uso de N-acetil-L-cisteína como agente mucolítico en una solución de hidróxido de sodio -al1%. Este tratamiento destruye a otros microorganismos, pero las micobacterias se encuentran relativamente protegidas por su pared celular con alto contenido de ácidos grasos. Posteriormente la muestra se neutraliza y centrifuga y el sedimento es inoculado en el medio de cultivo. Los líquidos no contaminados y los tejidos normalmente estériles no deben ser sometidos a este proceso de descontaminación, dado que el procedimiento afecta en cierto grado la viabilidad de las micobacterias. Los medios de cultivo sólidos son de dos tipos generales: basados en agar (p.ej., Middlebrook 7H11) y basados en huevo (p.ej., Lowenstein-Jensen). La mayoría de los medios contienen aditivos antibacterianos que también son levemente inhibidores para M. tuberculosis. Se encuentran disponibles en medios no inhibidores que permiten un desarrollo más rápido. El desarrollo de Mycobacterium tuberculosis es más rápido en un medio con dióxido de carbono al 5-10%. (2)

En la actualidad se utiliza ampliamente el sistema radiométrico BACTEC para el cultivo de micobacterias en laboratorios clínicos. Este medio de cultivo líquido basado en el uso de palmitato radiactivo como única fuente de carbono por lo general detecta metabolismo en el curso de 9 a 16 días, según la cantidad de microorganismos en la muestra. Este sistema no permite establecer una diferenciación entre otras especies. Se requiere una descontaminación previa del esputo y otras muestras presuntamente contaminadas con bacterias, levaduras o moho. Se agrega una mezcla de antibióticos antibacterianos y antimicóticos al frasco de BACTEC a fin de inhibir el desarrollo de microorganismos contaminantes. Las muestras normalmente estériles, tales como sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido peritoneal y líquido pleural, pueden inocularse directamente en los frascos de BACTEC. (11)

Mycobacterium tuberculosis puede diferenciarse de otras micobacterias mediante algunas pruebas simples M tuberculosis crece lentamente carece de pigmento produce niacina reduce el nitrato produce catalasa termosensible (inactivada mediante el calentamiento a 68 C en presencia de un pH 7) en cantidad relativamente escasa y por lo general es sensible a la INH. Las cepas de M. tuberculosis resistentes a la isoniacida no producen catalasa. Mycobacterium bovis por lo general no produce niacina y no reduce los nitratos. Las otras micobacterias en general no producen niacina, no reducen nitratos, producen catalasa termooestable en grandes cantidades y son altamente resistentes a la isoniacida. Los extendidos teñidos y preparados para los frascos BACTEC revelan la formación de cordones en serpentina, hallazgo que se considera un indicador aceptablemente sensible y con una especificidad mayor del 95% para la presencia de Mycobacterium tuberculosis; las micobacterias no M. tuberculosis muestran una orientación más aleatoria. (11)

Es necesario efectuar pruebas de susceptibilidad antibiótica para poder administrar un tratamiento antituberculoso adecuado. En la actualidad existen muchos laboratorios que efectúan estas pruebas en forma sistemática y el sistema BACTEO se considera tan confiable como los métodos más tradicionales en medios sólidos. Un método ampliamente utilizado consiste en comparar el desarrollo de microorganismos adecuadamente diluidos en medios que contienen fármacos con el desarrollo en medios libres de fármacos; los resultados pueden informarse en términos de porcentaje de microorganismos resistentes. Para la mayoría de los fármacos se considera que existe una resistencia significativa cuando el desarrollo en los medios que contienen antibióticos supera al 1% del desarrollo en el medio control; una resistencia del 6-10% o más indica que el agregado del fármaco no aumentará la eficacia del régimen multidroga. (8,10)

La aplicación reciente de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha permitido la identificación específica de *Mycobacterium tuberculosis* en muestras clínicas en el curso de 24 horas. Esta técnica permite detectar menos de 10 microorganismos en muestras clínicas, en comparación con los 10 000 necesarios para obtener resultados positivos con la tinción del extendido para B La PCR no permite establecer diferencias entre bacterias vivas y muertas, de manera que los pacientes tratados pueden seguir siendo positivos para la PCR durante un período aún indeterminado a pesar dala erradicación de *M. tuberculosis*. (1, 2, 7,11)

Mecanismo de transmisión

Casi todas las infecciones son secundarias a la inhalación de gotitas de Pfluge en el aire atmosférico, partículas infecciosas atomizadas por la tos, los estornudos o el habla que son lo suficientemente pequeñas como para secarse en el aire, permanecer suspendidas durante periodos prolongados y llegar a las vías aéreas más distales. Si bien la fuente de contagio es pulmonar en la gran mayoría de los casos, la atomización de microorganismos secundaria a la curación quirúrgica de lesiones cutáneas ha sido implicada en el contagio del personal de salud. La tos puede generar 3 000 gotitas infecciosas, hablar durante 5 minutos se asocia con una cantidad similar y los estornudos generan una cantidad mucho mayor. En consecuencia, el aire atmosférico de una habitación ocupada por una persona con tuberculosis pulmonar puede seguir siendo infeccioso aun cuando el paciente se ausente transitoriamente de ella Si bien una teoría una sola gotita infecciosa puede ser suficiente para infectar a un huésped con una prueba negativa para la tuberculina, en general el contagio requiere una exposición prolongada y numerosas gotitas infecciosas; el contacto breve con una persona infectada se asocia con escaso riesgo de contagio. Es probable que la infección no se transmita al aire libre. Las gotas voluminosas de secreción respiratoria no revisten mayor importancia dado que caen al piso o en caso de ser inhaladas son eliminadas por el sistema mucociliar y la tos. Los fómites no son contagiosos y no es necesario aplicar medidas especiales para el lavado de la vajilla y la ropa de cama. Aunque rara en la actualidad, la infección por *M. bovis* secundaria a la ingestión de leche contaminada era frecuente en otras épocas. La inoculación cutánea secundaria a la contaminación de una solución de continuidad de la piel se observa en patólogos y otras personas que trabajan en laboratorios (verruca del prosector) y se conocen casos de transmisión venérea. (1, 2,7)

Factores de riesgo

Hay factores que determinan el desarrollo de la tuberculosis: ambiente, sistema inmunitario del huésped, virulencia de *M. tuberculosis* y número de bacilos en el inóculo.

No se ha encontrado una diferencia significativa en relación con el sexo en el paciente pediátrico con tuberculosis. Sin embargo la tuberculosis de reactivación es más frecuente en mujeres durante la adolescencia. Hay múltiples estudios que fundamentan una asociación estrecha entre desnutrición y tuberculosis. Entidades clínicas como síndrome nefrótico, sarampión, tosferina. Varicela e infecciones por VIH promueven la diseminación de la tuberculosis y la evolución de la enfermedad a sitios extrapulmonares. Así mismo algunos fármacos como los esteroides y otros medicamentos inmunosupresores aumentan la sensibilidad a la tuberculosis. (1,2,7)

Los factores determinantes de mayor importancia en la infección de personas tuberculonegativas consisten en el contacto íntimo y en la infectividad de la fuente de contagio. Los casos con extendidos positivos son altamente contagiosos, mientras que los casos con cultivos positivos solamente son mucho menos infecciosos. El grado de positividad del esputo y el patrón de tos son factores importantes.

La tasa de morbilidad de la tuberculosis en una población dada está determinada por dos factores, el riesgo de infección y el riesgo de desarrollar una enfermedad activa una vez que se haya producido la infección. En la década de 1970 un 50% de los contactos de 0 a 14 años de edad que cohabitaban con casos asociados con extendidos positivos en Holanda adquirieron positividad para la tuberculina, pero este porcentaje se redujo a solamente un 5% cuando los casos fuente se asociaron con cultivos positivos pero extendidos negativos. Se consideró que el riesgo aumentado de infección en los niños se debía a su presencia más frecuente en el hogar y al mayor grado de exposición y no a una mayor susceptibilidad a la infección relacionada con la edad propiamente dicha. Se ha estimado que en los Estados Unidos un 27% de los contactos que cohabitan con casos asociados con extendidos positivos contraen la infección, aunque en ambientes cerrados se han documentado índices mucho más elevados. Antes de la epidemia de SIDA se sabía con certeza que para que hubiera contagio era imprescindible la presencia de una cavidad pulmonar. Sin embargo los pacientes con SIDA y tuberculosis pulmonar pueden ser altamente contagiosos en ausencia de cavitación y aun cuando las radiografías de tórax no revelen ninguna anomalía.

Rasgos inmunológicos

La tuberculosis representa el prototipo de infección cuyo control requiere respuestas inmunes celulares. La infección tuberculosa se asocia con una respuesta de anticuerpos, pero hasta el momento no se sabe con certeza si estos anticuerpos desempeñan algún papel en la defensa del huésped. Durante las primeras semanas de la infección el huésped se encuentra prácticamente desprovisto de defensas inmunes contra *M. tuberculosis*. Los microorganismos inhalados se multiplican libremente en los espacios alveolares o en el interior de los macrófagos alveolares. Los efectos bacteriostáticos de los macrófagos alveolares sobre los bacilos intracelulares durante esta fase de la infección probablemente varíen según el individuo y según el momento considerado en un mismo paciente, pero sin duda deben ser de escasa magnitud. La multiplicación bacteriana irrestricta tiene lugar durante semanas, tanto a nivel del foco primario como en los focos linfohematógenos metastáticos, hasta que se produzca el desarrollo de hipersensibilidad e inmunidad celulares.

Todas las personas poseen una población natural de linfocitos, sobre todo células CD4+ - portadoras de la forma alfa-beta del receptor de células T, capaces de reconocer antígenos micobacterianos previamente procesados y presentados por los macrófagos. El encuentro entre el linfocito y el antígeno asociado con una molécula de clase II del complejo de mayor histocompatibilidad (MHC) en la superficie del macrófago determina la activación (transformación) y la proliferación del linfocito con la producción de un clon de linfocitos reactivos similares. A su vez, las células T producen numerosas proteínas secretoras (linfoquinas) capaces de atraer, retener y activar a los macrófagos en el sitio del antígeno. Los macrófagos activados acumulan altas concentraciones de enzimas líticas y metabolitos reactivos que incrementan significativamente su capacidad micobactericida, pero su liberación en los tejidos circundantes pueden provocar necrosis tisular. Los macrófagos activados también secretan diversos factores reguladores (factor de necrosis tumoral alfa, factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento transformador beta, factor de crecimiento fibroblástico), los cuales juntamente con las proteínas secretoras de los linfocitos (interferón gama, factor inhibidor de la migración) determinan la naturaleza de las respuestas patológicas y clínicas. Las células epiteliales, características del granuloma tuberculoso, representan macrófagos altamente estimulados. La célula gigante de Langhans está compuesta por macrófagos fusionados alrededor del antígeno tuberculoso con los múltiples núcleos dispuestos en orientación periférica y representa la forma más eficiente de respuesta tisular del huésped.

Cuando la población de linfocitos activados alcanza cierto tamaño se manifiesta la reactividad cutánea retardada a la tuberculina, o la hipersensibilidad tisular. El tiempo transcurrido hasta que se produce esta reacción varía, pero por lo general la hipersensibilidad tisular se instala en el curso de 3 a 9 semanas después de la infección. Simultáneamente se observa la aparición de una actividad microbicida aumentada de los macrófagos, o inmunidad celular. No se sabe con certeza si la inmunidad celular, proceso que indica una resistencia a la infección, y la hipersensibilidad tisular, la cual refleja una alteración de

la reactividad celular (formación de granuloma, necrosis tisular) representan procesos terminales de la misma secuencia de sucesos químicos e inmunológicos o si son fenómenos paralelos y estrechamente asociados que dependen de diferentes antígenos o poblaciones de linfocitos. De todos modos desde una perspectiva clínica estos dos procesos se consideran inseparables.

