

**Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey**

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud



**“Tuberculosis Pediátrica en Niños Mexicanos:  
Estudio Retrospectivo de 100 pacientes”**

Presentada por:

**Dr. Enrique Gerardo Villarreal Noyola**

Para obtener el grado de:

**Especialidad en Pediatría**

Programa Multicéntrico de Especialidades Médicas

**Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud - Secretaría de Salud del Estado  
de Nuevo León**

**Monterrey, Nuevo León, México - Febrero 2022**

## **Dedicatoria**

Quiero dedicar este trabajo a todos los seres queridos y maestros que me apoyaron durante mi preparación como especialista. Este logro es por y para ustedes.

## Lista de Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas o términos fueron utilizados en el documento:

<b><u>Abreviatura</u></b>	<b><u>Significado</u></b>
<b>AAP</b>	<i>Academia Americana de Pediatría (por sus siglas en inglés)</i>
<b>ATS</b>	<i>Sociedad Americana Torácica (por sus siglas en inglés)</i>
<b>BCG</b>	<i>Bacille Calmette-Guérin</i>
<b>BAAR</b>	<i>Bacilos acido-alcohol resistente</i>
<b>CDC</b>	<i>Centros de Control de Enfermedades (por sus siglas en inglés)</i>
<b>COMBE</b>	<i>Exposición al bacilo en la comunidad (por sus siglas en inglés)</i>
<b>DOT</b>	<i>Tratamiento directamente observado (por sus siglas en inglés)</i>
<b>ETM</b>	<i>Etambutol</i>
<b>EUA</b>	<i>Estado Unidos de América (por sus siglas en inglés)</i>
<b>GPC</b>	<i>Guía de Práctica Clínica</i>
<b>HRMI</b>	<i>Hospital Regional Materno Infantil</i>
<b>IDSA</b>	<i>Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (por siglas en inglés)</i>
<b>IGRA</b>	<i>Ensayo de liberación de interferón gamma (por sus siglas en inglés)</i>
<b>INH</b>	<i>Isoniazida</i>
<b>LCR</b>	<i>Líquido cefalorraquídeo</i>
<b>NAAT</b>	<i>Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (por sus siglas en inglés)</i>
<b>OMS</b>	<i>Organización Mundial de la Salud</i>
<b>PCR</b>	<i>Prueba de reacción en cadena de la polimerasa</i>
<b>PPD</b>	<i>Derivado proteico purificado (por sus siglas en inglés)</i>
<b>PRZ</b>	<i>Pirazinamida</i>
<b>RIF</b>	<i>Rifampicina</i>
<b>RPT</b>	<i>Rifapentina</i>
<b>SNC</b>	<i>Sistema nervioso central</i>
<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package for the Social Sciences® (programa estadístico)</i>
<b>TB</b>	<i>Tuberculosis</i>
<b>TAC</b>	<i>Tomografía axial computarizada</i>
<b>UFC</b>	<i>Unidad formadora de colonias</i>
<b>VIH</b>	<i>Virus de inmunodeficiencia humana</i>

# Índice

<b>Resumen</b> .....	#1
<b>Capítulo 1 - Planteamiento del problema</b>	
<b>1.1 – Antecedentes</b> .....	#3
<b>1.2 – Objetivos generales y específicos de la investigación</b> .....	#4
<b>1.3 – Justificación</b> .....	#5
<b>1.4 – Alcance del estudio</b> .....	#5
<b>Capítulo 2 – Marco teórico</b>	
<b>2.1 – Epidemiología de TB</b> .....	#6
<b>2.2 – Patogénesis de TB</b> .....	#8
<b>2.3 – Factores de riesgo para presentar la enfermedad activa de TB pediátrica</b> .....	#10
<b>2.4 – Manifestaciones clínicas de TB</b> .....	#12
<b>2.5 – Diagnóstico de TB</b> .....	#13
2.5.1 – Pruebas confirmatorias .....	#13
2.5.2 – Pruebas de tamizaje .....	#15
2.5.3 – Estudios de imagen .....	#18
<b>2.6 – Tratamiento de TB</b> .....	#18
2.6.1 – Tratamiento de TB latente .....	#19
2.6.2 – Tratamiento de TB activa .....	#20
2.6.3 – Tratamiento de TB resistente .....	#22
2.6.4 – Tratamiento de paciente inmunocomprometido con exposición a TB .....	# 25
<b>2.7 – Prevención de TB</b> .....	#25
2.7.1 – Control de la transmisión en la comunidad .....	#25
2.7.2 – Vacunación .....	#25

### **Capítulo 3 – Metodología**

<b>3.1 – Diseño del estudio</b> .....	#28
<b>3.2 – Materiales y métodos</b> .....	#28
3.2.1 – Participantes .....	#28
3.2.2 – Lugar .....	#28
3.2.3 – Tiempo .....	#29
3.2.4 – Criterios de inclusión .....	#29
3.2.5 – Criterios de exclusión .....	#29
3.2.6 – Técnica y procedimientos diagnósticos utilizados .....	#30
3.2.7 – Variables .....	#32
3.2.8 – Análisis estadístico de los datos .....	#37
<b>3.3 – Consideraciones éticas</b> .....	#38
3.3.1 – Cumplimiento con las leyes y regulaciones .....	#38
3.3.2 – Consentimiento informado .....	#38
3.3.3 – Comité de Ética .....	#39
3.3.4 – Confidencialidad .....	#39

### **Capítulo 4 – Resultados**

<b>4.1 – Características epidemiológicas según la presentación clínica de tuberculosis</b> .....	#41
<b>4.2 – Signos y síntomas generales según la presentación clínica de la tuberculosis</b> .....	#42
<b>4.3 – Características clínicas, radiológicas y del líquido cefalorraquídeo en tuberculosis meníngea</b> .....	#43
<b>4.4 – Estudios diagnósticos para tuberculosis pediátrica</b> .....	#44
<b>4.5 – Hallazgos en imagen de tórax (radiografía o CT) en niños con tuberculosis</b> .....	#44
<b>4.6 – Resultados del tratamiento de acuerdo con las características epidemiológicas</b> .....	#45

