

Caracterización de los pacientes menores de 15 años con tuberculosis en el Hospital Universitario San Vicente Fundación, 2011-2018

Johanna Andrea Jaramillo-Zapata^{1,*}, Olga Lucia Morales-Múnera^{2,3}, Laura Fernanda Niño-Serna^{2,4}

Resumen

La Tuberculosis (TB) es la enfermedad infecciosa que más daño ha causado a la especie humana a lo largo de toda la historia, tanto por el número de enfermos como de muertos. Se ha calculado que en los últimos 200 años ha sido la responsable de la muerte de más de 1.000 millones de personas (1). La TB sigue siendo una de las enfermedades infecciosas más importante en esta época, y es el fiel reflejo de las enormes diferencias económicas y sociales que siguen existiendo en la población mundial^{1,2}.

Objetivo: describir las características demográficas y clínicas de los pacientes menores de 15 años con TB en el período 2011 – 2018 en un Hospital de cuarto nivel de la ciudad de Medellín – Colombia.

Metodología: estudio observacional descriptivo de corte transversal. Incluyó pacientes menores de 15 años que asistieron al Hospital Universitario San Vicente Fundación (HUSVF) a quienes se les diagnosticó TB pulmonar y/o extrapulmonar, en el período comprendido entre enero de 2011 a diciembre de 2018.

Resultados: 184 historias de pacientes con TB cumplieron los criterios de inclusión. Setenta y un pacientes (38.6 %) correspondían a TB pulmonar, 59 (32 %) a otras TB intratorácicas y 54 (29.3 %) a TB extrapulmonar. Las formas de TB más frecuentes fueron: ganglionar, del sistema nervioso central (SNC) y diseminada. De los niños menores de 5 años, el 50 % presentaron algún grado de desnutrición. La confirmación microbiológica por cultivo o baciloscopia (BK) estuvo presente en 91 pacientes (49.4 %) y por Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en 72 (39.1 %).

Conclusiones: la TB infantil requiere un alto índice de sospecha. La suma de criterios es muy importante para su diagnóstico dada la fisiopatología de la enfermedad, sin embargo la búsqueda exhaustiva de la micobacteria es una estrategia útil para un tratamiento efectivo.

Palabras claves: tuberculosis, pulmonar, extrapulmonar, exposición, lactante, niño.

Characterization of patients with tuberculosis under 15 years of age at Hospital Universitario San Vicente Fundación, 2011- 2018

Abstract

Tuberculosis (TB) is the infectious disease that has caused the worst damage to the human species throughout history, both in terms of number of patients as well as deaths. It has been estimated that in the last 200 years, it has been responsible for the death of over 1 billion people (1). TB is currently one of the most important infectious diseases and it serves as a reflection of the huge economic and social differences that prevail in human population^{1,2}.

Objective: To describe the demographic and clinical characteristics of patients younger than 15 years of age with TB from 2011 to 2018 in a fourth level hospital in Medellín – Colombia.

Methodology: cross-sectional study of patients younger than 15 years of age who were evaluated and diagnosed with pulmonary and/or extra pulmonary TB at San Vicente de Paul University Hospital Foundation from January 2011 to December 2018.

Results: A hundred-eighty patients with TB were included in the study, 71 (38.6 %) with pulmonary TB and 54 (29.3 %) with extra pulmonary TB. The most frequent clinical forms were lymph node compromise, central nervous system (CNS) infection and disseminated form. Thirty children (50 %) younger than 5 years of age had some degree of malnutrition. Microbiological confirmation by smear microscopy or culture was confirmed in 91 cases (49.4 %) and by Polymerase Chain Reaction (PCR) in 72 cases (39.1 %).

Conclusions: Childhood TB requires a high index of suspicion; the sum of different criteria is essential for its diagnosis. However, an exhaustive search for the mycobacteria is a useful strategy to get an effective treatment.

Keywords: tuberculosis, pulmonary, extrapulmonary, exposure, infant, child.

1 Pediatra. Universidad de Antioquia. Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría y Puericultura. Grupo Pediatrias. <https://orcid.org/0000-0003-4727-671X>

2 Neumóloga Pediatra. Universidad de Antioquia. Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría y Puericultura. Grupo Pediatrias. Hospital San Vicente Fundación.

3 <http://orcid.org/0000-0003-3184-8963>

4 Pediatra, epidemióloga. Hospital Pablo Tobon Uribe. Universidad de Antioquia. Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría y Puericultura. Grupo de Pediatrias. <https://orcid.org/0000-0001-7650-6057>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: johajara11@gmail.com

Departamento de Pediatría Universidad de Antioquia, Hospital Infantil

Recibido: 24/10/2019; Aceptado: 27/04/2020

Cómo citar este artículo: J.A. Jaramillo-Zapata, *et al.* Caracterización de los pacientes menores de 15 años con tuberculosis en el Hospital Universitario San Vicente Fundación, 2011-2018. *Infectio* 2020; 24(4): 234-242

Introducción

La tuberculosis (TB) es una de las principales causas infecciosas de morbimortalidad en los seres humanos, siendo más frecuente en países en desarrollo¹, en donde la población infantil presenta más inmunosupresión secundaria a desnutrición y tienen condiciones de vida desfavorables como hacinamiento y desplazamiento, causando mayor exposición a la micobacteria^{1,2}. La TB infantil se define como la enfermedad causada por el *M. tuberculosis* que se presenta en menores de 15 años, según lo establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y representa entre el 10-11 % de todos los casos de TB en el mundo³.

En 2017 según reporte de la OMS, 10 millones de personas enfermaron de TB, 1 millón eran niños y 230.000 murieron debido a esta condición, incluyendo los asociados a Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). En Colombia para ese mismo año, el Sistema de Vigilancia en Salud Pública reportó 14.480 casos de todas las formas de TB, de éstas, 540 en menores de 15 años⁴. En una investigación realizada en el Hospital Universitario San Vicente Fundación (HUSVF) entre el 2007 y 2008, de 56 pacientes menores de 13 años con sospecha de TB, se estableció el diagnóstico en 29 pacientes, de los cuales 23 tenían formas pulmonares y 6 extrapulmonares; solo se logró la confirmación microbiológica en 1 paciente por medio de baciloscopia⁵.