Las manifestaciones patológicas de la tuberculosis son consecuencia del grado de hipersensibilidad y de la concentración local de antígeno. Si la carga de antígeno es de escasa magnitud y el grado de hipersensibilidad tisular es elevado, la organización de los linfocitos, los macrófagos, las células gigantes de Langhans, los fibroblastos y los capilares conduce a la formación de granuloma. Los tocos formados por los tubérculos duros resultantes se conocen con los nombres de proliferativos o productivos y representan una reacción tisular exitosa en lo que respecta a la contención de la infección, la curación con fibrosis residual, el encapsulamiento y la formación de cicatriz. En presencia de una carga de antígeno y una reacción de hipersensibilidad tisular de gran magnitud la cantidad de células epiteloides y células gigantes será escasa o nula, los linfocitos, los macrófagos y los granulocitos se asociaran con un menor grado de organización y podrá observarse necrosis tisular; este tipo de reacción tisular ha sido descrita como exudativa. En ausencia de necrosis las lesiones exudativas pueden curar completamente, pero con mayor frecuencia persiste cierto grado de necrosis tisular. El medio ambiente químico y la tensión de oxígeno en el material caseoso sólido tienden a inhibir la multiplicación microbiana Sin embargo la necrosis caseosa se asocia con una inestabilidad inherente, sobre todo a nivel pulmonar, en donde generalmente experimenta un proceso de licuefacción y el material es excretado a través del árbol bronquial, lo que da lugar a la formación de una cavidad tuberculosa. El material infeccioso desprendido de una cavidad determina la formación de nuevos focos exudativos en otras áreas del pulmón (diseminación broncogénica). Un corte transversal de una cavidad pulmonar demuestra todas estas reacciones patológicas, desde de la menor magnitud hasta la más eficiente en términos de contención de la infección. La cavidad central, que contiene una multitud de bacilos, está rodeada por una capa de material caseoso con una menor cantidad de microorganismos; por fuera se observa una capa más periférica de macrófagos y linfocitos escasamente organizados y una población de microorganismos aun menor; le sigue un área de células epiteloides y células gigantes en las que el contenido de bacterias es relativamente bajo y, en la periferia externa, se observa una capa de fibrosis encapsulante libre de bacilos. (1-4)

PATOGENIA

Las gotitas atmosféricas que contienen muy pocas unidades infecciosas, o incluso una sola unidad infecciosa, con lo suficientemente pequeñas como para evitar el atrapamiento por el aparato mucociliar bronquial y poder llegar a los espacios aéreos, en donde comienza la multiplicación de los microorganismos. El foco primario casi siempre es subpleural y por lo general está localizado en la región pulmonar media (la parte inferior del lóbulo superior y la parte superior de los lóbulos inferior y medios), en donde el flujo aéreo de mayor magnitud favorece el depósito de bacilos inhalados.

En la mayor parte de los casos el foco pulmonar primario es una lesión solitaria, aunque en una cuarta parte de los pacientes o más se observan varios focos, algunos en evolución y otros en regresión. Las bacterias son ingeridas por los macrófagos alveolares, los cuales pueden poseer un grado de actividad antimicrobiana muy bajo pero suficiente como para eliminar una escasa cantidad de bacilos inhalados. Sin embargo la multiplicación bacteriana por lo general no es obstaculizada y con el transcurso del tiempo provoca la destrucción de los macrófagos. Los linfocitos y los monocitos sanguíneos son atraídos hacia este foco en forma indolente; las últimas células mencionadas se diferencian en macrófagos, que ingieren a los bacilos liberados desde las células en vías de degeneración Y lentamente se produce el desarrollo de una o más áreas de neumonitis. Los macrófagos infectados son transportados por los linfáticos hacia los ganglios linfáticos regionales (hiliares, mediastínicos y a veces supraclaviculares o retroperitoneales), pero en el huésped con una deficiencia inmune no son retenidos a nivel ganglionar linfático y pueden diseminarse por todo el cuerpo por vía hematogena. Es probable que la diseminación de esta distribución linfohematogena prealérgica oculta sea aleatoria y dependa del estado del flujo sanguíneo. Algunos tejidos que por motivos que se desconocen favorecen la retención y la multiplicación de los bacilos tuberculosos consisten en los ganglios linfáticos, los riñones, las epífisis de los huesos largos, los cuerpos vertebrales, las áreas meníngeas y yuxtaependimarias cercanas al espacio subaracnoideo y, sobre todo, las áreas apicales posteriores del pulmón. Antes del desarrollo de hipersensibilidad (reactividad a

la tuberculina) el crecimiento microbiano se produce prácticamente sin ninguna inhibición, tanto a nivel del foco primario como de los focos metastáticos, lo que crea nidos para la evolución ulterior de una enfermedad progresiva en los vértices pulmonares y, en menor grado, en áreas extrapulmonares, ya sea en forma rápida o después de períodos de latencia que pueden durar hasta varios años. (3,7)

CLASIFICACION DE LA TUBERCULOSIS

Siguiendo los lineamientos internacionales recomendados por los Centers for Disease Control (CDC) y la American Society of Torax la tuberculosis se clasifica en cinco categorías que son las siguientes:

Categoría O

Sin exposición ni infección tuberculosa. No hay antecedentes de exposición a la tuberculosis. La reacción al derivado proteico purificado (PPD) es negativo y no hay signos clínicos de tuberculosis.

Categoría I

Exposición a la tuberculosis. Hay antecedentes de exposición, pero el PPD es negativo y no hay signos clínicos de enfermedad

Categoría II

Infección sin enfermedad. El paciente tiene reacción positiva al PPD, pero no hay evidencia iónica ni radiológica de tuberculosis, y cuando se realizan estudios bacteriológicos. Éstos son negativos. El tratamiento preventivo puede estar indicado.

Categoría III

Infección con enfermedad activa. Hay una reacción importante al PPD. con datos clínicos y radiológicos de enfermedad activa- Los cultivos pueden revelar *Mycobacterium tuberculosis*.

Categoría IV

Tuberculosis sin enfermedad activa. El paciente tiene reacción positiva al PPD. Los estudios bacteriológicos son negativos, hay evidencia radiológica de un proceso estable. El sujeto presenta antecedentes de tuberculosis previa. No hay evidencia clínica de enfermedad actual.

Categoría V

Sospecha de tuberculosis. Paciente con estudios aún pendientes. Este diagnóstico provisional debe asignarse a un paciente por un máximo de tres meses, y después clasificarlo en alguno de los otros grupos (1)

Población pediátrica con alto riesgo de infección tuberculosa

- Contactos de adultos con tuberculosis activa.
- Residentes de zonas geográficas con gran prevalencia de tuberculosis.
- Personas con radiografía de tórax que sugiera tuberculosis.
- Sujetos con datos clínicos de tuberculosis.
- Niños seropositivos a la prueba de detección del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Personas con algún tipo de inmunosupresión.
- Sujetos con enfermedad de Hodgkin, linfoma, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica terminal y desnutrición
- Adolescentes reclusos.
- *Niños expuestos a personas con VIH.*

MANIFESTACIONES CLINICAS

Las manifestaciones clínicas desarrolladas en respuesta a *Mycobacterium tuberculosis* es muy variada y depende de factores relacionados con el microbio, estado inmunitario del huésped y sitio afectado.

La tuberculosis pulmonar temprana es asintomático y por lo general se detecta accidentalmente en una radiografía de tórax obtenida por otros motivos. Sin embargo cuando la población de bacilos alcanza cierta magnitud la reacción sistémica inducirá síntomas constitucionales inespecíficos tales como anorexia, astenia, pérdida de peso, escalofríos, fiebre, sudoración nocturna. Estas manifestaciones son relativamente tardías, se instalan en forma gradual y sorprendentemente son muy bien toleradas y a menudo incluso pasan inadvertidas para el paciente. Los síntomas locales también son indicadores de enfermedad avanzada. Por lo general existe tos productiva, la tos destinada a eliminar las secreciones cavitarias por lo general es leve y bien tolerada, pero en los casos de compromiso bronquial extenso puede ser más intensa y problemática. El esputo mucopurulento no presenta características específicas y tanto la tos como la expectoración pueden ser ignoradas por los pacientes con bronquitis crónica. La hemoptisis secundaria al esfacelamiento del material caseoso o a erosiones endobronquiales por lo general es de escasa magnitud pero indica una enfermedad avanzada. (2) En los casos de tuberculosis inactiva la hemoptisis brusca y significativa puede deberse a una sobreinfección por *aspergillus* de las cavidades residuales (*aspergiloma*). El dolor torácico por lo general se debe a la extensión de la inflamación a la pleura parietal. El compromiso pleural adyacente a una cavidad establecida tiende a causar una sínfisis entre las hojas visceral y parietal de la pleura sin formación de derrame (*pleuresía seca*). La *pleuresía serofibrinosa* con derrame a menudo representa un hallazgo posprimario temprano, pero también puede representar una complicación de una tuberculosis pulmonar crónica establecida. En raras ocasiones el dolor torácico conduce al descubrimiento de un *empiema tuberculoso*. La hemoptisis y el dolor torácico son síntomas preocupantes y por lo general determinan la consulta médica. En algunos casos el motivo de la consulta es la lesión provocada por el contacto con secreciones pulmonares altamente infecciosas, tales como las ulceraciones faríngeas dolorosas, las úlceras indolentes no remitentes de la cavidad bucal o la lengua, la disfonía y la disfagia secundarias al compromiso de la laringe, la otitis media tuberculosa, los síntomas gastrointestinales secundarios a ulceraciones, perforaciones o masas ocupantes entéricas o el dolor anal debido a un absceso tuberculoso perirectal con formación de fístula. La tuberculosis del lóbulo inferior secundaria a una perforación de los ganglios linfáticos bronquiales puede asociarse con *litoptisis* (expectoración de cálculos) y en los casos típicos provoca síntomas de enfermedad endobronquial severa con tos intensa y a menudo con hemoptisis.

Los hallazgos físicos son inespecíficos en general muy escasos en relación con la magnitud del problema y pueden estar completamente ausentes a pesar de la presencia de un compromiso tuberculoso extenso.

La radiografía de tórax es un elemento clave para el diagnóstico, la determinación de la magnitud de la enfermedad y a la evaluación de la respuesta al tratamiento. Si bien son inespecíficos, ciertos patrones radiotóxicos son altamente sugestivos de tuberculosis. La presencia de un infiltrado sectorial o nodular en el área apical o subapical posteriores de los lóbulos superiores o del segmento superior de un lóbulo inferior es sumamente sugestiva de tuberculosis crónica en una fase temprana, más aun si el proceso es bilateral o se asocia con formación de cavidades. Las cavidades pueden apreciarse más claramente en las radiografías lordóticas apicales, en las imágenes por resonancia magnética o en los rastreos con tomografía computarizada. La cavitación en el segmento apical del lóbulo inferior puede ser enmascarada por la sombra cardiaca suprayacente y, en la radiografía de perfil, por la columna vertebral dorsal, por lo que se recomienda un escrutinio cuidadoso. Los niveles hidroaéreos son hallazgos infrecuentes en la tuberculosis del lóbulo superior (menos del 10% de los casos) pero se observan más a menudo en las cavidades del lóbulo inferior. La diseminación broncogénica reciente secundaria a la ruptura de una cavidad con contenido infeccioso se manifiesta en la forma de múltiples infiltrados independientes y algodonosos o de un infiltrado confluyente vecino a una cavidad o en los campos pulmonares medio o inferior homolaterales o contralaterales. Estas lesiones rara vez son progresivas y curan evolucionando hacia lesiones más redondas y separadas con bordes regulares.

La radiografía de tórax permite estimar el grado de cronicidad y ciertas características histopatológicas. Las lesiones productivas (granulomatosas) por lo general son pequeñas y nodulares con bordes netamente delimitados que indican la presencia de una escasa cantidad de microorganismos y una respuesta adecuada del huésped. Las lesiones exudativas (neumónicas) generalmente se asocian con bordes difusos y son más inestables. Las cicatrices fibróticas muestran bordes bien delimitados y una tendencia a la retracción. La caseificación determina un aumento de la densidad. Las lesiones exudativas en vías de curación disminuyen de tamaño y densidad y luego se tornan más netamente definidas a medida que se produce el proceso de cicatrización. Las manifestaciones radiológicas de la tuberculosis del lóbulo inferior son relativamente inespecíficas.