### **Capítulo 5 – Análisis y discusión de resultados**

<b>5.1 – Características epidemiológicas según la presentación clínica de tuberculosis</b> .....	#46
--	-----

5.2 – <i>Signos y síntomas generales según la presentación clínica de la tuberculosis</i> .....	#48
5.3 – <i>Características clínicas, radiológicas y del líquido cefalorraquídeo en tuberculosis meníngea</i> .....	#49
5.4 – <i>Estudios diagnósticos para tuberculosis pediátrica</i> .....	#52
5.5 – <i>Hallazgos en imagen de tórax (radiografía o CT) en niños con tuberculosis</i> .....	#53
5.6 – <i>Resultados del tratamiento de acuerdo con las características epidemiológicas</i> .....	#57
<b><u>Capítulo 6 – Conclusión</u></b>	
6.1 – <i>Conclusión</i> .....	#59
<b><u>Referencias</u></b> .....	#60
<b><u>Índice de figuras y tablas</u></b> .....	#77
<b><u>Curriculum Vitae</u></b> .....	#79

## **Resumen**

### ***Introducción:***

La tuberculosis sigue siendo una causa importante, pero muchas veces no reconocida, de enfermedad y muerte entre los niños. La naturaleza paucibacilar y la falta de herramientas diagnósticas efectivas para el aislamiento de la micobacteria, hacen un reto el diagnóstico de tuberculosis en la edad pediátrica.

### ***Objetivo:***

El objetivo de este estudio es definir las características de la enfermedad tuberculosa y las tendencias epidemiológicas de las diferentes presentaciones clínicas de la tuberculosis en la población pediátrica en México. Así mismo se busca describir las características de los pacientes, el perfil clínico, el enfoque diagnóstico, los hallazgos radiológicos y los resultados del tratamiento. El marco de este estudio puede mejorar la comprensión del espectro clínico de la tuberculosis en la población pediátrica de este país endémico.

### ***Metodología:***

Se realizó un estudio unicéntrico, retrospectivo, descriptivo y observacional en el Hospital Regional Materno Infantil entre febrero 2012 a enero 2021. Se incluyeron pacientes pediátricos (0 a 16 años) hospitalizados con diagnóstico de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar. Los criterios diagnósticos utilizados fueron apegados a la Guía de Práctica Clínica Mexicana y a los de la Organización Mundial de la Salud. Se utilizó Microsoft Excel® 2020 para recolección y análisis de data sobre características epidemiológicas dependiendo de la presentación e tuberculosis,

manifestaciones clínicas, manifestaciones clínicas y paraclínicas de tuberculosis meníngea, resultados de estudios diagnósticos, y hallazgos de estudio de imagen de tórax. Para analizar la relación entre las características (tipo de tuberculosis, edad del paciente, sexo, localización de vivienda, estado de vacunación de BCG e inmunodeficiencia) con el desenlace clínico (tratamiento completo/curado vs. muerte) se utilizaron las pruebas t-Student y Chi-cuadrado con el programa *Statistical Package for Social Sciences*, versión IBM® SPSS® 13.0

### ***Resultados:***

Un total de 100 pacientes fueron analizados en este estudio. La presentación clínica de tuberculosis más prevalente fue la pulmonar (n=51), seguido por la ganglionar (n=21) y meníngea (n=14). La edad media ( $\pm$  SD) de presentación fue de 7.76 años ( $\pm$  1.49). En nuestra cohorte, 52 pacientes tuvieron curación de la enfermedad y 12 pacientes murieron. El síntoma más prevalente fue fiebre, seguido por tos y pérdida de peso. En la tuberculosis meníngea los datos clínicos más prevalentes fueron movimientos anormales, seguido por fiebre y vómito; el hallazgo de imagen más frecuente fue hidrocefalia, seguido por aracnoiditis basal; y la mayoría de los pacientes presentaron pleocitosis, hiperproteorraquia e hipogluorraquia. El estudio diagnóstico positivo más prevalente fueron los estudios de imagen de tórax; por la naturaleza paucibacilar de la TB en la edad pediátrica, solamente 12 niños tuvieron cultivo positivo. En los estudios de imagen la linfadenopatía, los infiltrados pulmonares y el derrame pleural fueron por mucho, los hallazgos más comunes. En el análisis de relación entre las características epidemiológicas y el desenlace en el tratamiento, se demostró que las únicas características que impactaron significativamente en mortalidad fueron: la presentación clínica de tuberculosis ( $p= 0.009$ ) e inmunodeficiencia ( $p=0.015$ ).



## **Capítulo 1. Planteamiento del problema**

### ***1.1 - Antecedentes***

La tuberculosis sigue siendo una causa importante, pero muchas veces no reconocida, de enfermedad y muerte entre los niños.<sup>1</sup> Los intentos en resolver este problema de salud pública se ven obstaculizados por la ausencia de estrategias prácticas para guiar el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. En los años 90s se implementó la estrategia acortada supervisada (DOTS, por sus siglas en inglés *Directly Observed Therapy-Short Course*) como una de las estrategias iniciales a nivel mundial para erradicar esta enfermedad; sin embargo, los lugares con alta tasa de pobreza e infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), así como el criterio diagnóstico de detección bacilo acido-alcohol resistente (BAAR) en esputo, excluyeron a muchos niños de iniciar esta terapia.<sup>2</sup>

Fue hasta hace una década que se realizaron esfuerzos sistematizados a nivel mundial para cuantificar la carga de la enfermedad de TB en niños. En el año 2012, debido al incremento de atención en esta población de pacientes, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó por primera vez la incidencia de la enfermedad en la edad pediátrica.<sup>3</sup> Esta estimación se logró gracias a la “Estrategia Alto a la TB” (en inglés, *Stop TB Strategy*) implementado por la OMS en 2006, en donde se realizaron acciones para búsqueda-de-casos de pacientes de alto riesgo, incluidos los niños. Se reportaron a nivel mundial, aproximadamente, 490,000 casos y 64,000 muertes anuales por TB en pacientes menores de 15 años. Sin embargo, existen limitantes en esta estimación debido a los siguientes factores: asumir que el índice de notificación/incidencia es la misma en adultos

que en niños y asumir que los casos reportados eran casos verdaderos de TB, especialmente por la dificultad de diagnosticar la enfermedad en la edad pediátrica.