En TB se identifican tres fases, las cuales dependen del tiempo de exposición a la micobacteria, la cantidad de bacilos en el organismo y su estado de inmunidad. La primera fase es la exposición, en la cual los bacilos son inhalados pero depurados por el organismo sin presentación antigénica, en este momento el paciente es asintomático, la placa de tórax es normal y la prueba cutánea de tuberculina o prueba de Mantoux es negativa; si hay progresión de la entidad, se da la presentación antigénica y el organismo reconoce la micobacteria (TB latente), el paciente será asintomático, con placa de tórax normal y tuberculina positiva. Si continúa la multiplicación de la micobacteria, principalmente en los ganglios linfáticos, se produce la enfermedad con síntomas dados por fenómenos obstructivos, por necrosis de la pared del ganglio hacia estructuras vecinas (pericardio, bronquios, vasculatura, entre otros) o por invasión vascular desde el pulmón o el ganglio (TB miliar y/o diseminada)⁶⁻¹¹.

El diagnóstico temprano de TB infantil permite un inicio rápido del tratamiento, evitando la progresión a enfermedad grave, morbilidades crónicas y muerte¹². Debido a que en los niños las manifestaciones clínicas se han reportado como inespecíficas, con población bacilar baja y estudios de laboratorio frecuentemente negativos, el diagnóstico de esta enfermedad se basa en la sospecha clínica y en la sumatoria de criterios, los cuales no incluyen el microbiológico o histopatológico dado que si estos son positivos se considera TB confirmada^{1,12-17}. En pediatría las formas de TB intratorácica, pulmonar o extrapulmonar, corresponden a 80 % de las TB y las formas de TB extratorácica son poco frecuentes pero usualmente más

graves, dado que incluyen las formas diseminadas (compromiso de más de dos órganos extratorácicos) y de SNC¹⁸⁻²¹. Para la confirmación de TB se requieren muestras de secreciones, líquidos corporales o biopsia de los tejidos en algunos casos^{6,7,21-24}. Dado el aumento de la resistencia a la isoniazida y la mayor frecuencia de contactos resistentes, se ha modificado el esquema de tratamiento a tetraconjugado (isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol) para pacientes de todos los grupos de edad y con micobacterias multisensibles^{21-23,25}.

Con este trabajo, se pretende conocer las características clínicas, criterios diagnósticos, tipos de TB, patrones de resistencia, tratamientos utilizados y mortalidad en niños menores de 15 años con diagnóstico de TB en el HUSVF – Medellín, en el período comprendido entre 2011 a 2018, mejorando así el conocimiento de esta entidad.

Materiales y métodos

Definiciones

Hacinamiento: relación entre el número de personas y el de recintos habitables que ocupan en una vivienda. Se considera que hay hacinamiento cuando tres o más personas comparten una habitación²⁶.

Contacto: convivencia constante, no casual, con una persona con baciloscopia positiva o con tosedores crónicos. Debe ser un contacto actual o en el pasado reciente^{5,25,27,28}.

Criterio clínico: presencia de signos y síntomas sugestivos de TB; los más frecuentes son: tos de más de 15 días de evolución, fiebre prolongada, pérdida o poca ganancia de peso en los últimos 3 meses y falla en el medro. Pueden estar presentes otras manifestaciones tales como signos respiratorios (crépitos, sibilancias y disminución del murmullo vesicular); adenomegalias cervicales o en otra localización, hepatoesplenomegalia, masas o alteraciones en columna, cefalea, vómito, déficit neurológico, entre otros^{2,5,6}.

Criterio radiológico: presencia en la radiografía de tórax de adenopatía hiliar, ensanchamiento mediastinal, derrame pleural, cavitaciones, consolidación y atelectasia. También pueden presentarse bronquiectasias, enfermedad pulmonar extensa y obstrucción bronquial^{2,5,6}. Hallazgos en imágenes en cualquier sitio ya sea tuberculomas, realce meníngeo con hidrocefalia, hidronefrosis, discitis, sacroileítis, también pueden ser identificados.

Criterio bacteriológico: demostración de bacilos ácido alcohol resistentes por medio de la baciloscopia con tinción de Ziehl-Neelsen, cultivo positivo o presencia de antígenos mediante pruebas serológicas^{2,5,6}.

Criterio histopatológico: inflamación granulomatosa crónica con células epitelioides, células gigantes multinucleadas de Langhans, linfocitos, necrosis de caseificación y la identificación de la micobacteria en el interior del granuloma^{2,5,6}.

Criterio tuberculínico (Prueba de Mantoux): induración de la piel después de 48 a 72 horas de aplicado el derivado proteico purificado (PPD) de la tuberculina. Se interpreta como positiva sí: el diámetro de induración es de 5 o más mm en inmunosuprimidos, contacto con pacientes con TB pulmonar o laríngea, niños con alta sospecha de TB, conversión de la tuberculina previamente negativa y evidencia radiológica de TB antigua curada, en pacientes que no fueron tratados con pautas de reconocida eficacia; 10 mm o más para el resto de la población, independientemente del estado de vacunación contra BCG; en áreas de baja prevalencia de la enfermedad con un diámetro de 15 o más mm^{5,27}.

Criterio terapéutico: evolución satisfactoria del paciente al que se le inicia tratamiento antituberculoso según lo recomendado por la OMS, sin reunir los criterios para el diagnóstico de TB^{5,28}.

Criterio molecular: es la amplificación de ácidos nucleicos mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)²⁹. Durante el periodo del estudio, se llevaron a cabo las siguientes 3 pruebas por PCR:

- **Xpert® MTB/RIF** es una PCR que detecta de forma simultánea *M. tuberculosis* y sensibilidad a rifampicina.
- **Genotype MDRplus (Hain-Lifescience-Nehren-Germany):** evalúa sensibilidad a medicamentos de primera línea, utiliza tiras reactivas que contienen regiones moleculares parciales de los genes *rpoB*, *katG* e *inhA* fijadas sobre ellas, detectando así mutaciones de resistencia a la rifampicina (*rpoB*) y las principales mutaciones presentes en la resistencia a isoniazida (*katG* e *inhA*).
- **Anyplex™II MTB/MDR/XDR:** consiste en una PCR múltiple en tiempo real, para la identificación del complejo *M. tuberculosis* y detección de las mutaciones más frecuentes en los genes que confieren resistencia a medicamentos de primera línea (rifampicina e isoniazida) como también a fluoroquinolonas, amikacina, kanamicina y capreomicina²⁹.