La enfermedad avanzada se caracteriza por una anemia normocítica y normocrómica, un bajo nivel sérico de albúmina y un nivel sérico elevado de globulinas. El recuento de glóbulos blancos por lo general es normal pero puede arrojar cifras de entre 10 000 y 15 000 células/mm³. La monocitosis, a menudo mencionada como un hallazgo característico en realidad se observa en menos del 10% de los casos. La presencia de hematuria o pluria debe orientar hacia la posibilidad de una tuberculosis renal coexistente. La hiponatremia con rasgos de secreción inapropiada de hormona antidiurética es característica de la meningitis tuberculosa pero también se observa con cierta frecuencia en la tuberculosis pulmonar sin meningitis asociada. La presencia de hiponatremia también debe hacer pensar en la asociación infrecuente pero importante con la enfermedad de Addison. Algunos pacientes con tuberculosis pulmonar presentan hipercalcemia, por lo general durante las primeras semanas de tratamiento.

INFECCION PULMONAR PRIMARIA

Las manifestaciones clínicas varían según la edad del paciente. En la niñez, con frecuencia la

infección es sintomática al momento del diagnóstico con tendencia a producir linfadenitis extensa o diseminación linfohematógena progresiva con enfermedad miliar o meníngea. (9,10) Los síntomas y signos físicos son sorprendentemente escasos e inespecíficos, considerando el grado de cambios radiográficos observados en muchos niños mayores de un año de edad con tuberculosis pulmonar. Las manifestaciones incluyen tos leve, casi siempre es seca, improductiva, a veces de tipo coqueluchoide, y fiebre prolongada. También anorexia, pérdida de peso, palidez, fatiga y mal estado general son síntomas frecuentes, los cuales a veces constituyen el motivo de consulta que lleva a sospechar el diagnóstico. La diaforesis es poco común y se observa aproximadamente en la tercera parte de los enfermos. El antecedente de contacto con una persona tuberculosa puede ser la única guía. El examen físico por lo regular es negativo; la presencia de estertores, matidez a la percusión y egofonía generalmente se aprecian cuando hay consolidación intensa o atelectasia visible en el examen radiológico. Las sibilancias y casi nunca el estridor resultan de la compresión bronquial por agrandamiento de los ganglios linfáticos paratraqueales. (8,9)

Radiológicamente, al igual que en los adultos, la tuberculosis produce imágenes muy variadas en los niños. En ocasiones es posible apreciar los componentes del complejo de Gohn, derrame localizado y calcificaciones. Otros hallazgos sugestivos de tuberculosis comprenden atelectasias persistentes, líquido intercisural y consolidaciones neumónicas que no desaparecen a pesar del tratamiento antimicrobiano adecuado. Las lesiones cavitarias son infrecuentes en el paciente pediátrico y cuando aparecen son más intensas y de pared delgada en comparación con las del adulto. No hay imagen radiológica que por sí sola sea diagnóstica de tuberculosis en el niño.

La positividad a la tuberculina aparece 3 a 8 semanas después de la infección e indica el desarrollo de inmunidad celular e hipersensibilidad tisular. En la mayor parte de los casos la destrucción rápida de las bacterias interrumpe el proceso y el único indicio residual de infección es la positividad de la reacción cutánea.

La instalación de la hipersensibilidad a la tuberculina puede asociarse con un eritema nudoso o una queratoconjuntivitis flictenular (una inflamación unilateral severa del ojo). B complejo primario puede progresar de varias maneras. En los niños los ganglios linfáticos hilares o mediastínicos aumentados de tamaño pueden provocar una obstrucción bronquial con atelectasia distal o la erosión de la pared bronquial con una diseminación distal de la infección. La diseminación hematológica progresiva a menudo es seguida en el curso de algunas semanas por una meningitis tuberculosa. En los adolescentes y los adultos jóvenes puede producirse la ruptura del componente paraneumático subpleural de la infección primaria, con liberación de material infeccioso y antigénico en el espacio pleural y la inducción de una pleuresia serofibrinosa con derrame pleural. Sin embargo, en términos de morbilidad global la consecuencia más grave de la diseminación linfohematológica prealérgica es la siembra de las áreas posteroapicales del pulmón, en donde factores locales favorecen la retención y la multiplicación de los bacilos. Estos focos posteroapicales pueden progresar directamente sin interrupción o después de un período de latencia de meses o años, lo que conduce a una tuberculosis pulmonar de tipo adulto o de reactivación (reinfección endógena).

TUBERCULOSIS PULMONAR DE REACTIVACION O TIPO ADULTO

Esta forma de tuberculosis pulmonar crónica se desarrolla años después de la primoinfección; se cree que resulta de la reactivación de un foco curado, lo cual origina la tuberculosis de tipo endógeno más que por reinfección exógena. El progreso de un infiltrado mínimo a una enfermedad cavitaria avanzada se produce muy rápidamente, en cuestión de un mes o dos. Los síntomas pueden ser vagos como tos crónica, anorexia, astenia, adinamia, pérdida de peso, fiebre vespertina y, cuando ésta disminuye, diaforesis nocturna. El esputo hemoptoico es común en esta modalidad de tuberculosis, pero la hemoptisis evidente es infrecuente en niños y adolescentes. La erosión de un vaso sanguíneo o linfático puede resultar en diseminación de la micobacteria y producir un patrón de tipo miliar en la radiografía de tórax. El examen clínico de los campos pulmonares puede ser normal o revelar estertores en las zonas apicales. Con las lesiones grandes, pueden percibirse signos de consolidación que por lo regular se limitan a un soto lóbulo o a un pulmón; la cavitación es poco habitual. Los extendidos de las muestras de esputo de estos pacientes son positivos para bacilos ácidoalcohol resistentes; los niños con infección primaria casi nunca son contagiosos y no requieren de aislamiento; mientras que los niños con tuberculosis de reactivación son considerados infecciosos hasta dos semanas después de que la terapéutica apropiada es instituida.

Los términos tradicionales tuberculosis pulmonar primaria o de la infancia y tuberculosis pulmonar del adulto o por reinfección comenzaron a utilizarse como resultado de observaciones radiológicas efectuadas en una fase temprana del siglo XX, en una época en la que se pensaba que la infección inicial (primaria) durante la infancia era un fenómeno universal. La radiografía de los niños revelaba la presencia de ganglios linfáticos mediastínicos o hilares de gran tamaño, a veces masivamente voluminosos con una neumonitis a menudo apenas detectable en los campos pulmonares inferior y medio. En los adolescentes y los adultos jóvenes el cuadro radiológico habitual era considerablemente distinto, dado que se observaban infiltrados apicales o subapicales a menudo asociados con cavitación y sin adenopatías hilares. La presunción de que en los adultos este cuadro se debía a una nueva infección en un huésped previamente sensibilizado (reinfección exógena) se basaba en la convicción de que al llegar a esa edad era inevitable haber experimentado una infección primaria previa y en un razonamiento fundamentado en el fenómeno de Koch. En la actualidad sabemos que estas diferencias clínicas y radiológicas se deben a factores inmunológicos relacionados con la edad. Si bien muchas infecciones primarias en adolescentes y adultos son semejantes a la infección primaria durante la infancia, en otros miembros de este grupo etario un foco pulmonar metastático posteroapical progresará en el curso de semanas hacia una enfermedad pulmonar del tipo adulto, mientras que el foco inicial en el campo pulmonar inferior y los ganglios linfáticos hilares involucionan y es detectable.

INFECCION EN LA INFANCIA Y LA NIÑEZ

La infección neonatal a menudo determina el desarrollo de enfermedad con frecuente progresión local y diseminación (enfermedad meningomiliar). Hasta la edad aproximadamente de 5 años. cuanto más joven sea el paciente mayor será el riesgo de enfermedad progresiva. Entre los 4-5 años de edad i la pubertad no existe resistencia a le infección tuberculosa pero sí una resistencia relativa al desarrollo de enfermedad' progresiva Cuando fa enfermedad afecta a sujetos de esta edad generalmente consiste en una tuberculosis pulmonar de tipo infantil. Puede observarse el desarrollo de una tuberculosis extrapulmonar en los ganglios linfáticos, el esqueleto o, con menor frecuencia, otros focos éxtrapulmonares progresivos, pero en este grupo etano la tuberculosis limitada a los pulmones generalmente cura en forma espontánea. Cabe señalar que en este niños el pronóstico final sin tratamiento es mucho' filenos favorable que la evolución en el corto plazo debido a la alta frecuencia de recidiva con tuberculosis cavitaria crónica uno de los períodos más propensos al desarrollo de la enfermedad de la adolescencia y la edad adulta temprana.

En muchos pacientes (un 25% o más) el foco inicial 'é los focos iniciales de tuberculosis pulmonar se observan con mayor frecuencia en los. Segmentos pulmonares medios. aunque pueden aparecer en otras áreas. En 'el momento de la conversión tuberculínica puede instalarse un cuadro de breve duración con fiebre y astenia y. n raros casos, eritema nudoso o queratoconjuntivitis. flictenular. Las manifestaciones clínicas de la infección primaria de la infancia con mayor' frecuencia es sintomática debidó a una tendencia relacionada con la edad al desarrollo de una linfadenitis regional extensa. Los ganglios linfáticos aumentados de tamaño pueden comprimir los bronquios centrales; lo que da lugar del desarrollo de una tos nietática o a la afección de un segmento o un lóbulo pulmonares, o puedan abrirse en el interior de un bronquio con diseminación distal ié la infección del desarrollo de una neumonía sintomática: En los niños de muy corta edad se observa una tendencia a la j progresiva con una enfermedad maningomiliar. Con menor frecuencia, y sobre todo en los niños muy pequeños, la progresión local de la neumonía inicial determina un cuadro conocido con el nombre de primario progresivo. Este proceso también puede evolucionar hacia la cavitación y la diseminación de la infección a través del árbol bronquial o la circulación sanguínea. Sin embargo en la mayoría de las personas infectadas durante el período de la infancia con resistencia relativa a fa enfermedad (4-15 años de edad) el proceso no adopta características progresivas en el corto plazo; la curación, que tiene lugar por involución encapsulamiento y con frecuencia calcificación, aparentemente no es acelerada por la quimioterapia. En caso de que se observe una progresión de la enfermedad por lo general se manifestará en la forma de focos metastáticos extrapulmonares o de una tuberculosis posteroapical crónica cuando el paciente llegue a la pubertad o a la adultez temprana, fase de la vida que son más propensas al desarrollo de una enfermedad activa. El tratamiento de la infección asintomática de la infancia habitualmente requiere la administración de isoniaciada exclusivamente durante un año, salvo que exista sospecha de una infección tuberculosa resistente a los fármacos antituberculosos.

La infección primaria en adolescentes y adultos puede:

Producirse sin signos ni síntomas.

Asociarse con un complejo primario típico o Conducir a una tuberculosis pulmonar crónica típica sin que exista un complejo primario demostrable.

Cualquier infiltrado neumónico, sobre todo si muestra una configuración redondeada, asociado con un ganglio linfático hilar o mediastínico o en una localización inusual (en particular por delante del plano de la tráquea) puede representar una infección primaria. Estas lesiones pueden evolucionar hacia la formación de material caseoso, la licuefacción y la diseminación broncogenética al igual que la tuberculosis pulmonar crónica más común.

TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

El diagnóstico de tuberculosis extrapulmoflar en el paciente pediátrico es más fácil de establecer que el de tuberculosis pulmonar por la naturaleza inespecifica de la enfermedad y la falta de una prueba de rastreo simple como la radiografía de tórax.

Aproximadamente el 30% de los niños con tuberculosis tendrá modalidades no pulmonares primarias de la enfermedad. En personas infectadas por el VJH se ha informado 38% de afección extrapulmonar y 32% de anomalía pulmonar- extrapulmonar. Un gran índice de sospecha es necesario para hacer el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar.

TUBERCULOSIS DISEMINADA O MILIAR

La tuberculosis miliar resulta de la diseminación hematógena de la infección primaria debido a inadecuados mecanismos de defensa del huésped para contener la infección, produciéndose numerosas lesiones nodulares de 1 a 2 mm de diámetro, ya cuales usualmente progresan a la necrosis y caseificación; los tubérculos están esparcidos en los pulmones, pero pueden encontrarse en cualquier otro órgano. Esta infección puede presentarse a cualquier edad, pero se observa más comúnmente en los primeros 12 meses que siguen a la infección primaria por *Mycobacterium tuberculosis*.