En el 2015, se hicieron modificaciones en el modelo matemático para calcular de una manera más objetiva la distribución pediátrica tomando en cuenta las siguientes variables: dinámica de transmisión, demografía del hogar y distribución de edades según la población. Con estos ajustes, en el reporte del 2015 de la OMS, se estimó una incidencia anual de 1,000,000 de casos con 210,000 muertes, de los cuales 50,000 presentaban co-infección con VIH.<sup>4</sup> Desgraciadamente muchas de las causas de muertes por TB pediátrica son catalogadas como neumonías, sepsis o meningitis. La mortalidad y la enfermedad diseminada de TB (TB miliar y meníngea) es mayor en los pacientes del grupo de edad de 0 a 4 años.<sup>5-7</sup> Es por esto que la OMS estableció la meta de llegar a “cero muertes por tuberculosis en niños (*Towards Zero Deaths*)” con acciones tales como mejorar la conciencia, proyectos de investigación, optimizar los estudios diagnósticos, un mejor reporte de la cantidad de casos e invertir en esquemas de tratamiento con mayor efectividad y apego.<sup>8</sup>

## ***1.2 – Objetivos general y específicos de la investigación***

### ***1.2.1 – Objetivo general***

El objetivo general de esta tesis es proporcionar las características epidemiológicas por presentación clínica de TB (pulmonar, ganglionar, meníngea, miliar, ósea, e intestinal) en la edad pediátrica.

### *1.2.2 – Objetivos específicos*

- Describir los principales signos y síntomas según la presentación clínica de TB.
- Detallar las características clínicas y paraclínicas en la TB meníngea.
- Exponer los principales hallazgos en imagen de tórax en niños con TB.
- Distribución de los estudios diagnósticos con resultado positivo en TB pediátrica.
- Presentar los resultados del tratamiento y su asociación con las características epidemiológicas.

### **1.3 - Justificación**

Actualmente, la tuberculosis continúa siendo una enfermedad con altas tasas de mortalidad en zonas endémicas y es un problema de salud pública a nivel mundial. Conocer las características epidemiológicas de los pacientes, el perfil clínico, el enfoque diagnóstico, los hallazgos radiológicos y los resultados del tratamiento, puede ayudar a mejorar la comprensión del espectro clínico de la tuberculosis y así poder solucionar este problema de salud pública en la población pediátrica en México.

### **1.4 – Alcance del estudio**

El presente estudio demuestra los datos epidemiológicos de una enfermedad poco reconocida en un país endémico. Es el primer estudio en México que analiza las características clínicas, paraclínicas y resultados del tratamiento de la TB pediátrica. Con esta nueva información se pueden aplicar estrategias a nivel de salud pública para mejorar las técnicas de tamizaje y de confirmación diagnóstica, de prevención y de tratamiento en búsqueda de la erradicación de la TB en este grupo de edad.

## **Capítulo 2. Marco Teórico**

### ***2.1 Epidemiología de TB***

La tuberculosis es una enfermedad causada por el complejo *Mycobacterium tuberculosis*, principalmente por *M. tuberculosis* y seguido por *M. bovis*, *M. caprae* y *M. africanum*. Otras micobacterias también tienen la capacidad de causar enfermedad atípica de tuberculosis, incluidas presentaciones extrapulmonares.<sup>9</sup> La tuberculosis pulmonar se transmite principalmente por gotitas respiratorias (gotas de Flügge). Una persona infectada actúa como reservorio y los contactos cercanos son susceptibles a infectarse.<sup>10</sup>

Desde una perspectiva clínica y de salud pública, la tuberculosis puede clasificarse en latente y activa.<sup>11</sup> La infección latente por TB se refiere a una forma asintomática no contagiosa de la enfermedad, mientras que la infección activa por TB es la enfermedad contagiosa y sintomática. A la misma vez, la infección activa puede subdividirse en enfermedad pulmonar y extrapulmonar. El diagnóstico de la tuberculosis activa se confirma mediante cultivos de micobacterias y pruebas moleculares. Cabe destacar que el espectro de la tuberculosis incluye una forma subclínica de la enfermedad, caracterizada por una presentación clínica asintomática o paucisintomática con cultivos de tuberculosis positivos.<sup>12</sup> Los signos y síntomas de la enfermedad tuberculosa activa dependen de los órganos afectados. Los pacientes con tuberculosis pulmonar pueden presentar tos persistente, dolor torácico y hemoptisis, además de síntomas generales como fiebre, fatiga, hiporexia, pérdida de peso y sudores nocturnos. La tuberculosis extrapulmonar representa el 20-25% de los casos y puede clasificarse como: tuberculosis miliar (o diseminada),

linfática (o ganglionar), meníngea (o del sistema nervioso central), gastrointestinal, osteoarticular, urinaria, genital, laríngea, pericárdica, pleural o cutánea.<sup>13, 14</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año 1 millón de niños desarrollan la enfermedad tuberculosa y muchos más presentan una forma latente de la infección.<sup>15</sup> Asimismo, Lamb y Starke afirmaron que cada año mueren 210,000 niños por complicaciones de la tuberculosis.<sup>16</sup> Una evaluación precisa de la carga mundial de tuberculosis en la población pediátrica es un reto debido a la frecuencia de la enfermedad extrapulmonar en niños pequeños, la dificultad para establecer un diagnóstico definitivo y la baja prioridad que se le da a la TB en niños en relación con los adultos, por parte de los organismos de salud pública.<sup>17</sup> La distribución mundial de la TB pediátrica se asemeja a la información que hay en adultos, con una alta carga de enfermedad en el África subsahariana y Asia.<sup>1</sup> Según Thomas, Estados Unidos se considera un país de baja incidencia con <4 casos/100.000 habitantes. Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en 2005, la tasa de incidencia de TB en México fue de 15 casos por 100.000 personas.<sup>18</sup>