Todas las pruebas moleculares se realizaron a partir de muestras clínicas.

TB multirresistente (TB-MDR): definida como *M. tuberculosis* resistente a isoniazida y rifampicina²⁹.

TB extensamente resistente a las drogas (TB-XDR): definida como la resistencia a isoniazida y rifampicina y además a cualquier fluoroquinolona y a alguno de los tres aminoglucósidos inyectables de segunda línea²⁹.

Evaluación nutricional: se tomo como referencia la resolución 2465 de 2016 para la clasificación nutricional de los menores y mayores de 5 años³⁰.

Diseño del estudio, población y recolección de datos

Estudio observacional descriptivo de corte transversal, con recolección de la información de forma retrospectiva; fue

realizado en el HUSVF, hospital de cuarto nivel en la ciudad de Medellín (Colombia), centro de referencia para pacientes pediátricos de Antioquia, Chocó, Córdoba y otros municipios de Colombia. Se incluyeron historias clínicas de pacientes hospitalizados menores de 15 años entre 2011 y 2018, con los siguientes diagnósticos del CIE 10³¹ en la historia clínica: A15, A16, A17, A18 y A19 (hacen referencia a TB pulmonar y otras partes del sistema respiratorio, ganglionar, meníngea, ósea, órganos abdominales y miliar respectivamente). Se excluyeron los pacientes con datos incompletos y TB latente.

La información de cada paciente fue tomada de la historia clínica y del registro de imágenes. Se recolectaron datos demográficos y otros como: haciamiento, enfermedades concomitantes y valores antropométricos; datos para establecer criterios diagnósticos, como: epidemiológico, clínico, radiológico, inmunológico (tuberculina tipo Mantoux), microbiológico, molecular e histológico. El criterio de respuesta al tratamiento se consideró positivo si no se lograban reunir tres criterios para el diagnóstico sin identificar la micobacteria pero el paciente tenía una alta sospecha de TB, para considerarlo positivo debe tener seguimiento²¹; además, se recolectó información sobre esquema de tratamiento utilizado, resistencia y mortalidad.

Análisis de datos

Se recopiló la información en una base de datos de Microsoft® Excel® versión 2016 generada a partir de un formato de "Google forms" realizado por el personal del estudio. Para las variables cualitativas se calcularon frecuencias absolutas y proporciones. Para las variables cuantitativas se calcularon medidas de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar y rango intercuartílico) según la normalidad de la variable. Los datos se analizaron en el programa estadístico SPSS versión 20.

Este trabajo cumplió con las normas establecidas en la Declaración de Helsinki 2013 y las Normas Internacionales para la evaluación ética de estudios epidemiológicos (CIOMS)^{32,33}. Según las disposiciones establecidas en la resolución N° 8430 de 1993 del ministerio de salud, este estudio se clasifica dentro de la categoría de investigación sin riesgo y fue aprobado por el comité de ética de la Universidad de Antioquia y del HUSVF.

Resultados

En el periodo comprendido entre 2011 y 2018 se encontraron 594 historias clínicas marcadas con los códigos de CIE 10 correspondientes a TB, de los cuales se excluyeron 410 historias porque no cumplían con los criterios diagnósticos y se ingresaron en el estudio 184 pacientes. Las características sociodemográficas de esta población se muestran en la tabla 1. Las comorbilidades más frecuentes (16 pacientes) fueron las inmunodeficiencias secundarias no asociadas a virus de la inmunodeficiencia humana VIH, tales como cáncer hematológico, trasplante renal y enfermedad autoinmune, seguido de

Tabla 1. Características sociodemográficas de la población

Características sociodemográficas	
Sexo, n (%)	
Hombre	106 (57,6)
Mujer	78 (42,4)
Edad años (Mediana, RIC)	7 (3 - 12)
Rango de edades, n (%)	
0 - 2 años	27 (14,6)
>2 - 5 años	48 (26)
>5 - 10 años	48 (26)
>10 - 15 años	61 (33,1)
Residencia, n (%)	
Rural	57 (33)
Urbano	117 (67)
Procedencia, n (%)	
Medellín y área metropolitana	97 (52,7)
Choco	40 (21,7)
Otros municipios de Antioquia	37 (20)
Otros municipios de Colombia	10 (5,6)
Raza, n (%)	n=92
Indígena	27 (29,3)
Afrodescendiente	14 (15,2)
Otra	51 (55,5)
Hacinamiento, n (%)	
Si	12 (6,5)

RIC: rango intercuartílico.

VIH en 6 pacientes. En el 50 % de niños menores de 5 años se encontró algún grado de desnutrición y talla baja para la edad, y en los mayores de 5 años la delgadez y la talla baja se presentó en el 55,9 % de los pacientes (tabla 2).

Diagnóstico

El diagnóstico de TB se consideró desde el ingreso a la hospitalización en 56 (30,4 %) pacientes. El tiempo de evolución de los síntomas fue menor de 15 días en 25 (14 %). La TB intratorácica fue la forma de presentación más frecuente (tabla 3), inclusive en los menores de 2 años. El porcentaje de positividad de los criterios para el diagnóstico de TB se ilustra en el gráfico 1.

En 8 pacientes (4,3 %) no se describió en la historia clínica el criterio clínico como positivo, dado que tenían síntomas de menos de 15 días de evolución (fiebre, hiporexia, dolor abdominal, cefalea y malestar general), que fueron atribuidos a su enfermedad de base (leucemia mieloide aguda, artritis reumatoidea juvenil, VIH, enfermedad granulomatosa en estudio, trasplante renal y parálisis cerebral); de éstos, 6 pacientes tenían confirmación microbiológica (PCR positiva en 2 pacientes, cultivo en 3 pacientes y 1 paciente con BK positivo, los cuales no eran excluyentes) y en los otros 2 pacientes, el diagnóstico se realizó por sumatoria de criterios. Los síntomas y signos más frecuentes se describen en la tabla 4.