Las manifestaciones clínicas son variables, desde la ausencia de síntomas hasta manifestaciones inespecíficas como fiebre, debilidad, mal estado general, anorexia y pérdida de peso. A la exploración física, es posible hallar síntomas respiratorios, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia. El hallazgo específico de tuberculosis diseminada es la presencia de tubérculos en la retina. La confirmación diagnóstica se realiza con radiografía de tórax que puede mostrar un patrón miliar e infiltrados pulmonares. En ocasiones, se requiere de biopsia y cultivos de hígado, piel o médula ósea. La prueba tuberculínica es positiva aproximadamente en 65% de los casos. Es importante recordar que la tuberculosis miliar se acompaña de meningitis en 30% de los enfermos; por ello se recomienda efectuar punción lumbar a todos los niños con tuberculosis miliar (1, 2, 3,5)

TUBERCULOSIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La tuberculosis del sistema nervioso central (SNC) constituye el 5% de las formas de tuberculosis extrapulmonar. Durante la diseminación linfohematógena, *Mycobacterium tuberculosis* puede alcanzar todas las partes del SNC y producir meningitis tuberculosa, tuberculomas o abscesos cerebrales tuberculosos.

La meningitis tuberculosa puede ocurrir a cualquier edad, pero es más común en menores de 10 años de edad, con una incidencia pico en niños menores de 4 años de vida postnatal, mientras que los tuberculomas tienden a presentarse en sujetos mayores y adultos infectados por el VJI-. Los pacientes con tuberculomas y abscesos tuberculosis usualmente tienen síntomas relacionados con lesiones ocupativas como cefalea, convulsiones, vómitos y trastornos visuales. La meningitis tuberculosa afecta sobre todo a la base del cerebro. Las manifestaciones clínicas, por tanto, están relacionadas con la alteración de los pares craneales y se dividen en 3 estadios:

El primer estadio de la meningitis tuberculosa se caracteriza por cambios en la personalidad, apatía, irritabilidad y fiebre.

Durante el segundo estadio, la presión intracraneal aumenta al interrumpirse el flujo de líquido cefalorraquídeo (LCR), produciéndose letargia, vómitos, anisocoria, parálisis de pares craneales (en particular del VI par) y convulsiones.

El tercer estadio se caracteriza por coma e irregularidades de la frecuencia cardíaca y respiratoria, y de la presión sanguínea.

El absceso cerebral es una presentación infrecuente de la tuberculosis en niños. En la literatura médica estadounidense, sólo hay informe de 3 casos pediátricos. Whitener, en 1978 estableció los siguientes criterios para el diagnóstico de absceso cerebral tuberculoso:

Evidencia macroscópica de formación de absceso en el parénquima cerebral.

Confirmación histológica de que la pared del absceso está compuesta por tejido de granulación vascular que contiene células inflamatorias agudas y crónicas.

Comprobación bacteriológica del origen tuberculoso.

El tuberculoma es una lesión sólida, granulomatosa, relativamente avascular, redonda u ovalada que de modo usual se halla rodeada por una cápsula delgada. Esta masa consiste en tejido de granulación. Dos características histológicas diferencian al absceso del tuberculoma:

Presencia de tejido de granulación vascular en comparación con tejido avascular en la pared de la lesión.

Grado de desarrollo de células gigantes y tejido epiteloide en la pared de la cápsula.

El diagnóstico de tuberculosis del sistema nervioso central se sospecha por antecedentes de exposición a la tuberculosis o una respuesta positiva al PPD de fuerza intermedia, la cual se ha informado que es positiva en 52% al 93% de los casos en algunas series. La radiografía de tórax proporciona ayuda en el diagnóstico pero es normal hasta en la mitad de los pacientes. El examen de cultivo del LCR son los métodos diagnósticos confirmatorios de meningitis tuberculosa. No obstante que la tinción del LCR casi nunca muestra bacilos ácidoalcohol resistentes (10% a 20%), los cultivos de LCR pueden ser positivos en 2.2% a 85% de los sujetos. La tomografía axial computarizada (TAC) del cerebro muchas veces muestra hidrocefalia no comunicante, aracnoiditis basal y meningitis del tallo cerebral. Los tuberculomas y los abscesos tuberculosos son diagnosticados frecuentemente por medio de TAC o con imágenes por resonancia magnética.

Las complicaciones más habituales son aracnoiditis basal obstructiva, hidrocefalia, lesiones de pares craneales, alteraciones motoras y sensoriales, déficit intelectual, trastornos de la conducta y diabetes insípida. (1-3,12)

LINFADENITIS TUBERCULOSA

La linfadenitis por *Mycobacterium tuberculosis* se presenta como resultado de una infección primaria, reactivación de una infección previamente contenida o por extensión de un foco contiguo. La infección superficial de los ganglios linfáticos se localiza con mayor frecuencia en la cadena cervical anterior, posterior o supraclavicular aproximadamente en 2% a 5% de los casos. Se observa sobre todo en preescolares y escolares. Los ganglios linfáticos afectados son duros, múltiples e indoloros, la piel de revestimiento puede mostrar eritema o un tono purpúrico que posteriormente se absceda, fistuliza y calcifica.

Casi 5% a 70% de los casos puede presentar lesiones pulmonares. La resección del ganglio linfático y cultivo del mismo son necesarios para el diagnóstico, ya que es importante distinguir la enfermedad ganglionar por micobacterias no tuberculosas de la provocada por *Mycobacterium tuberculosis*. El patrón histológico puede variar desde hiperplasia reactiva moderada hasta caseificación y necrosis completa. La extirpación alivia la infección por micobacterias no tuberculosas, mientras que la adenitis tuberculosa siempre requiere quimioterapia. Pueden verse bacilos ácidoalcohol resistentes en los extendidos de especímenes de biopsia hasta en 20% a 50% de los casos y los cultivos para *Mycobacterium tuberculosis* son positivos en aproximadamente 70% de los enfermos. El PPD generalmente muestra más de 10 mm de induración en las infecciones por *M. tuberculosis*.

TUBERCULOSIS E INFECCION POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Las primeras descripciones de tuberculosis en la infección por VIH avanzada (SIDA) destacaron el muy alto riesgo de reactivación de una infección lejana como consecuencia del compromiso creciente de la inmunidad celular. Numerosos estudios han demostrado una asociación acentuada entre la infección por *M. tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas con la infección por el VIH o con SIDA tanto en adultos como en niños, informándose tasas de coinfección hasta de 25% a 37%; así mismo, de esta población de pacientes, así como de sus contactos se han recuperado cepas multiresistentes. El número de casos de tuberculosis en niños sanos menores de 4 años de edad se ha incrementado a 39% y en sujetos de 5 a 14 años de edad a 39.1% lo cual demuestra que cuando un miembro de una comunidad o una familia se ha infectado con VIH, la adquisición de tuberculosis se disemina rápidamente tanto a personas infectadas por el virus, como a niños y adultos sanos. Con base en lo

anterior, hoy en día se recomienda que en niños que son contactos de personas infectadas por VIH, así como en sujetos pediátricos infectados por éste, debe descartarse infección por *Mycobacterium tuberculosis*.

El manejo de la tuberculosis en pacientes con SIDA se complica por el uso concomitante de drogas intravenosas, la falta de domicilio fijo o ambos factores. La dificultad para aislar a este grupo de pacientes y completar el tratamiento es la causa subyacente del brote reciente de tuberculosis resistente a múltiples fármacos en esta población. A este respecto es interesante señalar que en estudios que antecedieron a la epidemia de SIDA se ha demostrado que el abuso de drogas intravenosas ilícitas es un factor del huésped que favorece el aumento de la incidencia de enfermedad extrapulmonar. (2, 17,18)

DIAGNOSTICO

Es posible establecer un diagnóstico presuntivo muy firme sobre la base de los hallazgos radiológicos típicos. Un extendido de esputo positivo, un hallazgo habitual en la enfermedad extensa, es un elemento virtualmente diagnóstico en el contexto apropiado. Sin embargo, procesos pulmonares destructivos concurrentes tales como un cáncer o un absceso de pulmón,

sobre todo si afectan a los vértices pulmonares, pueden erosionar focos de tuberculosis latentes y provocar una breve siembra de bacilos tuberculosos sin causar necesariamente una enfermedad activa. La mejor muestra de esputo con fines diagnósticos consiste en una muestra copiosa obtenida en las primeras horas de la mañana. En la gran mayoría de los casos es suficiente la recolección de tres muestras diarias. La aspiración del contenido gástrico en las primeras horas de la mañana de modo que el esputo deglutido durante el sueño se encuentre aún en el estómago es un método tradicional de eficacia demostrada en los pacientes que no producen esputo. La inducción de la expectoración mediante solución salina calentada en aerosol es un sustituto eficaz de la aspiración gástrica en los pacientes ambulatorios.

El diagnóstico broncoscopio mediante biopsia transbronquial y lavados bronquiales representa un método efectivo para obtener material diagnóstico en aquellos casos en los que el esputo no sea suficiente. Sin embargo, en casi todos los pacientes con tuberculosis no miliar ha sido el cultivo del material de lavado bronquial más que la inician para bacilos ácido-alcohol resistentes o el examen histológico el que ha permitido establecer el diagnóstico y se ha observado que la mayoría de los casos de tuberculosis pulmonar diagnosticados mediante broncoscopia ulteriormente podrían haber sido diagnosticados mediante el examen de especímenes obtenidos en forma menos invasiva. El material obtenido mediante la broncoscopia y cultivado con métodos radiométricos se asociará con mayor frecuencia con el desarrollo de micobacterias saprófitas no tuberculosas que con el desarrollo de *M. tuberculosis*, lo que sugiere que este tipo de material no debe ser sistemáticamente enviado para cultivos micobacterianos salvo que se considere el diagnóstico clínico de tuberculosis.

El cultivo mediante métodos radiométricos posee varias ventajas con respecto a las técnicas tradicionales, tales como la mayor rapidez y la determinación más expeditiva de la susceptibilidad microbiana, y los nuevos métodos basados en la PCR tienen el potencial de proporcionar un diagnóstico micobacteriano específico en el curso de 24 horas.

La creación de métodos mejores y rápidos que permitan el diagnóstico y el tratamiento temprano de la tuberculosis, así como la vigilancia del patrón de sensibilidad de los aislamientos son los propósitos esenciales de la investigación actual de la micobacteriología, en especial cuando el tratamiento del enfermo depende de la información obtenida. (1-7, 19,20)

Recolección de muestras

Las muestras deben recolectarse en contenedores limpios y estériles que se conserven en condiciones que inhiban el crecimiento de contaminantes, va que la mayoría de los especímenes contiene otras bacterias diferentes a *Mycobacterium tuberculosis*. Todas las muestras obtenidas de sitios no estériles deben descontaminarse antes de cultivarse en medios selectivos enriquecidos que favorezcan el crecimiento de *M. tuberculosis*. Una serie de 3 a 6 muestras de esputo con un volumen de 5 a 10 ml deben recolectarse en días sucesivos y enviarse al laboratorio inmediatamente para su procesamiento. Los especímenes provenientes de sitios estériles se siembran de manera directa, sin que se necesite su paso por descontaminación.

Extendidos para bacilos ácidoalcohol resistentes

Los extendidos pueden llevarse a cabo directamente de muestras no tratadas o muestras ya concentradas. Dos procedimientos son los más ampliamente utilizados: la unción de Ziehl-Nielsen y la tinción de fluoresceína con auramina. Los extendidos deben examinarse con cuidado, y no se puede considerar negativos hasta no haber revisado el equivalente a 300 campos con objetivo de inmersión. El informe del resultado del examen del extendido debe ser cuantitativo registrando el número de bacilos visto por campo o expresado en una a cuatro cruces; esto permite al clínico evaluar respuesta a tratamiento y estado clínico del paciente.

Métodos para identificación de *Mycobacterium tuberculosis*

Para identificar de modo confiable a *M. tuberculosis* en muestras clínicas de pacientes, el laboratorio debe contar con métodos como los siguientes:

Prueba de p (NAP) en cultivos con crecimiento en caldo BACTEC 7H 12 (BACTEC-NAP), que detecta con alta sensibilidad y especificidad si el cultivo corresponde o no al complejo *M. tuberculosis* (*M. bovis*, *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. microti*). La identificación final del complejo *M. tuberculosis* se realiza cuatn a cinco días después de obtener el cultivo positivo.

Análisis cromatográfico de lípidos de pared celular:

Cromatografía de alta resolución (CAR).

Cromatografía de gas líquido (CCL).