La TB se considera un problema de salud pública en México. Diversos factores dificultan la erradicación de la TB en el país, entre ellos el aumento de micobacterias multirresistentes (MDR) y las deficiencias en el acceso a una atención sanitaria de calidad. En 2010, se documentaron más de 18.000 nuevos casos de TB y casi 2.000 muertes por TB en México.<sup>19</sup> Aunque las políticas reguladoras en el país establecen la notificación obligatoria de los nuevos casos de TB pulmonar y CNS, las brechas de los datos epidemiológicos debido a la baja notificación es un fenómeno prevalente, especialmente en la población pediátrica. En un análisis

observacional y retrospectivo de los informes mensuales y anuales de TB pulmonar y meníngea, según la Dirección General de Epidemiología en México de enero de 2007 hasta diciembre de 2017, se registraron un total de 184.003 casos de TB pulmonar y 3.388 casos de TB meníngea, con una mortalidad de 16,727 y 308 casos por año, respectivamente.<sup>19</sup>

## **2.2 – Patogénesis de TB**

La infección por *Mycobacterium tuberculosis* se transmite por vía respiratoria a través de gotitas de Flügge (1-5 micrometros) de personas con TB pulmonar, que aerolizan la microbacteria e infectan a personas con contacto estrecho.<sup>20</sup> En las etapas tempranas de la exposición e infección, las células presentadoras de antígeno (macrófagos alveolares y células dendríticas) detectan e ingieren la micobacteria. Posteriormente, inicia una cascada de respuesta inmunológica innata mediada por: la vía activada del complemento, por quimiocinas, por citocinas proinflamatorias (interferón gama y factor de necrosis tumoral alfa), y opsonización aumentada para una mejor fagocitosis del microorganismo y poder controlar la infección.<sup>21</sup> Si las defensas fallan, el microorganismo invade el parénquima pulmonar.

La respuesta inmunológica adaptativa inicia cuando las células presentadoras de antígeno exponen la micobacteria con las células T, las cuales potencian la cascada inflamatoria ya mencionada. Las células T involucradas en este proceso son las CD4+ (subtipo Th1), CD8+ (subtipo citotóxico), y gama delta ( $\gamma\delta$ ).<sup>22</sup> Esto se ve reflejado clínicamente al poder medir esta respuesta en estudios diagnósticos, tales como los ensayos de liberación de interferón gamma (IGRAs) y prueba de derivado de proteína purificado (PPD o prueba de tuberculina). Recientemente, se ha estudiado el involucro de los linfocitos B en la infección por *M. tuberculosis*.

Hay evidencia creciente de que existe protección por estas células, a través de la presentación de antígenos, producción de citocinas y producción de anticuerpos.<sup>23</sup>

Dependiendo de la respuesta inmune montada, existen diferentes estados clínicos de la enfermedad (Figure 1).<sup>24</sup> Estos se dividen en:

- *Tuberculosis Latente*: La mayoría de las infecciones presentan una respuesta inmune adecuada, la cual es mediada por activación y migración de linfocitos B y T.<sup>25</sup> Un granuloma es formado al acumularse estas células inmunes, junto a macrófagos, células dendríticas y epitelioides.<sup>26, 27</sup> Este granuloma es suficiente para neutralizar la infección, sin embargo, no para eliminar la carga de bacilos. Este estado se considera infección por tuberculosis latente y se diagnostica teniendo las pruebas de tamizaje positiva (PPD o IGRA positivas), pero sin manifestaciones clínicas.<sup>28</sup>
- *Tuberculosis primaria*: En un pequeño grupo de pacientes, en donde la respuesta inmune es inadecuada y no se logra controlar la infección. Los bacilos se replican y son capaces de propagarse dentro y fuera del pulmón.<sup>11</sup> Esto sucede en su mayoría los primeros 12 meses de la exposición al bacilo; sin embargo, y por definición, la enfermedad activa es considerada primaria cuando sucede dentro de los primeros dos años de la infección. Los pacientes pediátricos de 0-2 años tienen un 50% de probabilidad de infección primaria y 15% de una infección diseminada o meníngea.<sup>1</sup> Este riesgo disminuye a 10% de infección primaria en paciente pediátricos de 2-10 años.<sup>29</sup>
- *Reactivación de tuberculosis*: Un subgrupo de pacientes pueden tener este tipo de enfermedad activa.<sup>11, 26</sup> Este sucede normalmente en un estado de inmunosupresión o senescencia, en donde las micobacterias que se encontraban controladas en el granuloma,

proliferan y hasta rompen el granuloma. Esto provoca una liberación del bacilo en donde es capaz de transmitir la enfermedad a través de expectoración.<sup>30</sup> El riesgo de presentar reactivación en la vida de un paciente con TB latente es del 10%.<sup>26, 31, 32</sup>