El criterio epidemiológico estuvo presente en la mitad de los pacientes (gráfico 1). Los familiares o personas extradomiciliarias fueron los contactos confirmados más frecuentes en 49

(53 %) de los niños con criterio epidemiológico positivo; de los contactos intradomiciliarios, la madre y los abuelos fueron los más frecuentes con 14 (15 %) y 17 (18,5 %) pacientes, respectivamente, seguidos por el padre en 9 pacientes (9,6 %). En los 6 restantes no se documentó el tipo de contacto.

El criterio radiológico estuvo presente en la gran mayoría de los pacientes (tabla 5). La radiografía de tórax fue normal en 28 pacientes (15,2 %), de los cuales 5 presentaron compromiso de SNC (realce meníngeo y/o hidrocefalia), 4 compromiso ganglionar en cuello y dos compromiso óseo.

El criterio tuberculínico fue negativo en 44 pacientes (23,9 %) (tabla 5); de estos 9 pacientes presentaban desnutrición, 8 delgadez, 4 inmunodeficiencias primarias, 2 síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y 2, otras inmunodeficiencias; 10 tenían formas diseminadas de TB (dos miliar y 8 diseminadas) y 5 pacientes compromiso de SNC.

En el criterio bacteriológico, la baciloscopia fue positiva en 20 % de los casos (37 pacientes) y el cultivo en 45,7 % (84 pacientes) (tabla 5), tomando entre 2 a 9 muestras dependiendo de la extensión de la enfermedad. Los especímenes positivos con mayor frecuencia fueron: jugo gástrico, esputo y esputo inducido. Por el lavado broncoalveolar (LBA) se logró un aislamiento microbiológico en 7 pacientes (18,9 %).

La Reacción en Cadena de la Polimerasa PCR para *M. tuberculosis* (criterio molecular) fue positiva en cerca del 40 % de los

Tabla 2. Estado nutricional de la población estudio

Estado nutricional	n (%)
Menores de 5 años (n=60)	
Normal	30 (50)
Desnutrición aguda moderada	17 (28)
Desnutrición aguda grave	13 (22)
Talla baja para la edad	32 (53,3)
Mayores de 5 años (n=78)	
Normal	54 (69)
Delgadez	21 (26,9)
Sobrepeso	3 (3,8)
Talla baja	23 (29)

Tabla 3. Forma de presentación de la TB.

Tuberculosis Intratorácica (n=130)	n (%)
Pulmonar	71 (38,5)
Ganglionar	21 (11,4)
Pleural	21 (11,4)
Pulmonar- ganglionar	12 (6,5)
Pericárdica	5 (2,7)
Tuberculosis Extratorácicas (n=54)	n (%)
Diseminada	22 (11,9)
Sistema nervioso central	11 (5,9)
Ósea	8 (4,34)
Miliar	6 (3,2)
Cutánea	4 (2,1)
Ocular	2 (1,08)
Peritoneal	1 (0,54)

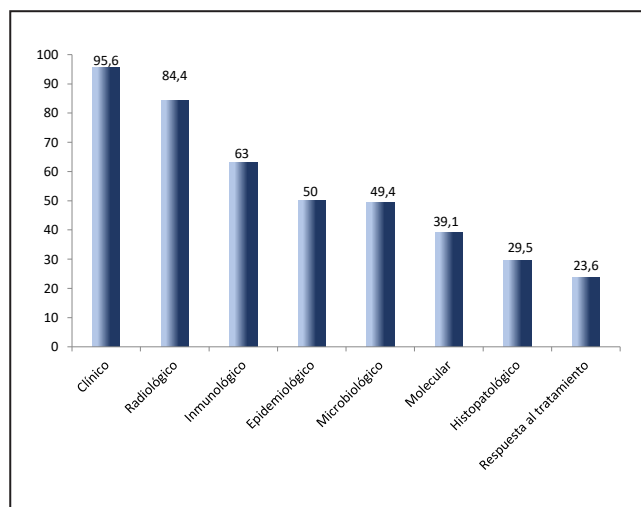


Gráfico 1. Porcentaje de criterios positivos para establecer el diagnóstico de TB.

pacientes (tabla 5); Los especímenes con mayor positividad fueron esputo 19 (23,7 %) y LBA 13 (16,2 %). Se tomaron desde 1 a 5 muestras para este análisis.

En total se realizaron 152 PCR a partir de muestras clínicas, de estas 72 (47,3 %) fueron positivas, 16 con Genotype MDR-plus, 39 con Xpert® MTB/RIF y 13 con Anyplex. En 4 pacientes no fue posible aclarar cuál fue la PCR que se usó. Las PCR usadas con las resistencias detectadas se muestran en la tabla 6.

El criterio histopatológico fue positivo en el 30 % de los pacientes (tabla 5); las muestras más frecuentes fueron ganglio en 26 (40 %) casos, pleura en 13 (20 %), hueso en 7 (10,7 %) y pulmón en 6 (9,2 %). Las menos frecuentes fueron pericardio, piel, peritoneo, esclera, hígado e intestino.

En los pacientes con formas intratorácicas (n=130 pacientes), la baciloscopia positiva se encontró en 20 casos (15 %), siendo la forma más frecuente la pulmonar. Las extratorácicas (n=54) con baciloscopia positiva corresponden a 17 pacientes (31 %), la forma diseminada fue la más prevalente. Treinta pacientes presentaron baciloscopia y cultivo positivos, 14 pacientes con formas intratorácicas (12 TB pulmonar) y 16 pacientes con forma extratorácicas, siendo las más frecuente la diseminada (10 pacientes), seguida de la TB miliar (2 pacientes).

De los que tenían formas extratorácicas, 41 niños estaban vacunados con BCG (75,9 %). La vacunación con BCG se realizó en la mayoría de los pacientes (86,4 %), de éstos, 44 pacientes (27 %) presentaron formas extratorácicas; no fueron vacunados 6 (3,3 %) de los cuales 3 tuvieron formas extratorácicas (2 diseminada y 1 en SNC).

Tratamiento

Los esquemas de tratamiento suministrados y los tipos de resistencia se ilustran en la tabla 6. De los pacientes con TB

monorresistente, 4 lo eran a rifampicina (tres se realizaron a través de Xpert y uno con Genotype) y dos a isoniazida (uno por Anyplex y otro por cultivo). El diagnóstico de multirresistencia se realizó en todos los casos por biología molecular, dos se realizaron a través de Genotype y uno por Anyplex.