Cromatografía de capa fina (CCF):

Estos métodos son rápidos, ayudan a diferenciar *M. tuberculosis* de otras micobacterias no tuberculosas mediante el patrón de lípidos de su pared celular; para efectuarlos se requiere gran cantidad de bacterias obtenidas de medios de cultivos sólidos. La identificación definitiva de las especies se obtiene en menos de 4 horas después de que el cultivo se ha logrado (2 a 8 semanas).

Diferenciación de especies de micobacterias por medio de:

Prueba de producción de niacina.

Prueba de reducción de nitrato.

Prueba de piracinamidasa.

Prueba de sensibilidad al hidrácido-tiofeno-2-carboxílico (HTC).

Prueba de catalasa estable al calor.

Sondas de ácidos nucleicos (hibridación)

Estas pruebas se basan en la propiedad de las sondas de ácido nucleico complementario para alinear y asociar el ácido ribonucleico (RNA) de bacterias para formar un complejo de doble hebra estable y específico. La sonda de ácido desoxirribonucleico (DNA) de una sola hebra marcada con éster de acridinio que es complementaria al RNA ribosomal (RNA) de la especie blanco, por lo que la asociación de las dos hebras forma un híbrido estable. La quimioluminiscencia se realiza agregando peróxido de hidrógeno; la respuesta se mide en un luminómetro. Las pruebas se efectúan sobre cultivos crecidos en

medios sólidos, y los resultados se obtienen en pocas horas. Hay sondas de DNA disponibles comercialmente para identificar el complejo *M. tuberculosis* (AccuProbe), *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii* y *M. goodii*.

Reacción en cadena con polimerasa (PCR)

En la técnica de reacción en cadena con polimerasa se utilizan iniciadores de oligonucleótidos que dirigen la amplificación de secuencias del ácido nucleico blanco a través de ciclos repetidos de desnaturalización, hibridación y extensión. Otras características son el ensayo requiere una polimerasa de DNA termoestable, controles internos para evaluar la eficacia de la amplificación y la presencia de inhibidores. La especificidad de la amplificación depende de la elección de los iniciadores. La hibridación se realiza después de amplificar un segmento particular del DNA de la bacteria por medio de PCR. El proceso de amplificación pueden completarse 2 a 4 horas después de haber procesado un espécimen y la detección se completa en 2 a 24 horas. La PCR puede detectar pocas células bacterianas en muestras crudas. Esto significa que el diagnóstico de tuberculosis se puede lograr en pocas horas en lugar de 1 a 8 semanas requeridas para obtener el crecimiento en medios de cultivo.

Prueba de sensibilidad a antibióticos

La determinación del patrón de sensibilidad en los aislamientos clínicos antes de indicar tratamiento es indispensable para un adecuado manejo inicial en la mayoría de los procesos infecciosos; sin embargo, esto no es posible en el caso de la tuberculosis debido al crecimiento lento. La creación de nuevos medios de cultivo (BACTEC 12B, etc) de técnicas para detectar crecimiento temprano y productos del metabolismo y de ácidos nucleicos de las micobacterias permitirá la evaluación preterapéutica y la vigilancia de los aislamientos para hallar el surgimiento de cepas resistentes. Estos medios de cultivo incluyen los siguientes:

Pruebas directas o indirectas en placas agar 7H11 por el método de proporción.

Prueba cualitativa indirecta en caldo BACTEC 12B.

Prueba cuantitativa BACTEC para determinación de concentraciones mínimas inhibitorias.

Determinación de MIO para piracinamida.

Reacción a la tuberculina

La tuberculina de Koch (tuberculina vieja (OT)) consistía en un extracto de un cultivo hervido de bacilos tuberculosos. En 1934 Siebert elaboró un -simple precipitado proteico (derivado proteico purificado (PPD)) de tuberculina vieja que rápidamente se convirtió en el reactivo de elección en la mayor parte de los casos. En 1941 se adoptó y mantuvo como estándar biológico un lote específico de PPD (PPD-S) que sirve para la estandarización de todos los otros preparados. Una dosis de 5 unidades de tuberculina (UT) de PPD equivale a 0.0001 mg de proteína PPD-S en 0.2 ml de solución. Este preparado es ligeramente más fuerte que la OT de primera potencia (1:10 000). La dosis de 250 UT presenta una bioequivalencia aproximada con la OT de segunda potencia (1:100).

La hipersensibilidad de los tejidos corporales a preparaciones de antígenos crudos de micobacterias, para detectar la respuesta inmunitaria mediada por células, no se desarrolla de inmediato, sino que aparece después de un periodo que varía de 2 a 10 semanas posteriores a la infección.

La prueba tuberculínica es uno de los procedimientos diagnósticos más útiles para identificar personas infectadas con el bacilo tuberculoso si no han tenido vacunación previa con bacilo de Calmette-Guérin (BCG). La utilidad de la tuberculina es limitada por falta de especificidad para *M. tuberculosis* y su incapacidad para distinguir entre enfermedad activa, sensibilización previa por contacto con *M. tuberculosis*, vacunación con BCG o reacción cruzada hacia otras especies de micobacterias. La solución tuberculínica utilizada en las pruebas cutáneas está disponible en dos formas, el derivado proteico purificado (PPD) y la solución de tuberculina vieja (OT). El PPD es recomendado por su mayor especificidad y bajo costo.

La sensibilidad y la especificidad de la dosis de 5 UT derivaron de estudios efectuados en poblaciones en las que se conocía con certeza la incidencia de tuberculosis. Una dosis de 5 UT permitía separar claramente grupos poblacionales con un 100% de infección, tales como los pacientes internados en sanatorios, de grupos con una muy baja incidencia de tuberculosis, por ejemplo neonatos en medios no infecciosos. En la primera de estas poblaciones la relación entre las reacciones tuberculínicas con 5 UT generó una curva bimodal con un pico de 16-17 mm; en el segundo grupo se indujeron reacciones de 0-5 mm.

La prueba de Mantoux se realiza por medio de inyección intradérmica de 5 UT en 0.1 ml de diluyente, que también contiene el agente estabilizador tween 80. La prueba es cuantitativa, se lee como el diámetro transversal de la induración presente a cabo de 48 a 72 horas: el eritema es irrelevante en la interpretación. La vesiculación se considera positiva en cualquier situación.

Casi 90% de los pacientes que muestran una induración de 10 mm como respuesta al PPD-S y prácticamente todas las de 15 mm están infectadas; las induraciones de 5 a 9 mm deben considerarse sospechosas de tuberculosis en áreas de incidencia reducida de micobacterias no tuberculosas y el enfermo deber ser reexaminado. Si la reacción es menor a 5 mm, se considera negativa. Una intradermoreacción positiva a la tuberculina en un niño a quien no se le ha aplicado BCG significa que está infectado con el bacilo tuberculoso humano o bovino; pero si el sujeto recibió vacuna BCG, es de esperar una reacción positiva sin haber un modo de diferenciar si ésta es por la vacuna o por infección.

En caso de antecedente de aplicación de BCG corroborado con cicatriz, se considera como positiva una induración igual o mayor de 15 mm hasta por 3 a 5 años después de la aplicación de la vacuna. Los PPD de primera fuerza (1 U.) y de segunda fuerza (250 UD pueden ser utilizados, pero estas dosis y la interpretación de la reacción cutánea no se encuentran estandarizadas.

Una prueba a la tuberculina no puede sensibilizar a una persona no infectada, pero aumenta la hipersensibilidad inducida tiempo atrás y atenuada posteriormente. Un paciente con reacción dudosa a quien se le repite la prueba quizá tenga una reacción positiva mayor de 10 mm. Es posible evitar este efecto de refuerzo (booster), realizando 1 a 4 semanas más tarde una segunda prueba en aquellas personas con antecedentes de una reacción dudosa. Si la segunda prueba es positiva, debe atribuirse al efecto de refuerzo y no a una conversión reciente durante este periodo de tiempo. Este fenómeno se desarrolla en una semana y puede persistir durante un año o más.

Existen diversos factores que pueden condicionar que un niño con tuberculosis tenga una prueba de tuberculina negativa, incluyendo enfermedad general anergizante, tuberculosis sistémica grave (se observa hasta en un 20%), infecciones virales como sarampión, varicela, infección por VIH, desnutrición, terapéutica con inmunosupresores y administración reciente de vacunas con virus vivos. Defectos en la conservación del PPD o en la técnica de aplicación (dilución inadecuada, absorción al recipiente, aplicación no intradérmica), también causan con frecuencia intradermoreacciones falsas negativas. La aplicación de diversos antígenos comunes (toxoides tetánico, candidina, estreptocinasa, tricofítón, de la parotiditis, etc). Para descartar algún tipo de anergia es recomendable.

Las causas de intradermoreacciones falsas positivas incluyen infección por micobacterias no tuberculosas, alergia a los componentes del PPD, vacune previa con BCG (menos del 10% de los casos) e interpretación incorrecta.

La American Society of Thorax, los CDC y la American Academy of Pediatrics (AAP) actualmente recomiendan diferentes puntos de corte para catalogar una reacción positiva en diferentes grupos de enfermos. La clasificación que proponen estas instituciones se describen a continuación:

Clasificación de la reacción intradérmica al PPD (5UT):

- I) Se debe interpretar como positiva una reacción de induración de 5 a 9 mm en los siguientes casos:
- 1) Pacientes con infección por VIH por el riesgo de desarrollar infección grave.
 - 2) Contactos cercanos de casos infecciosos de tuberculosis.
 - 3) Pacientes con radiografía que tengan datos de tuberculosis antigua que fue tratada o sospecha de reactivación.
- II) Se considera positiva una reacción mayor de 10 mm en los siguientes casos:
- 1) Menores de 4 años de edad por el riesgo de desarrollar enfermedad diseminada.
 - 2) Personas de países con alta prevalencia de tuberculosis.
 - 3) Drogadictos intravenosos.
 - 4) Estrato socioeconómico bajo o hacinamiento.
 - 5) Residencia de instituciones (albergues, orfanatos).
 - 6) Pacientes con enfermedad de base que incrementa el riesgo para tuberculosis (diabetes mellitus, desnutridos, neoplasias, etc).
- III) La reacción mayor de 15 mm se considera positiva en cualquier persona.

Una prueba rutinaria a la tuberculina debe ser administrada en niños entre 12 y 15 meses de edad, antes de entrar en la escuela y durante la adolescencia. Al adquirir inmunocompetencia, 90% a 95% de los niños muestran involución de la infección tuberculosa primaria espontáneamente sin tratamiento y sin lesiones residuales en la mayoría de los casos; unos pocos forman calcificaciones residuales que persisten por largo tiempo, a veces durante el resto de su vida. El 5% al 10% restante presentará una tuberculosis progresiva o una complicación de la primoinfección (menores de 3 años de edad, desnutridos o que reciben agentes inmunosupresores).

A comienzo del siglo XX la positividad de por vida con la reacción de Mantoux probablemente se debiera a la reexposición frecuente a los bacilos tuberculosos (en esa época muy ubicuos) o a la persistencia de la tuberculosis activa. En la actualidad sabemos que una prueba tuberculínica positiva revertirá a la negatividad a menos que exista una reestimulación por una nueva inoculación de partículas atomizadas o una infección persistente. La evaluación repetida de personas con antecedentes de una reacción cutánea positiva no implica ningún riesgo. La ausencia de reacción a dos inyecciones de tuberculina separadas por una semana (a fin de descartar una reacción positiva por refuerzo) indica una negatividad verdadera asociada con susceptibilidad a una nueva infección probablemente idéntica a la asociada con la ausencia de infección previa.

TRATAMIENTO

Antes del advenimiento de los fármacos activos contra la tuberculosis la mitad de los pacientes con tuberculosis pulmonar activa fallecían en el curso de 2 años y solo un 25% se curaba. El único medio moderadamente eficaz para el tratamiento de la tuberculosis no cavitaria era la internación en sanatorios especializados, pero esta modalidad no era beneficiosa en la enfermedad cavitaria avanzada y un 25% de los pacientes recidivaban después del alta. El desarrollo de la quimioterapia antituberculosa tomó innecesarios el reposo en cama prolongado, la cuarentena y la terapéutica de colapso pulmonar y, al menos desde un punto de vista teórico, convirtió en un objetivo razonable el éxito terapéutico en todos los adultos. En la práctica los resultados no siempre fueron satisfactorios y se documentaban fracasos terapéuticos debido al desarrollo de resistencia a los fármacos, la selección de un régimen inadecuado o, tal vez con mayor frecuencia, la falta de adhesión al régimen prescripto generalmente no admitido por el paciente en la medida en que recuperaba la salud y declinaban sus motivaciones. (2,16)

El tratamiento de la tuberculosis incluye diagnóstico temprano, aislamiento de los individuos contagiosos, utilización de medicamentos antituberculosos y uso juicioso de vacunación con BCG.