**Figura 1.** Estados clínicos de TB

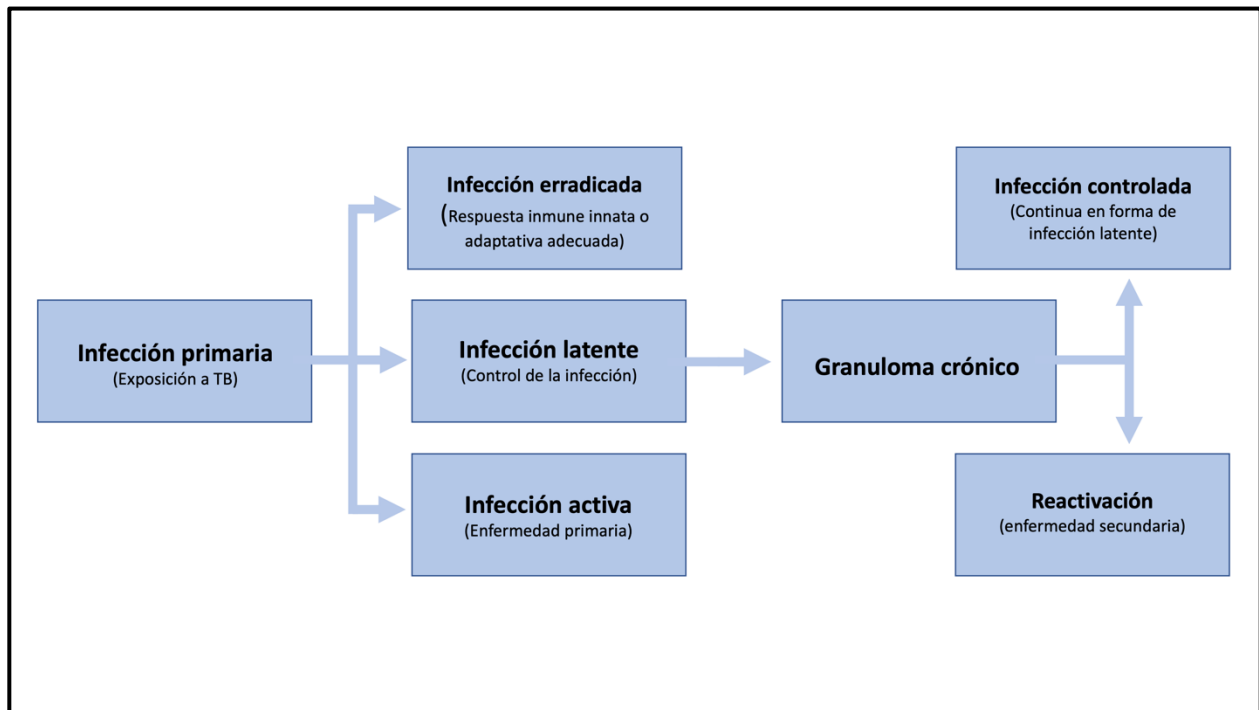


Figura adaptada de Holmberg et al. Tuberculosis in Children. Pediatrics In Review, 2019.

### **2.3 - Factores de riesgo para presentar la enfermedad activa de TB pediátrica**

Existen factores de riesgo que pueden predisponer al paciente pediátrico a presentar progresión de la enfermedad por TB.<sup>15</sup> Como se mencionó anteriormente, los infantes (menores a 2 años) tienen mayor predisposición a presentar la enfermedad activa, al no tener la capacidad de montar una respuesta inmune suficiente para controlar la infección. La carga a la exposición a



micobacterias es otro factor de riesgo para presentar la enfermedad activa. Pacientes que viven en países con alta tasa de infección o que viven en hacinamiento (cárceles, refugiados, asilos, etc...), requieren de estudios de tamizaje diagnóstico por el alto riesgo de presentar la enfermedad.<sup>24</sup> Existen características propias de la micobacteria que aumentan el riesgo de progresión de la enfermedad. Algunas cepas de *M. tuberculosis* tienen mayor capacidad de virulencia, tales como: Ravenel, Branch, H37Rv y Erdman.<sup>33</sup> Existen condiciones propias del huésped, que también son importantes para tomar en cuenta la progresión de la enfermedad. El estado inmunológico es de suma importancia para poder montar una respuesta adecuada en el control de la infección primaria; pacientes con VIH/SIDA, cáncer y enfermedad renal crónica tienen mayor riesgo de progresión de la enfermedad.<sup>34-37</sup> Así mismo, niños en condiciones socioeconómicas marginadas suelen presentar mayor predisposición a la enfermedad por el pobre estado nutricional, el hacinamiento e higiene deficiente.<sup>38, 39</sup> Finalmente, condiciones ambientales como la exposición al tabaco y contaminantes juegan un rol en la activación de la enfermedad.<sup>40, 41</sup>

VIH juega un rol importante en la carga de la enfermedad de TB pediátrica en países en vías de desarrollo.<sup>42</sup> Ningún otro factor de riesgo impacta tanto en la progresión a la enfermedad de latente a activa, como es la infección por VIH: 50-110 veces más riesgo de progresar de enfermedad latente a activa, y 20-40 veces más riesgo de tener enfermedad primaria al contacto de TB.<sup>27</sup> Así mismo, pacientes co-infectados con TB y VIH tienen mayor índice de mortalidad. La patogenia de esto se debe a reducción del número de linfocitos de CD4+, así como una función y reclutamiento de CD4+ deficiente.<sup>26, 43</sup>

## 2.4 -Manifestaciones clínicas de TB

Virtualmente, la enfermedad ocasionada por *M. tuberculosis* puede afectar cualquier órgano del cuerpo; por lo que las manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas.<sup>15</sup> Por mucho, la localización más común de afectación es en la cavidad torácica; manifestaciones comunes son lesiones del parénquima pulmonar o linfadenopatía parahiliar o mediastinal. Con menor frecuencia afecta la pleura o el pericardio. La sintomatología es parecida a una neumonía viral o bacteriana; la clásica descripción de tos crónica puede aplicar en la edad pediátrica; sin embargo, la enfermedad suele progresar más rápido que en el adulto, por lo que no debemos esperar a que evolucione a una tos crónica para sospechar la enfermedad. Otros síntomas menos específicos de la enfermedad son falla de medro, fiebre y dificultad respiratoria. Niños más grandes pueden presentar sintomatología similar al adulto e inclusive presentar disnea, crepitantes, sibilancias y hemoptisis. Aproximadamente, entre el 20-40% de los casos de tuberculosis pediátrica se manifiesta como TB extrapulmonar.<sup>24</sup> En la **Tabla 1**, se resumen las manifestaciones clínicas dependiendo de la localización y sistema.

**Tabla 1.** Manifestaciones clínicas de TB extrapulmonar

Sistema afectado	Manifestaciones de la enfermedad
<i>Abdominal</i>	- Peritonitis, enteritis
<i>Cardiaca</i>	- Falla cardiaca derecha por destrucción del parénquima pulmonar - Derrame pericárdico
<i>Piel</i>	- Eritema indurado de Bazin (paniculitis) - Infecciones exógenas: verrugas, chancros - Infecciones endógenas: lupus vulgaris, lesiones pustulonodulares
<i>Ganglionar</i>	- Adenopatía periférica: Afecta con mayor frecuencia ganglios cervicales, seguido por axilares e inguinales. - Adenopatía central.