Los esteroides fueron administrados a 26 (14,1 %) pacientes (11 por compromiso de SNC, 5 niños por TB pericárdica, 9 por TB diseminada con compromiso en SNC y 1 en pericardio).

La muerte por TB se presentó en 4 (2,1 %) niños; las causas del deceso fueron falla respiratoria en 2 y 2 por compromiso neurológico. Ninguno de estos pacientes presentaba inmunodeficiencia conocida y las formas de TB que tenían eran: uno con TB meníngea, uno con TB ganglionar con compromiso obstructivo de la vía aérea, uno con TB miliar y otro con TB diseminada.

Discusión

A pesar de que la TB es una enfermedad infectocontagiosa prevalente por condiciones como hacinamiento, desplazamiento y bajo ingreso económico^{1,2,3,4,25,26} y es catastrófica por las secuelas y complicaciones serias asociadas, hay pocas publicaciones en Colombia sobre este tema en la población infantil^{5,34,35}, siendo de crucial importancia para el reconocimiento y tratamiento adecuado de la entidad.

Tabla 4. Manifestaciones clínicas de los pacientes estudiados

Síntomas y signos de TB	n (%)
Síntomas*	
Tos	123 (66,8)
Pérdida o pobre ganancia de peso	100 (54,3)
Hiporexia	95 (51,6)
Sudoración nocturna	55 (29,8)
Vómito	23 (12,5)
Astenia, adinamia	24 (13)
Dolor torácico	18 (9,78)
Otros (cefalea, dolor abdominal, diarrea)	37 (20,1)
Signos*	
Fiebre	152 (82,6)
Síndrome de dificultad respiratoria	77 (41,8)
Linfadenopatías	45 (24,4)
Hepato/esplenomegalia	38 (20,6)
Déficit neurológico	11 (5,97)
Cianosis	6 (3,2)
Otros (ascitis, masa cervical)	24 (13)
Auscultación pulmonar	
Normal	81 (44)
Anormal	103 (56)
Hallazgos a la auscultación pulmonar*	
Disminución del murmullo vesicular	72 (70)
Crépitos	40 (38,8)
Roncus	25 (24)
Sibilancias	16 (15,5)
Soplo tubárico	6 (5,8)

* Un paciente puede tener varios síntomas o hallazgos

Tabla 5. Criterios para el diagnóstico de TB.

Criterio	Positivo n (%)	Negativo n (%)	No reportado en la historia clínica n (%)
Epidemiológico	92 (50)		
Contacto TB confirmado	87 (47,2)	66 (35,9)	26 (14,1)
Tosedor crónico sin confirmación	5 (2,7)		
Radiológico	156 (84,4)		
Adenopatías mediastinales	40 (25,6%)		
Derrame pleural	45 (28,8%)		
Infiltrado miliar	15 (9,6%)		
Consolidación	16 (10,2%)	28 (15,2)	
Atelectasia	10 (6,4%)		
Nódulo pulmonar	8 (5%)		
Caverna o cavitación	5 (3,2%)		
Complejo de Ghon	1 (0,6%)		
Inmunológico tuberculina	116 (63)	44 (23,9)	24 (13)
Microbiológico*	91 (49,4)		
<i>Baciloscopia positiva*</i>	37 (20,1)		
Una positiva	21 (56,7)		
Dos positivas	9 (24,3)		
Tres positivas	5 (13,5)		
Cultivo positivo*	84 (45,7)	85 (46,2)	8 (4,34)
Uno positivo	42 (50)		
Dos positivos	28 (33,3)		
Tres positivo	7 (8,3)		
Cuatro positivo	7 (8,3%)		
Molecular (PCR positiva)	72 (39,1)		
Una positiva	53 (73,6)	80 (43,5)	32 (17,4)
Dos positivas	16 (22,2)		
Tres positivas	3 (4,1)		
Histopatológico	54 (29,5)	30 (16,3)	100 (54,3)
Respuesta al tratamiento	7(3,8)		

*Estos resultados no son excluyentes (un paciente puede tener más de un resultado positivo)

Para el diagnóstico de TB infantil es indispensable un alto índice de sospecha^{5,6} y la búsqueda exhaustiva de *M. tuberculosis*; estos dos elementos se evidenciaron en nuestra investigación, permitiendo la identificación de 184 niños con esta entidad, en un período de 7 años en un solo centro hospitalario de alta complejidad. Preocupa el pobre reconocimiento de la entidad en hospitales de primer y segundo nivel, ya que el 30 % de los pacientes tenían TB pulmonar y un porcentaje significativo tenían complicaciones de la enfermedad.

En nuestro estudio se presentó un alto porcentaje de detección de la micobacteria a pesar de que la confirmación microbiológica está limitada por la naturaleza paucibacilar de los niños y la dificultad para la toma de los especímenes de buena calidad²⁸. En el 2009 según estudio de Hatherill y colaboradores, un óptimo rendimiento para la confirmación microbiológica de *M. tuberculosis* en niños se obtuvo combinando los especímenes de esputo inducido y aspirado gástrico³⁶ eso mismo se ha demostrado en estudios posteriores³⁷. Teniendo en cuenta la evidencia citada, desde el 2012 en nuestro centro se realiza la combinación de esputo inducido y lavado y aspirado de jugo gástrico de forma rutinaria. Lo anterior, tiene relevancia ya que establece un diagnóstico de certeza, evalúa resistencia bacteriana y permite la realiza-

ción de seguimiento. El mayor porcentaje de detección del *M. tuberculosis* en este estudio está en contraposición a lo encontrado en un estudio realizado previamente en la misma institución (2007-2008) donde solo se identificó una baciloscopia positiva. En ese momento solo se realizaban muestras en jugo gástrico o esputo espontáneo y no se disponía de pruebas moleculares⁵.

En todos los grupos de edad se reportaron casos de TB, incluyendo los escolares, en quienes la literatura mundial reporta con una menor frecuencia^{1,7,21,22}, lo que podría estar en relación con una alta prevalencia de TB en algunas áreas de nuestra comunidad. Las formas diseminadas se identificaron con mayor frecuencia en menores de 2 años posiblemente por su inmadurez inmunológica^{21,24,25}.