Tratamiento preventivo

Cuando se establece el diagnóstico de tuberculosis, la terapéutica adecuada debe instituirse en el paciente y la prevención de la infección en los contactos.

Medicamentos de primera línea usados en el tratamiento de la tuberculosis en niños:

Medicamento

Isoniacida
Rifampicina

Estreptomicina
Etambutol
Prednisona

Fármacos antifímicos de segunda línea usados en el tratamiento de la tuberculosis infantil

Fármaco

Capreomicina
Kanamicina
Etionamida
Paraaminosalicilato de sodio
Cicloserina

Otros fármacos en investigación

- Ciprofloxacina
- Amoxicilina más ácido clavulánico
- Ceforanida
- Roxitromicina
- Clofacimina

El empleo profiláctico de isoniacida por 6 a 9 meses es eficaz para disminuir la incidencia de la enfermedad tuberculosa hasta en 66% a 100% e impide el desarrollo de manifestaciones tuberculosas durante 30 años por lo menos. Los niños expuestos a tuberculosis activa deben recibir profilaxis con isoniacida por 3 meses mínimo si la intradermoreacción a la tuberculosis es negativa, repitiendo la prueba 3 meses más tarde; si ésta persiste negativa, la isoniacida debe suspenderse siempre que no hay exposición a un paciente con tuberculosis activa. Sin embargo, si hubo una induración de 5 mm o más en la reacción inicial o al repetirse la prueba, el niño ha de ser considerado como portador de infección tuberculosa o enfermedad, y debe ser evaluado y tratado de acuerdo con el tipo de infección que presente.

Hay varias situaciones en las que esta indicada la terapéutica preventiva con isoniacida:

1. Niños con reacción tuberculínica positiva sin señales clínicas o radiológicas de enfermedad.

2. Sujetos con reacción tuberculínica negativa pero que se sabe están expuestos a adultos con tuberculosis infecciosa (éste es el ejemplo de la verdadera profilaxis para evitar infección que puede ya haber tenido lugar, pero que no se ha desarrollado hipersensibilidad).
3. Niños con tratamientos previos que desarrollaron inmunosupresión por enfermedad o por tratamientos farmacológicos.
4. Personas de cualquier edad que presentan una conversión reciente de reacción cutánea tuberculínica después de exposición a una persona infecciosa.

En caso de resistencia a la isoniacida se administra rifampicina por nueve meses. El tratamiento preventivo por seis meses y nueve meses con isoniacida ha mostrado ser eficaz en pacientes con infección asintomática.

Profilaxis en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia

El tratamiento con isoniacida para niños infectados por el VIH que tienen infección tuberculosa sin enfermedad debe tener una duración de 12 meses, situación difícil de diagnosticar debido a la anergia que presenta este tipo de pacientes. En estos casos, la infección tuberculosa no puede descartarse y la mejor opción es tratar al sujeto como si portara una posible infección tuberculosa con 12 meses de isoniacida; si existe alta posibilidad de resistencia a la isoniacida, el niño debe recibir rifampicina. La terapéutica recomendada en pacientes infectados con microorganismos resistentes a isoniacida y rifampicina aún no está determinado, el uso experimental de piracinamida y fluoroquinolonas puede ser la única opción. En personas infectadas por el VIH que se están exponiendo en forma continua a M. tuberculosis han de recibir cursos repetidos de tratamiento preventivo.

Tratamiento general

Hay múltiples esquemas para el manejo de la tuberculosis, de tal manera que la selección del tratamiento más apropiado en cuanto a duración y tipo de antibiótico depende de la localización de la infección (pulmonar o extra pulmonar) patrón de sensibilidad de las cepas aisladas, población de micobacterias en la lesión y estado inmunitario del huésped.

El régimen de 9 meses en áreas con baja resistencia primaria a los antifímicos consiste en la administración diaria de isoniacida y rifampicina por lo menos durante 2 meses, seguida por isoniacida y rifampicina a diario o 2 veces por semana por los siguientes 7 meses. El curso de 6 meses incluye isoniacida y rifampicina combinadas durante los primeros 2 meses con piracinamida, seguidos por isoniacida y rifampicina por los siguientes 4 meses. El tratamiento intermitente (2 veces por semana) es deseable solo cuando el cumplimiento del paciente no puede ser asegurado, siendo necesario que el personal de salud esté presente para tener certeza de que el medicamento sea ingerido. Existen informes con tasas de buen éxito superiores a 95% que registran involución completa con este régimen de tratamiento. La infectividad de los pacientes que reciben terapéutica eficaz disminuye 99% dentro de las 2 semanas del inicio de tratamiento. Si se sospecha de resistencia a la isoniacida o a la rifampicina, la estreptomina o el etambutol se adicionan inicialmente (éste último se halla contraindicado en menores de 6 años de edad o con retraso mental por no cooperar en la evaluación de los efectos adversos). Si se comprueba resistencia a la isoniacida, entonces se agregan 2 nuevos medicamentos que posean sensibilidad *in vitro*. Al menos una de estas sustancias debe ser bactericida y no han de utilizarse esquemas breves de mahejo; el tratamiento se prolonga a 12 o 18 meses.

La terapéutica de las formas de tuberculosis extrapulmonar puede ser igual que aquella de la tuberculosis pulmonar. Las excepciones comprenden enfermedad ósea y articular, enfermedad diseminada (miliar) y meningitis. La American Academy of Pediatrics recomienda un régimen de 12 meses, usando tratamiento diario con isoniacida y rifampicina, asoc a la piracinamida y estreptomina o etambutol durante los primeros 2 meses, seguido por isoniacida y rifampicina administrada diariamente o dos veces por semana durante los siguientes 10 meses.

Fármacos antituberculosos

Isoniacida. La isoniácida es el pilar del tratamiento y debe ser incluida en todos los regímenes antituberculosos salvo que exista un alto grado de resistencia al fármaco y el régimen incluya rifampicina.

Rifampicina. La rifampicina es el segundo agente antituberculoso en importancia después de la isoniácida. La principal complicación potencial del tratamiento con rifampicina es la hepatitis. La toxicidad hepática por isoniácida es rara en niños, pero hasta un 25% de los niños tratados simultáneamente con isoniácida y rifampicina desarrollan ictericia.

Pirazinamida. La pirazinamida es un componente esencial de los regímenes de 6 meses de duración, que es la forma en que se utiliza actualmente como un componente de 4 fármacos: no ejerce efectos hepatotóxicos aditivos, es eficaz para prevenir la resistencia a fármacos

acompañantes. Los efectos beneficiosos del medicamento se limitan sobre todo a los 2-3 primeros meses de tratamiento. Algunos efectos colaterales infrecuentes consisten en hiperurcemia y poliartalgias.

Etambutol. El etambutol es un componente de la mayoría de los regímenes antituberculosos. Por lo general se administra en dosis diarias de 25 mg/kg durante los primeros 2 meses de tratamiento cuidadosamente supervisado y de 15 mg/kg durante períodos más prolongados y con frecuencia menos rigurosamente vigilados.

Estreptomina, la estreptomina, la primera droga antituberculosa mayor, fue rápidamente reemplazada por la isoniácida como pilar del tratamiento de la tuberculosis.

Agentes de segunda línea. Los agentes de segunda línea son menos eficaces o más tóxicos que los fármacos de primera línea. Esta lista abarca: etionamida, protionamida, cicloserina, kanamicina, capreomicina, tiacetazona, ácido-para-aminosulfónico y otros.

Piridoxina. La administración de piridoxina casi nunca es necesaria en niños que reciben isoniácida, ya que la neuritis periférica o las convulsiones causadas por inhibición del metabolismo de la piridoxina con isoniácida son infrecuentes. Sin embargo, el suplemento de piridoxina está indicado en niños o adolescentes con dietas deficientes en leche o carnes, en alcoholismo, niños desnutridos, lactantes alimentados al pecho materno y mujeres embarazadas.

Esteroides. Los esteroides se emplean de manera habitual en asociación con la terapéutica antituberculosa en situaciones específicas: enfermedad intrabronquial, para promover la regresión de los ganglios linfáticos agrandados; enfermedad miliar con cianosis, para reducir el bloqueo alveolocapilar; derrames sintomáticos de pleura o pericardio, con el objeto de aumentar la resorción de líquido, y en meningitis, para disminuir la vasculitis y la presión intracraneal, se utiliza durante 4 a 6 semanas. En sujetos gravemente enfermos, las preparaciones intravenosas o intramusculares son aplicadas diariamente en dosis divididas; en pacientes estables, es posible emplear la vía oral. (4,8-10,14-16)

VACUNACION CON BCG

La tuberculosis es una enfermedad prevenible por medio de diferentes técnicas disponibles para su control que incluyen quimioprofilaxis, investigación de contactos, control del ambiente y vacunación con BCG. Actualmente hay controversia sobre la eficacia de la vacuna (0% a 80% de protección) porque ésta se atribuye a que los estudios son de tipo retrospectivo, a que se han realizado en quienes es más difícil diagnosticar la enfermedad tuberculosa por la presencia de formas leves o subclínicas, utilización de criterios de selección no estandarizados, por los métodos empleados de vigilancia epidemiológica, por factores ambientales y por la cepa utilizada (Glaxo-1077, Tokio-172 y Pasteur-1 173P2, las cuales muestran características morfológicas

diferentes, tasa de crecimiento y expresión de antígenos), La vacunación con BCG aparentemente no previene la infección por Mycobacterium tuberculosis, pero disminuye el riesgo de diseminación hematógena temprana, especialmente en niños, reduciendo así el riesgo de enfermedad primaria grave y sus complicaciones como meningitis tuberculosa, osteoarticular, miliar y cavitaria se ha estimado en 75% o más según diferentes informes en la literatura médica.

El desarrollo de nuevas vacunas más eficaces contra tuberculosis ya sea de tipo recombinante, atenuadas genéticamente o utilizando micobacterias no tuberculosas (*M. microti*, *M. vaccae*), o micobacterias muertas (para pacientes con inmunodeficiencias) tiene como objetivo favorecer una respuesta inmunitaria protectora que evite la respuesta causante de daño tisular, que no genere hipersensibilidad a la tuberculina para que permita diferenciar infección tuberculosa de la protección dada por la vacuna.

Las ventajas de inmunizar con BCG son las siguientes: puede aplicarse desde el nacimiento hasta

los 14 años de edad, por tanto, protege a los grupos de edad en mayor riesgo de desarrollar las formas graves de la infección tuberculosa; una sola inoculación proporciona inmunidad por periodos prolongados; es segura, produce cicatriz en el sitio de aplicación, lo cual permite la vigilancia epidemiológica; y es barata por lo que su uso en países pobres con altas tasas de infección constituye una medida importante para prevenir la infección-enfermedad.

No hay un acuerdo general sobre el esquema de vacunación para la aplicación de BCG. La OMS recomienda la aplicación de BCG a todo recién nacido en el postparto inmediato, en zonas de alta incidencia de tuberculosis, donde el control de la misma no se lleva a cabo de manera satisfactoria; en algunos países como México, se aplica una segunda dosis de refuerzo a los 6 años de edad. Estas variaciones en el esquema de vacunación reflejan diferencias en los datos epidemiológicos de la tuberculosis entre los países, así como las opiniones sobre la eficacia y duración de la protección conferida por la vacuna BCG. Las contraindicaciones para aplicar la vacuna incluyen pacientes con quemaduras graves, inmunodeficiencia y embarazo. Las complicaciones y efectos secundarios a la aplicación de la vacuna BCG son infrecuentes.