<i>Genitourinario</i>	- Nefritis intersticial o glomerulonefritis
<i>Nasofaríngeo</i>	- Involucro laríngeo
<i>Ocular</i>	- Uveítis - Queratoconjuntivitis flictenular: reacción de hipersensibilidad a la proteína de tuberculina
<i>Osteoarticular</i>	- Osteomielitis vertebral (Mal de Pott), y osteomielitis cualquier de cualquier otro hueso (predisponen a huesos planos) - Artritis reactiva (Enfermedad de Poncet)
<i>Ótico</i>	- Otitis media superativa crónica
<i>Sistema nervioso central</i>	- Meningitis (mortalidad del 50%): manifestaciones van desde irritabilidad, anorexia y vómito, hasta convulsiones, alteración del estado de alerta y coma. - Complicaciones de meningitis: tuberculoma, hidrocefalo, vasculitis, enfermedad vascular cerebral.

*Tabla adaptada de Thomas et al. Tuberculosis in Children. Pediatr Clin North Am, 2017.*

## **2.5 - Diagnóstico de TB**

Hoy en día no existe una herramienta o prueba eficaz para hacer el diagnóstico de TB en la edad pediátrica. Existen varios factores que causan un reto el poder hacer el diagnóstico, tales como: la naturaleza paucibacilar de la enfermedad y los hallazgos de imagen inespecíficos.<sup>8, 44</sup> Es importante reconocer que el diagnóstico de TB es clínico, y una combinación de las herramientas diagnósticas que se mencionaran a continuación, ayudan confirmar la enfermedad. Por último, es importante reconocer que por la pobre sensibilidad de las pruebas diagnósticas, un resultado negativo no descarta la enfermedad.

### **2.5.1 – Pruebas confirmatorias**

Una prueba diagnóstica es aquella que detecta a la micobacteria directamente. Ejemplos de estas son: cultivo de micobacterias, pruebas de amplificación de ácidos nucleicos y BAAR por

microscopía. En la Tabla 2, se hará un resumen de las características de cada una de las pruebas confirmatorias.

**Tabla 2. Pruebas confirmatorias de TB**

<b>Pruebas diagnósticas</b>	<b>Características</b>
<i>Cultivo de micobacterias</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estándar de oro para el diagnóstico de TB.</li> <li>- Limite de detección (LOD): 10-100 unidades formadoras de colonia por mililitro (UFC/mL) en medio líquido o sólido.</li> <li>- Sensibilidad en la edad pediátrica es de tan solo 7-40% por la naturaleza paucibacilar, ya mencionada.<sup>45, 46</sup></li> <li>- Una ventaja de este método es que se puede realizar antibiogramas desde un inicio para detectar cepas resistentes.</li> <li>- Una característica negativa de este método es el tiempo de crecimiento requerido. Normalmente requiere entre 2-6 semanas para detectar la micobacteria, pero el resultado negativo se reporta hasta las 8 semanas. Tipos de cultivos son: MGIT (<i>Mycobacteria growth indicator tube</i>), Lowenstein-Jensen, y Middlebrook.</li> <li>- En tuberculosis extrapulmonar se pueden cultivar muestras específicas obtenidas, tales como: líquido cefalorraquídeo (LCR), aspirado de nódulos linfáticos, orina, líquido peritoneal, entre otras muestras.</li> </ul>
<i>Prueba de amplificación del ácido nucleico (NAAT)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Las pruebas de NAAT más utilizadas es el GeneXpert MTB/RIF (Cepheid, California, EUA). Esta detecta el DNA de <i>M. tuberculosis</i> y su resistencia a rifampicina.</li> <li>- Limite de detección (LOD): 131 UFC/mL<sup>47</sup></li> <li>- Sensibilidad acumulada de aproximadamente 66%.</li> <li>- La ventaja de este método es la rapidez para realizarlo y su calidad automática.</li> <li>- Realizar pruebas repetidas aumenta la probabilidad diagnóstica.</li> <li>- Realizar la NAAT para detectar microorganismos en heces es una opción viable.<sup>48</sup></li> </ul>
<i>Detección de bacilos ácido-alcohol resistentes</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Para teñir a los bacilos se utiliza la tinción de Ziehl-Nielsen.</li> <li>- Se requiere una carga alta de micobacterias para detectar la micobacteria (baja sensibilidad). Límite de detección (LOD): 1000-1000 UFC/mL.<sup>49</sup></li> </ul>

<i>(BAAR) en frotis por microscopía</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La ventaja de este método es que es de bajo costo y se obtiene un resultado en las primeras 24 horas de haberlo realizado.</li> <li>- La desventaja de este método, en la edad pediátrica, es el reto de obtener una muestra adecuada de esputo. Niños menores de 7 años no tienen la fuerza tusígena ni coordinación motora para obtener una muestra de esputo de buena calidad. En esta población se recomienda obtener muestras por métodos invasivos tales como: lavado gástrico, inductores de esputo con aspiración nasofaríngea o prueba del hilo con cápsula de gelatina.</li> <li>- En la mayoría de las guías clínicas se sugieren tres baciloscopias seriadas para aumentar el índice de detección de la micobacteria, sin embargo, entre el 77-89% de las pruebas positivas se obtienen en la primera muestra.<sup>49</sup></li> </ul>
---	---

*Tabla adaptada de Thomas et al. Tuberculosis in Children. Pediatr Clin North Am, 2017.*

### 2.5.2 – Pruebas de tamizaje

Existen pruebas diagnósticas capaces de detectar la respuesta inmunológica ante la exposición de *M. tuberculosis*. No obstante, las pruebas inmunodiagnósticos, son incapaces de diferenciar entre la infección latente o activa; es por eso que son consideradas pruebas de tamizaje. La prueba de tamizaje más antigua es el derivado proteínico purificado (PPD), mejor conocido como prueba cutánea de tuberculina o prueba de Mantoux. Esta prueba mide la reacción de hipersensibilidad tipo IV (retardada) contra este antígeno de la micobacteria. Esta prueba tiene una pobre sensibilidad y especificidad, y para lograr disminuir los falsos negativos y positivos, la Academia Americana de Pediatría (AAP) y los Centros de Control de Enfermedades (CDC) de Estado Unidos de America (EUA) recomienda valores cortos dependiendo de factores epidemiológicos e individuales.<sup>50, 51</sup> Estos valores recomendados por la AAP/CDC se describen en la **Table 3**.