En las publicaciones de TB pediátrica se ha considerado que los síntomas clínicos de la TB en este grupo de edad son variados e inespecíficos^{6,9} pero en nuestro estudio los síntomas y signos más frecuentes fueron iguales a los que se presentan en adulto (tos, fiebre, pérdida de peso/falla de medro, hiporexia y sudoración nocturna), hallazgos similares a los reportados en un estudio previo realizado en el HUSVF y en Bogotá^{5,34}, donde la tos y la fiebre fueron los signos y síntomas más relevantes.

Tabla 6. Tratamiento antituberculoso en la población estudiada y resistencia detectada.

Esquema de tratamiento	n (%)
Triconjugado	2 (1,1)
Tetraconjugado con etambutol	170 (92,4)
Tetraconjugado con estreptomina	3 (1,6)
Otros	9 (4,9)
Resistencia antituberculosos (n=92*)	
No	83 (90,2)
Sí	9 (9,78)
Tipo de resistencia (n=9)	
Monorresistencia	6 (66,6)
• Genotype MDRplus	1 Rifampicina
• Xpert® MTB/RIF	3 Rifampicina
• Anyplex	1 Isoniazida
• Cultivo	1 Isoniazida
Multirresistencia (MDR-TB)	3 (33,3)
• Genotype MDRplus	2
• Anyplex	1

*Número de pacientes con cultivo y/o PCR positivos.

Se han creado varios sistemas de puntuación de síntomas en niños y adolescentes con sospecha de TB los cuales no están validados en nuestro medio^{36,38}. La evaluación en forma sindrómica del paciente con sospecha de TB permite un mayor reconocimiento de los pacientes con esta entidad^{38,39}. Se debe resaltar que el 14 % de los pacientes presentaron síntomas de menos de 15 días de evolución, de los cuales un poco más de la mitad tenían compromiso inmunológico; esto se ha reportado en la literatura en áreas de alta prevalencia para TB, en pacientes con compromiso inmunológico y con diabetes mellitus insulino dependiente^{6-9,18-21}.

La identificación de un niño con TB es una alarma para el reconocimiento de un adulto con la entidad en el área donde vive. El contacto puede no ser identificado por parte de la familia o no ser indagado por el personal asistencial, lo que lleva a demoras en el diagnóstico con aumento en la transmisión por parte del adulto enfermo. Se ha reportado que la mayoría de los contactos son familiares del paciente, habitantes o no de la misma vivienda^{5,8}, lo que se confirmó en este estudio. Los contactos intradomiciliarios que han sido descritos como más significativos son los cuidadores principales^{21,40}, igual a los reportados por nuestro estudio (madre, padre y abuelos).

La ausencia de hallazgos en la placa de tórax no descarta la presencia de TB en pediatría^{5,21,40}; el 10 % de los pacientes con TB en SNC y el 40 % de los pacientes con TB ganglionar en cuello pueden tener ausencia de hallazgos en esta ayuda diagnóstica^{10,19,21}. Lo anterior se evidenció en nuestro estudio donde 11 pacientes con compromiso extratorácico (SNC y ganglionar en cuello) tenían placa de tórax normal. Las cavernas son formas frecuentes de la TB del adulto, lo cual se observó en algunos adolescentes del estudio. La elección del estudio radiológico para cada paciente debe ser el que más información aporte con los costos más bajos y la menor irradiación posible.

La tuberculina hace parte indispensable de las ayudas diagnósticas para la TB pediátrica^{1,2,7,8,21} pero se debe tener en cuenta que su positividad está en relación con la adecuada integridad del sistema inmune; es así como en nuestro estudio se encontró que 44 pacientes tenían esta prueba negativa, siendo la mayoría de ellos desnutridos y 10 tenían formas diseminadas.

La TB intratorácica representa la mayor proporción de formas de TB (80 %) en la población pediátrica a nivel mundial^{3,6} y esto ha sido ratificado por nuestro estudio y por otros estudios como el de Barrios Corrales y cols. en Bolivia⁴¹ donde las formas de TB extrapulmonares en menores de 15 años representaron el 26 %; en Pakistán, Laghari y cols.⁴² estableció que la TB extrapulmonar alcanzó el 22 %; el estudio de Mendez Fleitas y cols. en Cuba⁴³ reportó una incidencia de 89,8 % de TB pulmonar y en un estudio realizado por Lin J y cols. en Taiwan⁴⁴ el 86,7 % de los casos correspondía a TB intrapulmonares. Estos hallazgos están relacionados con la fisiopatología de la entidad en la que la micobacteria inicia su proliferación en ganglios principalmente mediastinales o en pulmón⁶. De las formas intratorácicas, la pulmonar es la más frecuente siendo importante resaltar que la neumonía adquirida en la comunidad definida como síntomas de menos de 15 días de evolución puede ser una forma de presentación de la TB en niños⁴⁵⁻⁴⁷.

Se ha establecido que el esputo espontáneo, esputo inducido y aspirado gástrico tienen más rendimiento que el LBA para la identificación de la micobacteria^{48,49}. Nuevas tecnologías como la PCR han sido de crucial importancia para la identificación del germen, tal como se observó en nuestro estudio. A pesar de lo anterior, la identificación de la micobacteria continúa siendo difícil, lo que lleva a que en la mayoría de los niños el diagnóstico de TB se realice por sumatoria de criterios^{6,9}.

El Xpert fue la PCR que más resultados positivos arrojó, probablemente porque por protocolo hasta finales de 2015, en el laboratorio del HUSVF se procesaban por Xpert los especímenes Bk negativo por tener un límite de detección más bajo de la micobacteria. El Genotype se utilizaba en especímenes con tinción positiva para bacilos alcohol resistentes y por Anyplex se realizaba cuando se sospechaba multiresistencia o cuando no se tenía reactivo de Xpert; luego de 2015 los especímenes se procesaban según la disponibilidad de reactivo, lo cual podría disminuir la detección de *M. tuberculosis* en pacientes paucibacilares.