Las reacciones indeseables de la vacuna con el bacilo Calmette-Guérin (BCG):

- Linfadenitis (1%-10%)
- Adenitis supurada (BCGitis, 0%-4%)
- Úlcera >10 mm
- Úlcera persistente por más de 4 meses
- Abscesos locales
- Cicatriz queloide
- Reacción lupoides (1/1 000 000)
- Infección diseminada (virus de la inmunodeficiencia humana)
- Osteítis (1/10 000)

Desde 1987, la OMS publicó las recomendaciones sobre el uso de la vacuna BCG en niños infectados con VIH. La vacuna no está recomendada en niños infectados por VIH que presenten síntomas, tengan SIDA, o vivan en áreas de bajo riesgo de tuberculosis. Los únicos sujetos infectados por el VIH en quienes se recomienda aplicar la vacuna con BCG son aquellos que se encuentran asintomáticos y viven en zonas con alta prevalencia de tuberculosis. Diversos estudios epidemiológicos en este grupo de pacientes no han mostrado incremento de los efectos adversos con la aplicación de la vacuna de bacilos de Calmette-Guérin. 1, 2, 3,4)

JUSTIFICACION

Ya que la tuberculosis es una patología frecuente dadas las condiciones del país, consideramos de gran importancia, realizar una investigación de los factores de riesgo para adquirir la infección y la enfermedad por Micobacterias en nuestra población pediátrica manejada en el servicio de Infectología y Epidemiología del Hospital del Niño DIF, para conocer el impacto que tienen en la población menor de 16 años que acudió a consulta externa de Infectología o que requirió protocolo de estudio por Epidemiología.

II. MATERIAL Y METODOS

II. MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio de casos y controles, retrospectivo y descriptivo, para lo cual se revisaron los expedientes clínicos en un periodo de cuatro años, comprendido del 1 de enero de 1998 al 31 de diciembre del 2001. Tomando en cuenta los antecedentes, los reportes de bacteriología y laboratorio, estudios radiológicos y epidemiológicos (PPD). Se incluyeron a todos los pacientes menores de 16 años.

Criterios de inclusión:

Todo paciente de recién nacido a 16 años de edad con factores de riesgo para enfermedad o infección tuberculosa.

Cualquier sexo.

Pacientes ingresados a sala de Infectología y otros servicios por enfermedad clínica de tuberculosis o antecedente de combe positivo.

Pacientes enviados de consulta externa de pediatría a consulta externa de infectología para estudio de combe o corroboración de enfermedad tuberculosa

Para tal fin se realizaron las siguientes definiciones operacionales:

A) Exposición tuberculosa: Paciente que convive con adolescente o adulto con tuberculosis pulmonar.

B) Infección tuberculosa: Paciente con exposición a adolescente o adulto con tuberculosis pulmonar, reacción a la tuberculina positiva, pero que no presenta signos y/o síntomas de enfermedad.

C) Enfermedad tuberculosa: Paciente con exposición a adolescente o adulto con tuberculosis pulmonar, reacción a la tuberculina positiva u otra prueba paraclínica (BAAR, estudio histopatológico, radiografía de tórax, PCR o cultivo) positivo, más signos y/o síntomas de enfermedad.

D) Combe positivo: es la convivencia por más de 6 meses con un adulto con diagnóstico de tuberculosis pulmonar.

E) Combe negativo: es la ausencia de convivir con paciente tuberculoso.

F) Hacinamiento: es la convivencia de 2 o más personas en un espacio físico menor a 9 metros cuadrados.

G) Nivel socioeconómicos:

Bajo: No se cuenta con servicios mínimos de urbanización.

Medio: Se cuenta con servicios mínimos urbanizados.

H) Inmunocompromiso: Cualquier enfermedad subyacente que compromete (suprime o deprime) la respuesta inmunológica normal, incluye La desnutrición.

1) Desnutrición: es el déficit ponderal de peso clasificado en 3 grados:

De primer grado: con déficit de 10% al 24% del peso ideal de acuerdo a la edad.

De segundo grado: con déficit del 25% al 39% del peso ideal de acuerdo a la edad.

De tercer grado: con déficit igual o mayor al 40% del peso ideal de acuerdo a edad.

J) Clasificación de la reacción intradérmica al PPD (5UT):

I) Se debe interpretar como positiva una reacción de induración de 5 a mm en los siguientes casos:

- 1) Pacientes con infección por VIH por el riesgo de desarrollar infección ave.
- 2) Contactos cercanos de casos infecciosos de tuberculosis.
- 3) Pacientes con radiografía que tengan datos de tuberculosis antigua que fue tratada o sospecha de reactivación.

II) Se considera positiva una reacción mayor de 10 mm en los siguientes casos:

- 1) Menores de 4 años de edad por el riesgo de desarrollar enfermedad diseminada.
- 2) Personas de países con alta prevalencia de tuberculosis.
- 3) Drogadictos intravenosos.
- 4) Estrato socioeconómico bajo o hacinamiento.
- 5) Residencia de instituciones (albergues, orfanatos).
- 6) Pacientes con enfermedad de base que incrementa el riesgo para tuberculosis (diabetes mellitus, desnutridos, neoplasias, etc).

L) La reacción mayor de 15 mm se considera positiva en cualquier persona. (7, 9,16)

K) Radiografía de tórax u ósea altamente sugestiva de tuberculosis (la presencia de un infiltrado sectorial o nodular en las áreas apical o subapical posteriores de los lóbulos superiores o del segmento superior de un lóbulo inferior es sumamente sugestiva de tuberculosis crónica en una fase temprana, más aun si el proceso es bilateral o se asocia con formación de cavidades).

L) BAAR positivo: presencia de uno o más bacilos ácido-alcohol resistente en el extendido teñido con la técnica de Zeelh Neelsen.

M) Biopsia con estudio histopatológico congruente lesiones compatibles con tt N) Reacción en cadena de polimerasa positiva para tuberculosis.

Ñ) Cultivo en medio de Lowenstein-Jensen con crecimiento de Mycobacterium tuberculosis con cualquier cantidad de unidades formadoras de colonias.

O) Tratamiento: es la utilización de medicamentos antifímicos contra Mycobacterium tuberculosis.

Criterios de exclusión:

Pacientes que no tuvieron factores de riesgo, sospecha clínica o paraclínica congruente con infección tuberculosa.

Expediente incompleto.

Fallecidos.

Pérdida por cambio de domicilio o residencia estatal.

Los datos se colectaron en una base de datos y se aplicó análisis estadístico para las variables cualitativas Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher con una significancia para p de < 0.05 y evaluación de riesgo relativo (RR) para cada factor mediante programa estadístico con EPI-info-6.

III. RESULTADOS

III. RESULTADOS

Durante el período de estudio se incluyeron 27 pacientes con diagnóstico de tuberculosis, sin embargo en dos de los casos hubo abandono de tratamiento por influencia de otro médico extrahospitalario, dos se excluyeron por cambio de residencia estatal.

El análisis se realizó con pacientes considerados como enfermos de tuberculosis (casos) y 46 expedientes de pacientes no enfermos expuestos a un paciente adulto o adolescente con tuberculosis pulmonar o bien adulto tosedor crónico con sospecha de tuberculosis pulmonar considerados como controles; de ambos grupos se obtuvo información sobre la exposición a los factores de riesgo estudiados: combe positivo, ausencia de vacunación con BCG, hacinamiento e inmunocompromiso. Se dividieron por sexo y edad.

A los pacientes enfermos además se les clasificó sitio o tipo de enfermedad tuberculosa (pulmonar, ganglionar, miliar, ósea y meníngea), método diagnóstico (clínico, por PPD, radiográfico, por BAARes, histopatológico, por PCR o cultivo) y tipo de tratamiento (esquema triple, cuádruple. triple con adyuvante o cuádruple con adyuvante).

Existió predominio de la enfermedad en el sexo masculino en 12 pacientes (52.17%), a diferencia del sexo femenino con 11 pacientes enfermas (47.8%). En el grupo control se observaron 25 pacientes del sexo masculino (54.3%) y 21 femenino (45.6%) con un pico de presentación de la enfermedad en menores de 5 años. (cuadro 1 y 2).

En los 23 pacientes con el diagnóstico de tuberculosis clínicamente se presentaron diferentes sitios de localización, 17 de ellos (73.9%) convivían con paciente adulto con tuberculosis pulmonar (bacífero), 4 (17.3%) tenían antecedente de ausencia de vacunación por BCG. 13 pacientes (56.5%) vivían en hacinamiento y 9 (39.1%) presentaban inmunocompromiso por desnutrición.(Cuadro 3).

En el grupo control se observó que sólo 8 pacientes (17.3%) estuvieron expuestos a adulto bacífero, 10 (21.7%) no tenían vacunación por BCG, 13 pacientes (28.2%) vivían en hacinamiento y 8 (17.3%) presentaban desnutrición (Cuadro 3), y al aplicar análisis estadístico se obtuvo como factor de riesgo a combe positivo con un RR de 4.99 con un intervalo de confianza (IC) de (2.26- 11) con una $p < 0.0001$, el hacinamiento con un RR de 2.15 y un IC (1.11-4.18) así como el inmunocompromiso con un RR de 1.97 con IC (1.04-3.7) ambas con una $p < 0.049$ y factor predictivo con diferencia estadísticamente significativa. La vacunación con BCG no resultó ser factor protector para evitar la enfermedad en nuestra población enferma (RR de 1.21, IC (0.49- 2.99) $p < 0.46$).

Del total de los pacientes enfermos manejados en el servicio de infectología del Hospital del Niño DIF Hidalgo la mayoría de ellos padecían infección pulmonar en un 52.1% 21.7% presentaban infección a nivel ganglionar (con diagnóstico histopatológico), 13% con patrón miliar, 4.3% infección ósea y 8.6% infección en sistema nervioso central. (Cuadro 4).

Al 100% de los pacientes se les realizó diagnóstico clínico de tuberculosis, primero como sospecha del cuadro e iniciando un protocolo establecido para apoyar la patología de los 12 pacientes con tuberculosis considerada pulmonar los 12 (el 100%) de ellos tuvieron apoyo radiológico pero del total de los pacientes el diagnóstico radiológico se hizo sólo en un 52.1% 16 de los 23 (69.5%) tuvo reacción a la tuberculina positiva (PPD) a 6 enfermos (26.0%) el 21.73% se les efectuó el diagnóstico por medio de estudio histopatológico de biopsia ganglionar a 1 paciente (4.3%) se diagnóstico por medio de reacción en cadena de polimerasa (PCR) con apoyo en otro hospital así como el 4.3% por medio de cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* (también realizada en otro hospital) y la búsqueda de BAAR en jugo gástrico y expectoración en ningún caso resultado positivo lo que traduce que los medios diagnósticos con técnica de Ziehl Nielsen y cultivo en medio de Lowenstein-JeffSen en el hospital no parecen ser o suficientemente efectivos, esto quizá asociado a malas técnicas de descontaminación en las muestras cultivadas. (Cuadro 5).

El 47.8% de los pacientes enfermos de tuberculosis recibió tratamiento con triple esquema de antituberculosos 43.4% con cuádruple, ya que este esquema de tratamiento se estableció a partir del año 2001. Sólo 2 pacientes con tuberculosis meningea recibieron los beneficios de la combinación con esteroide, uno con esquema triple (4.3%) y uno con esquema cuádruple (4.3%). (Cuadro 6).

IV. DISCUSSION

IV. DISCUSIÓN

En las diversas comunidades del estado de Hidalgo, la falta de los servicios mínimos de urbanización, en los que se incluye el hacinamiento al tener contacto con un paciente bacilífero y la pobreza extrema, en una población susceptible por el inmunocompromiso que ocasiona la desnutrición se favorecen la transmisión de enfermedades infecciosas, entre las que se incluyen las ocasionadas por Micobacterias. Es preocupante la creciente tendencia de adquirir infección por *Mycobacterium tuberculosis* en la población pediátrica, la falta de atención en esta población desválida y la negligencia paterna.

Los signos y síntomas de infección por Micobacterias fueron semejantes a los descritos en estudios previos, sin embargo estos son inespecíficos por lo cual se deberá descartar este problema ante la mínima sospecha clínica, la ausencia de vacunación con BCG o bien ante la sospecha de contacto probable.

Nuestro estudio mostró que también en la edad pediátrica, el sitio más frecuente de infección, dada la fisiopatología de la enfermedad, es a nivel pulmonar, a semejanza que en el adulto, teniendo un mínimo porcentaje, las infecciones invasivas como son a nivel óseo, meníngeo y miliar, sin embargo se observó discreto predominio de presentación en el sexo masculino en un 52.1%, a diferencia de lo que se refiere en la bibliografía en donde se expresa que no hay predominio de sexo para la infección por Micobacterias. También observamos 1 pico de presentación en los menores de 5 años (47.8%) y sólo 17.3% en la adolescencia, con un total de 65.1% refiriendo la bibliografía congruencia con el estudio en cuanto a la edad de presentación.