**Tabla 3.** Definición de prueba de PPD positiva en la edad pediátrica según la AAP/CDC.

<b>Induración de <math>\geq 5</math> mm</b>	<b>Induración de <math>\geq 10</math></b>	<b>Induración <math>\geq 15</math> mm</b>
Evidencia clínica de TB.	Migrantes recientes de países con una alta prevalencia de la enfermedad.	Pacientes mayores a 4 años; sin ningún otro factor de riesgo previamente descrito.
Contacto estrecho (COMBE +) con una persona con TB confirmada o sospechosa.	Niños con exposición a personas con VIH, toxicómanas, personas que hayan estado en la cárcel o en asilos.	
Cambios radiográficos consistentes con enfermedad por TB.	Niños con condiciones médicas tales como linfoma, diabetes, insuficiencia renal o malnutrición.	
Paciente inmunosuprimido (por medicamento, condición o por VIH).	Pacientes menores a 4 años.	

Tabla adaptada de Holmberg et al. *Tuberculosis in Children. Pediatrics In Review*, 2019.

Desde el 2005, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EUA aprobó los IGRAs como herramienta de tamizaje para TB. Los IGRAs miden los niveles de interferón gamma producidos por los linfocitos T en respuesta a la exposición de TB. Al utilizar antígenos específicos de *M. Tuberculosis*, tiene una mejor especificidad de la prueba, especialmente en pacientes pediátricos previamente vacunados por la vacuna Bacille Calmette-Guérin (BCG).<sup>52</sup> Las dos pruebas comercializadas son: QuantiFERON-TB Gold (Qiagen, Hilden, Alemania) y T-Spot TB (Oxford Immunotec, Abingdon, UK). A pesar de tratarse de una prueba de tamizaje más eficiente que PPD (mayor sensibilidad y especificad), esta posee varias desventajas: los pacientes con un sistema inmune inadecuado no logran montar una respuesta adecuada para positividad de

la prueba (pacientes menores de 5 años y pacientes inmunocomprometidos), se requieren de venopunción para obtener muestra, la prueba es más costosa y es menos conocida por los pediatras.

En la **Tabla 4**, se comparan las características del PPD y los IGRAs en la edad pediátrica.

**Tabla 4.** Comparación de las pruebas de tamizaje de TB

Características	PPD	IGRAs
Edad recomendada para realizar la prueba	Todas	CDC: >5 años AAP: >2 años
Sensibilidad	67-81%	57-76%
Especificidad	79-92%	85-98%
Reactividad cruzada contra cepas de micobacterias no tuberculosas	Si	Escasa reactividad cruzada
Reactividad cruzada contra BCG	Si	No
Variabilidad de la prueba	Si, operador dependiente	No, valores de corte fijos
Capaz de distinguir la tuberculosis latente contra la activa	No	No
Visitas al médico para realizar la prueba	2	1
Venopunción	No	Si
Costo	Bajo	Alto
Tiempo para tener el resultado	48-72 horas	24 horas
Falsos positivos en pacientes inmunosuprimidos	Si	Si

Tabla adaptada de Holmberg et al. Tuberculosis in Children. Pediatrics In Review, 2019.

\* Verde: características a favor. Rojo: características en contra.

### 2.5.3 – Estudios de Imagen

El estudio inicial más común en un paciente con TB suele ser la radiografía de tórax. Este estudio de gabinete puede ayudar a hacer el diagnóstico de TB intratorácica (pulmonar, ganglios parahiliares, ganglios mediastinales, pleura, o pericárdico). Uno de los principales problemas para hacer el diagnóstico por estudio de imagen, es que se depende de un radiólogo experimentado, ya que los hallazgos de imagen suelen ser inespecíficos para TB.<sup>53</sup> Entre estos hallazgos se incluyen: linfadenopatía intratorácica, compresión de la vía aérea con fibrosis y calcificaciones, consolidación del parénquima focales y parchadas en sombra de algodón (*cotton wool shadows*), cavitaciones y, en la enfermedad diseminada (TB miliar), se pueden observar nódulos miliares en todo el parénquima pulmonar.<sup>15</sup> Otros estudios de gabinete se han estudiado, sin embargo no son utilizados de rutina en niños; entre ellos se incluyen tomografía axial computarizada (TAC) de dosis reducida, tomografía de emisión de positrones (PET) o resonancia magnética de tórax.

### 2.6 – Tratamiento

El tratamiento de TB pediátrico se ha adaptado de la literatura publicada y de los estudios realizados en adultos. Los esquemas de tratamiento estudiados son prolongados por la naturaleza de crecimiento lento de *M. tuberculosis* y el estado inactivo de los bacilos. Existen diferentes esquemas, en cuanto a medicamentos y duración del tratamiento, dependiendo de si la enfermedad es TB latente, TB activa, si afecta a pacientes inmunocomprometidos o se trata de una micobacteria de cepas drogorresistente.



### 2.6.1 – Tratamiento de TB latente

Según la CDC y la OMS, existen 3 esquemas de tratamiento para los pacientes pediátricos con TB latente en países de baja incidencia (<100 casos por cada 100,000 personas) como lo son México y EUA.<sup>54</sup> Los esquemas reconocidos son: isoniazida (INH) dosis diaria (o dos veces por semana) por 9 meses; INH y rifapentina (RPT) semanal por 3 meses; o rifampicina (RIF) diaria por 4 meses. Esquemas más cortos fueron autorizados recientemente y se ha demostrado que son igual de efectivos, pero más tolerados, que los esquemas por 9 meses.<sup>55</sup> Es importante mencionar que los pacientes que toman INH, deben de ser suplementados con piridoxina (vitamina B6) para evitar neurotoxicidad. La **Tabla 5** describe la dosis, duración e intervalo de tratamiento de los esquemas utilizados en TB latente en países de baja incidencia.