El régimen de tratamiento más utilizado en la población de estudio fue el tetraconjugado que incluye etambutol. En el estudio realizado anteriormente en el HUSVF⁵, la mayoría de los pacientes fueron tratados con Triconjugado, esquema nacional en ese momento; estos cambios se han dado por el aumento en la incidencia de la resistencia a la isoniazida en Colombia^{50,51}. Es muy relevante la identificación microbiológica dado que la resistencia bacteriana va en aumento y esto modifica en forma importante el esquema de tratamiento

utilizado^{1,8,21,32,33,50-52}. Los esteroides hacen parte del esquema terapéutico en los pacientes con TB meníngea, pericárdica y ganglionar con compromiso obstructivo de la vía aérea con riesgo de falla ventilatoria^{10,21,49,52}.

La mortalidad fue similar a la reportada en otros estudios. En el estudio de Laghari en Pakistán⁴² fue de 1.2 % y en el estudio de Dhaked en Dheli⁵³ fue de 3.3 %. Se ha establecido que el inicio oportuno del tratamiento es el principal factor predictivo que determina la mortalidad y las complicaciones de la enfermedad. Debido al sistema inmune inmaduro, los niños menores de 2 años tienen un mayor riesgo de muerte por enfermedades infecciosas, incluida la TB². En nuestro estudio, 2 de los pacientes que murieron tenían menos de 2 años.

La principal limitación del estudio es la recolección de datos de forma retrospectiva, dificultando el control de los sesgos de información. El estudio fue realizado en un hospital de referencia, lo que limita la generalización de los resultados pero puede proveer un panorama de la TB infantil en nuestro medio.

Concluimos que la TB infantil requiere un alto índice de sospecha y la suma de criterios es indispensable para su diagnóstico. A pesar de las dificultades para el aislamiento de la *M. tuberculosis* se debe buscar exhaustivamente dado que esto proporciona información valiosa para un tratamiento efectivo.

Resaltamos que la TB sigue siendo una enfermedad prevalente en nuestro medio que debe ser detectada en los primeros niveles de atención, teniendo en cuenta que se debe sospechar aún con síntomas de menos de 15 días de evolución para evitar complicaciones graves y mortalidad.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este artículo no se hicieron experimentos con humanos o animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflictos de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiación. La fuente principal de recursos fue la Universidad de Antioquia.

Agradecimiento. Agradecemos al Dr. Carlos Garcés por su colaboración en la revisión del manuscrito y a Adrian Peñata, Bacteriólogo del HUSVF, por su colaboración en la revisión de los resultados de las pruebas moleculares.

Bibliografía

- Farga V, Caminero JA. Tuberculosis, Tercera edición. Santiago de Chile: Editorial mediterráneo; 2011.
- Fitzgerald D, Sterling T, Haas D. *M. tuberculosis*. En: Bennett, John E, Dolin Raphael, Martin J. Editores. Principles and practice of infectious diseases. Octava edición. Philadelphia: Elsevier; 2016. 251: 2942-2978.
- Organización Mundial de la Salud. [Internet]. Hoja de ruta para abordar la TB infantil [última actualización octubre 2016; consulta diciembre 2018]. Disponible en: <https://www.who.int/tb/publications/tb-childhoodroadmap/es/>
- Instituto Nacional de Salud. [Internet]. Informe de evento de tuberculosis, Colombia, 201. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscadoreventos/Informesdeevento/Tuberculosis%202017.pdf>
- Arteaga A, Vélez E, Salazar O, Morales O, Cornejo J, Valencia D. Características clínicas y sociodemográficas de niños menores de 13 años con diagnóstico confirmado de tuberculosis pulmonar o sin él, en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia, 2007-2008. IATREIA 2010;23(3):227-237.
- Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in Children. N Engl J Med. 2012;367(4):348-61.
- Starke J. Tuberculosis in children. Sem Resp Crit Care Med. 2004; 25: 354-357.
- Velazco M. Tuberculosis en la infancia: Diagnóstico. BSCP Can Ped. 2001; 25:217-230.
- Roya-Pabon C, Perez-Velez C. Tuberculosis exposure, infection and disease in children: a systematic diagnostic approach. Pneumonia. 2016;8(23): 1-18.
- Velásquez J. Tuberculosis extrapulmonar en niños. Neumología Pediátrica 2015; 10 (4): 160 – 168.
- Balcells M, Pérez C, Chanqueo L, Lasso M, Villanueva M, Espinoza M, et al. A comparative study of two different methods for the detection of latent tuberculosis in HIV-positive individuals in Chile. Int J Infect Dis. 2008;12: 645—652
- Sismanidis Ch, Glaziou P, Grzemska M, Floyd K, Raviglione M. Handbook of child and adolescent tuberculosis. Primera edición. Estados Unidos de America: Oxford University; 2016
- Lombardo E, González A, Álvarez N, Hernández H. Vigilancia epidemiológica de la tuberculosis. Acta Pediatr Méx. 2003; 24: 206-210.
- Salazar C, Uribe M, Zuluaga W, Ríos J, Montes F. Factores de riesgo para el abandono del tratamiento contra la tuberculosis en la ciudad de Medellín. CES Medicina. 2004; 18: 25-33.
- Rosa M. Día Mundial de la Tuberculosis. Boletín Información para la acción. Medellín: Dirección Seccional de Salud de Antioquia; 2006; marzo 1 a 10.
- Oliva C, Velazco V, Callejón A. Tuberculosis infantil: formas de presentación inusual. An Esp Pediatr. 2000; 52: 53-54.
- Chiang SS, Swanson DS, Starke JR. New Diagnostics for Childhood Tuberculosis. Infect Dis Clin North Am. 2015;29(3): 477-502.
- Kumar P, Kumar A, Lodha R, Kabra S. Childhood Tuberculosis in general practice. Indian J Pediatr. 2015;82(4):368-74.
- Pai M, Beh MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. Nat Rev Dis Primers. 2016;(2): 1-23.
- Migliori GB, Huggett J. Tuberculosis: a comprehensive clinical reference. Saunders Elsevier 2009.
- Starke JR, Donald PR. Handbook of child and adolescent tuberculosis. Oxford University Press. 2016.
- Hatzenbuehler L, Starke J. Tuberculosis (*M. tuberculosis*). Nelson Textbook of Pediatrics. Veinteava edición. Philadelphia: Elsevier; 2016. 215: 1512-1528.
- Sepulveda-Otalvaro C, Morales-Munera O, Palacio-Petri S. Tuberculosis multisistémica: una forma inusual de presentación. IATREIA 2015;28(4): 449-455.
- Fanlo P, Tiberio G. Tuberculosis extrapulmonar. An Sist Sanit Navar. 2007; 30 (Supl. 2): 143-162.
- Guidance for national tuberculosis programs on the management of tuberculosis in children, second edition. World Health Organization, 2010.
- DANE Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Necesidades básicas insatisfechas -NBI-. [Internet]. DANE. 2006; Disponible en: <http://geoportal.dane.gov.co/servicios/servicios-web-geograficos/sociedad/necesidades-basicas-insatisfechas>.
- Sant'Anna CC. El diagnóstico de tuberculosis en la infancia: actualización. Rev Peruana Pediatr. 2007; 60: 105-109
- WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Second Edition. <https://www.who.int/tb/publications/tb-childhoodroadmap/es/>