En cuanto al diagnóstico de la enfermedad, cabe resaltar que la exploración clínica sigue siendo el arma de mayor fuerza para identificar la posibilidad de infección por Micobacterias, teniendo como apoyo para el inicio la telerradiografía de tórax que apoyó en un 100% al diagnóstico de enfermedad pulmonar, así mismo el estudio histopatológico y la aplicación del derivado proteico purificado (PPD) con sensibilidad y especificidad referido en la bibliografía del 100% y que en nuestro estudio se evidenció en un 69.5%. Otros estudios como la reacción en cadena de polimerasa y el cultivo de *Mycobacterias tuberculosis* con especificidad del 100%, desafortunadamente el primero no se realiza en el hospital, siendo una limitante para el diagnóstico etiológico certero, y el segundo estudio (cultivo en medio de Lowenstein-Jensen, ya que el medio de BACTEC tampoco está disponible en el hospital) así como los BAARs con técnica de Ziehl Nielsen tiene una eficacia del 0% en nuestro medio, esto quizá explicado por el tiempo de conservación de los medios de cultivo o la inexperiencia por parte del servicio de laboratorio para estas bacterias. Dado lo anterior es prácticamente imposible identificar el tipo de Micobacteria que está ocasionando la enfermedad, por lo que no se realizó estadística etiológica de la infección en los pacientes tratados y por la misma situación tampoco se realizaron pruebas de sensibilidad ni concentración inhibitoria mínima (MIC) para los medicamentos utilizados.

Como estaba referido en la norma oficial para el manejo de pacientes con diagnóstico de tuberculosis, se utilizó triple esquema en 10 pacientes (43.4%), sin embargo ante el cambio a esquema cuádruple de antitubercóticos según la Norma Oficial Mexicana para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud, en los pacientes subsiguientes se indicó lo referido en la norma; todos los pacientes tratados mostraron curación clínica de la enfermedad, independientemente del número de medicamentos ingeridos, haciendo énfasis en el seguimiento y supervisión adecuada del manejo, lo que traduce que la sensibilidad del paciente sobre su enfermedad es la responsabilidad sobre su tratamiento. Así como del equipo médico y paramédico es la base para el éxito terapéutico. Como manejo coadyuvante se utilizó el esteroide. Al respecto la bibliografía recomienda su uso para meningitis tuberculosa disminuyendo la vasculitis y la presión intracraneal, disminuye también el tamaño de los ganglios linfáticos y ayuda a la reabsorción de líquido en caso de derrame pleural o pericárdico, en los

pacientes estudiados se utilizó en los casos de meningitis fímica, con éxito notable en la fase intensiva del tratamiento.

El abandono social de los pacientes marginados orilla al abandono del tratamiento o simplemente a rehusarse a utilizarlo, sin embargo es alarmante que en el medio urbanizado la deserción del manejo antituberculoso sea producto de la influencia de otros médicos quienes le restan importancia a enfermedad propiciando su diseminación y resistencia bacteriana. En nuestro estudio se excluyeron 3 pacientes: 2 por abandono del tratamiento producto de la influencia de otro médico y 1 por defunción probable.

No se registraron secuelas ya que se realizó el diagnóstico temprano y se otorgó el tratamiento oportuno en todos los casos, especialmente en la infección de sistema nervioso central, tampoco se registraron defunciones en los pacientes que concluyeron su tratamiento satisfactoriamente.

En resumen, los hallazgos del presente estudio de carácter exploratorio coinciden con los notificados por otros autores tanto en el ámbito nacional como en el internacional, particularmente en el sentido en que corroboran la curación de la enfermedad con el tratamiento óptimo, la tendencia hacia el abandono del, mismo por la ignorancia y una fracción más que no se incluyen en ninguno de los dos puntos referidos y que simplemente no son diagnosticados.

V. CONCLUSIONES

V. CONCLUSIONES

Los factores que predisponen la pobreza en los países en vías de desarrollo (como el hambre, hacinamiento e inmunocompromiso por desnutrición) están directamente relacionados con enfermedades infectocontagiosas, entre las que se incluyen las originadas por *Mycobacterium tuberculosis*.

Los niños que tienen contacto con adultos tuberculosos, no sólo desarrollan primoinfección, sino que presentan mayor riesgo de reinfección y resistencia bacteriana.

La sensibilización y capacitación de los padres sobre la enfermedad que presentan ellos y/o sus hijos así como el involucro para el compromiso terapéutico, garantizan el correcto seguimiento y la curación de la enfermedad.

Es indispensable contar en todos los hospitales con los recursos mínimos para la identificación de *Mycobacterium tuberculosis*, así como personal capacitado de laboratorio y patología, lo que apoyará invaluablemente al médico sobre el diagnóstico etiológico certero y el tratamiento oportuno.

Se requiere capacitación también de todos los médicos institucionales y privados sobre este tipo de enfermedades, eficacia y efectos adversos de la terapéutica antituberculosa para evitar malentendidos y así derivar a pacientes con sospecha clínica de tuberculosis a un hospital especializado, apoyar sobre el seguimiento y tratamiento de la enfermedad y así garantizar el control de la misma.

VI. ANEXOS

VI. ANEXOS

CUADRO 1. CLASIFICACION GENERAL DE CASOS Y CONTROLES POR SEXO.

SEXO	CASOS %	CONTROLES %
FEMENINO	11(48)	21(46)
MASCULINO	12(52)	25(54)
TOTAL	23(100)	46(100)

FUENTE: Archivo y expedientes clínicos del Hospital del Niño DIF, Hidalgo.

CUADRO 2. CLASIFICACION POR GRUPO DE EDAD DE CASOS DE ENFERMEDAD TUBERCULOSA Y CONTROLES

GRUPO ETARIO	CASOS %	CONTROLES %
< 5 AÑOS	11(48)	22(48)
5 A 11 AÑOS	8(3.5)	19(41.3)
12 A 16 AÑOS	4(1.7)	5(17.4)
TOTAL	23(100)	46(100)

FUENTE: Archivo y expedientes clínicos del Hospital del Niño DIF, Hidalgo.

CUADRO 3. FACTORES DE RIESGO CONCOMITANTES EN CASOS DE ENFERMEDAD POR *Mycobacterium Tuberculosis* Y EXPOSICION A LA MISMA.

FACTORES DE RIESGO	CASOS % (n=23)	CONTROLES % (n=46)
COMBE	17(73.9)	8(17.3)
AUSENCIA DE VACUNACION POR BCG	4(17.3)	10(21.7)
HACINAMIENTO	13(56.5)	13(28.2)
INMUNOCOMPROMISO	9(39.1)	8(17.3)

FUENTE: Archivo y expedientes clínicos del Hospital del Niño DIF, Hidalgo.

CUADRO 4. CLASIFICACION DE SITIOS DE PRESENTACION DE LA ENFERMEDAD DE ACUERDO A HALLAZGOS CLINICOS ENCONTRADOS.

SITIOS DE LOCALIZACION	CONTROLES % (n=23)
PULMONAR	12(52.1)
GANGLIONAR	5(21.7)
MILIAR	3(13.0)
OSEA	1(4.3)
MENINGEA	2(8.6)

FUENTE: Archivo y expedientes clínicos del Hospital del Niño DIF, Hidalgo.

CUADRO 5. METODOS CLINOCOS Y PARACLINICOS UTILES EN EL DIAGNOSTICO DE ENFERMEDAD TUBERCULOSA

DIAGNOSTICO	CASOS % (n=23)
CLINICO	23(100)
RADIOLOGICO	12(52.1)
PPD	16(69.5)
BAAR	0(0)
HISTOPATOLOGIA	6(26.0)
PCR	1(4.3)
CULTIVO	1(4.3)

FUENTE: Archivo y expedientes clínicos del Hospital del Niño DIF, Hidalgo.

CUADRO 6. TIPOS DE TRATAMIENTO UTILIZADO PARA EL MANEJO DE TUBERCULOSIS EN PEDIATRIA.

TRATAMIENTO	N=23 (%)
TRIPLE ESQUEMA (ISONIACIDA RIFAMPICINA, PIRAZINAMIDA)	11(47.8)
CUADRUPLE ESQUEMA (ISONIACIDA RIFAMPICINA, PIRAZINAMIDA ESTREPTOMICINA O ETAMBUTOL)	10(43.4)
TRIPLE MAS ADYUVANTE (ISONIACIDA RIFAMPICINA, PIRAZINAMIDA MAS PREDNISONA)	1(4.3)
CUADRUPLE MAS ADYUDANTE (ISONIACIDA RIFAMPICINA, PIRAZINAMIDA ESTREPTOMICINA O ETAMBUTOL MAS PREDNISONA)	1(4.3)

FUENTE: Archivo y expedientes clínicos del Hospital del Niño DIF, Hidalgo.

VII. BIBLIOGRAFIA

1. Vesta Richardson, Santos Preciado, Sweet-Cordero, Nava Frías. Tuberculosis en pediatría: nuevos retos ante un viejo problema. *Temas de Pediatría. Asociación Mexicana de pediatría, A.C.*, 1997: 27-54.
2. Mandel, Doauglas y Bennett. *Enfermedades infecciosas, principios y práctica*, 4a ed. 1997, (2):2480-2514.
3. Feigin, Ralph. D. *Textbook of Pediatrics Infectious Disease*, 4a ed, 1998, (1):1196-1239.
4. Norma Oficial Mexicana para la prevención y control de la tuberculosis en la atención primaria a la salud. 1995.
5. Hussey G, Chilsholm T, Kibel M. Miliary tuberculosis in children: a review of 94 cases. *Pediatrics infectious Disease Journal*, 1991; 10:832.
6. Bloom BR. *Tuberculosis pathogenesis, protection and control*. Tuberculosis, Washington, DC: ASM Press, 1994.
7. Alpuche C, Santos JI. Tuberculosis e infecciones por micobacterias atípicas. Kumate J Gutiérrez G, Muñoz O. *Manual de infectología*. 148 ed. México: Méndez Cervantes, 1994:225.
8. Swanson DS, Starke JR. Drug-resistant tuberculosis in pediatrics. *Pediatrics Clinica North American*, 1995; 42:553-581.
9. Centers for Disease Control. Management of persons exposed to multidrug-resistant tuberculosis. *MMWR* 1992; 41 (RR-11): 59-71.
10. Schaaf HS, Vermeulen HAS, Gie RP, Beyers N, Donald PR. Evaluation of young children in household contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis cases. *Pediatrics Infectious Disease Journal*, 1999; 18:494-500.
11. Yagupsky PV, Kaminski DA, Palmer KM, et al. Cord formation in BACTEC 7H12 medium for rapid, presumptive identification of *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Journal Clinical Micro*, 1990; 28: 1451-3.
12. Camacho AF, Sáenz CA, Ramos J. Meningitis tuberculosa: experiencia clínica en 10 años. *Enfermedades infecciosas. Microbiología* 1992; 12 (4):192.
13. Steiner P, Rao M. Drug-resistant tuberculosis in children. *Semin Pediatrics Infectious Disease*. 1993; 4:275.
14. Hugh S, Mathewson MD. Treatment of pulmonary mycobacterial infections. *Respiratory Care*, 1990; 35 (5): 427.
15. Vallejo JG, Ong LT, Starke JR. Clinical features, diagnosis, and treatment of tuberculosis in infants. *Pediatrics*, 1994; 947.
16. H. Simón Schaaf, Robert P. Gie. Transmission of multidrug-resistant tuberculosis. *Pediatrics Infectious Disease Journal*, 2000; 19:695-699.
17. Kanathur N, et al. Nontubercular mycobacterial pulmonary infection in immunocompetent men. *South MedJ*, 2001; 7: 71 9-723.

18. Innocent T, Gangaizo, Victor M Moyo. Association of pulmonary tuberculosis with increased dietary iron. *The Journal of Infection Disease*, 2001; 184: 235-239.

19. Stansberry, S. D: Tuberculosis in infants and children. *Journal Thoracic Imagen*, 1990; 5: 17-27.

20. Nolan, R, Jr. Child tuberculosis in North Carolina: A study of the opportunities for intervention in the transmission of tuberculosis in children. *American Journal Public Health*, 1986; 76: 26-30.