- who.int/tb/publications/childtb_guidelines/en/. 2014.
29. Peñata-Bedoya, et al. Evaluación de una prueba de biología molecular para la identificación de *M. tuberculosis* y sensibilidad a medicamentos de primera y segunda línea en un hospital de alta complejidad. *Infectio*. 2017; 21(4): 202-206.
 30. Ministerio de salud y protección social. Resolución 2465 de 14 junio de 2016. "Por la cual se adoptan los indicadores antropométricos, patrones de referencia y puntos de corte para la clasificación antropométrica del estado nutricional de niñas, niños y adolescentes menores de 18 años de edad, adultos de 18 a 64 años de edad y gestantes adultas y se dictan otras disposiciones." https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolucion%202465%20de%202016.pdf
 31. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. CIE 10. <http://ais.paho.org/classifications/Chapters/pdf/Volume1.pdf>
 32. CIOMS & WHO. International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans, Fourth Edition. 2016. Geneva. Consultado, diciembre 2017 from <http://cioms.ch/ethical-guidelines-2016/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>
 33. Declaración de Helsinki de la asociación médica mundial Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013)
 34. Yunda LF, Sepúlveda EV, Herrera KC, Moreno C. Pulmonary Tuberculosis in a Pediatric Reference Hospital in Bogotá, Colombia. *Int J Mycobacteriol*. 2017;6:258-63
 35. Arenas-Suárez NE, García-Gutiérrez AM, Coronado-Ríos SM, Beltrán-Bocanegra CA, Acosta-Botero SM, Gómez-Marín J, et al. Prevalencia de tuberculosis infantil en Armenia, Colombia. *Rev Salud Pública*. 2010;12 (6): 1000-1009.
 36. Hatherill M, Hawkrigde T, Zar HJ, Whitelaw A, Tameris M, Workman L, et al. Induced sputum or gastric lavage for community-based diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis? *Arch Dis Child*. 2009;94(3):195-201.
 37. Ruiz Jiménez M, Guillén Martín S, Prieto Tato LM, Cacho Calvo JB, Álvarez García A, et al. Induced sputum versus gastric lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. *BMC Infect Dis*. 2013;13:222.
 38. Marais BJ, Gie RP, Hesselning AC, Schaaf HS, Lombard C, Enarson D, et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. *Pediatrics*. 2006; 118; 1350-1359.
 39. Graham SM. The Use of Diagnostic Systems for Tuberculosis in Children. *Indian J Pediatr*. 2011; 78(3):334-339
 40. Naranje P, Bhallas AS, Sherwani P. Chest Tuberculosis in Children. *Indian J Pediatr*. 2019;86(5):448-458.
 41. Barrios ME, Ramírez SG, Ramírez KR, Barrionuevo MT. Características de la tuberculosis en niños menores de 15 años durante las gestiones 2009-2010 en el Hospital del niño/a " Manuel Ascencio Villarreal". *Rev Cient Cienc Med*. 2012; 15 (1): 22-25
 42. Laghari M, Sulaiman SAS, Khan AH, Memon N. A prospective study of socio-demographic, clinical characteristics and treatment outcomes of children with tuberculosis in Sindh, Pakistan. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):82.
 43. Méndez FL, Carmona DY, Escalona RC, Moreno PL, Ortega PJA. Comportamiento epidemiológico de la tuberculosis. *Rev Méd Electrón*. 2018; 40 (2): 335-345.
 44. Lin JN, Lai CH, Chen YH, Lee SS, Tsai SS, Huang CK, et al. Risk factors for extra-pulmonary tuberculosis compared to pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(5):620-5.
 45. Consensus Statement. Formulation of Guidelines for Diagnosis and Treatment of Pediatric TB cases under RNTCP. *Indian J Tuberc*. 2004; 51: 102-105.
 46. Kunimoto D, Long R. Tuberculosis: still overlooked as a cause of community-acquired pneumonia--how not to miss it. *Respir Care Clin N Am*. 2005;11(1):25-34.
 47. Schlossberg D. Acute tuberculosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2010;24(1):139-46.
 48. Mandal N, Anand PK, Gautam S, Das S, Hussain T. Diagnosis and treatment of paediatric tuberculosis: An insight review. *Crit Rev Microbiol*. 2017;43(4):466-480.
 49. Furin J. Advances in the diagnosis, treatment, and prevention of tuberculosis in children. *Expert Rev Respir Med*. 2019;13:301-311.
 50. Secretaria seccional de salud y protección social de Antioquia. Situación de la tuberculosis en el departamento de Antioquia 2015-2016. Boletín mayo 2017
 51. Informe de actividades realizadas por la Red Nacional de Laboratorios para la vigilancia de la resistencia de *M. tuberculosis* a los fármacos Antituberculosos, Colombia 2013 Grupo de Micobacterias Subdirección Laboratorio Nacional de Referencia Dirección de Redes en Salud Pública
 52. Tomas TA. Tuberculosis in children. *Thorac Surg Clin*. 2019;29(1): 109-121.
 53. Dhaked S, Sharma N, Chopra KK, Khanna A, Kumar R. Socio-demographic profile and treatment outcomes in pediatric TB patients attending DOTS centers in urban areas of Delhi. *Indian J Tuberc*. 2019;66(1):123-128.