**Tabla 5.** Esquemas de tratamiento para TB latente en niños en países de baja incidencia

Esquemas	Tratamiento	Abreviatura	Dosis ponderal	Frecuencia	Duración
Esquema #1	Isoniazida	INH	10-15 mg/kg	Diario	9 meses
			20-30 mg/kg*	2 veces por semana*	
Esquema #2	Isoniazida y rifapentina	INH y RPT	Isoniazida: 10-15 mg/kg Rifapentina - 10 a 14 kg: 300 mg - 14 a 25 kg: 450 mg - 25 a 32 kg: 600 mg - 32 a 49 kg: 750 mg - >50 kg: 900 mg	1 vez a la semana	3 meses
Esquema #3	Rifampicina	RIF	10-20 mg/kg	Diario	4 meses

Tabla adaptada de Kim et al. Management of Latent Tuberculosis Infection. JAMA, 2023.

\* Esquema alternativo de isoniazida por 9 meses administrado dos veces por semana.

### 2.6.2 – Tratamiento de TB activa

Según la CDC y la OMS, el esquema para TB activa es el mismo que en el adulto y se utiliza el mismo esquema en todos los tipos de TB activa.<sup>56</sup> Las únicas excepciones son el tratamiento para la TB meníngea y TB multidrogorresistentes, en donde se un tratamiento aún más prolongado, llegando a más de 12 meses.<sup>15</sup> El tratamiento de primera línea para TB activa es en dos fases: fase intensiva y fase de sostén, por un total de 6 a 9 meses. La fase intensiva consta de INH, RIF, pirazinamida (PZA) y etambutol (EMB) por 2 meses; seguido por la fase de sostén con INH y RIF por 4 a 7 meses. La duración del tratamiento depende del curso de la enfermedad, resistencia a los medicamentos, hallazgos radiográficos y la propagación de la enfermedad a otros sistemas. Es importante de mencionar que, en el 2022, la CDC aprobó el uso de moxifloxacino con rifapentina diaria por 4 meses como tratamiento alternativo de primera línea en pacientes mayores a 12 años. La **Tabla 6** describe los medicamentos, la dosis, frecuencia y duración del tratamiento de primera línea.<sup>56, 57</sup> La **Tabla 7**, describe los grupos de medicamentos antifímicos que se pueden utilizar en niños; agrupa a los medicamentos en primera, segunda y tercera línea dependiendo la efectividad; también se menciona su dosis poneral.<sup>56</sup> Uno de los principales retos del tratamiento es el apego a este; por lo que esquemas más cortos y administrados de forma directamente observados (DOT, *Directly Observed Therapy*) tienen mejores resultados. Es importante mencionar que añadir corticoesteroide al esquema antifímico para TB meníngea, disminuye mortalidad y discapacidad. La OMS recomienda administrar esteroide a pacientes con TB meníngea por 8 semanas; se recomienda utilizar dexametasona a 0.6 mg/kg/día por 4 semanas e ir destetando por otras 4 semanas.

**Tabla 6.** Esquemas de tratamiento de primera línea para TB activa sensible a antifímicos

Esquema	Fase intensiva				Fase de sostén			
	Medicamentos (abreviatura)	Dosis	Frecuencia	Duración	Medicamento (abreviatura)	Dosis	Frecuencia	Duración
<b>RIPE</b> <i>(Tradicional)</i>  Dosis totales: 130-182  Duración total: 6 meses	Isoniazida** (INH)	10-15 mg/kg	7 días a la semana por 56 dosis - 5 días a la semana por 40 dosis	2 meses (8 semanas)	Isoniazida** (INH)	10-15 mg/kg	7 días a la semana por 126 dosis - 5 días a la semana por 90 dosis	4 meses (18 semanas)
	Rifampicina (RIF)	10-20 mg/kg			Rifampicina (RIF)	10-20 mg/kg		
	Pirazinamida (PZN)	30-40 mg/kg						
	Etambutol (ETM)	15-25 mg/kg						
<b>RPT-MOX*</b>  Dosis totales: 119  Duración total: 4 meses	Rifapentina (RPT)	1,200 mg	7 días a la semana por 56 dosis	2 meses (8 semanas)	Rifapentina (RPT)	1,200 mg	7 días a la semana por 63 dosis	2 meses (9 semanas)
	Moxifloxacino (MOX)	400 mg			Moxifloxacino (MOX)	400 mg		
	Isoniazida** (INH)	300 mg			Isoniazida** (INH)	300 mg		
	Pirazinamida (PZN)	1-2 gramos						

Tabla adaptada de Nahid et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Clin Infect Dis 2016.

\*Esquema autorizado en el 2022 (por la CDC/IDSA/OMS) para pacientes con TB activa sensible que son mayores de 12 años y con peso mayor a 40 kgs.

\*\* Piridoxina (Vit B6) debe de ser utilizada a 25-50 mg/día en todos los pacientes en tratamiento con isoniazida.

**Tabla 7. Grupos de medicamentos antifímicos utilizados en la edad pediátrica**

<b>Medicamentos antifímicos (dosis ponderal diaria)</b>					
<i>Primera línea</i>	<i>Segunda línea</i>			<i>Tercera línea</i>	
<i>Grupo 1</i>	<i>Grupo 2</i>	<i>Grupo 3</i>	<i>Grupo 4</i>	<i>Grupo 5</i>	
<b>Isoniazida</b> (10-15 mg/kg)	<b>Amikacina</b> (15-20 mg/kg)	<b>Levofloxacina</b> (15-20 mg/kg)	<b>Etionamida</b> (15-20 mg/kg)	<b>Linezolid</b> (10-15 mg/kg)	<b>Imipenem</b> (40-60 mg/kg)
<b>Rifampicina</b> (10-20 mg/kg)	<b>Capreomicina</b> (15-20 mg/kg)	<b>Moxifloxacino</b> (10 mg/kg)	<b>Cicloserina</b> (15-20 mg/kg)	<b>Bedaquilina</b> (<30 kg: 200 mg; >30 kg: 400)	<b>Clarithromicina</b> (10-20 mg/kg)
<b>Pirazinamida</b> (30-40 mg/kg)	<b>Kanamicina</b> (15-20 mg/kg)		<b>Acido para-aminosalicílico</b> (200-300 mg/kg)	<b>Amoxicilina con Ac. Clavulánico</b> (80 mg/kg)	<b>Tiacetazona</b> (3-4 mg/kg)
<b>Etambutol</b> (15-25 mg/kg)	<b>Estreptomina</b> (15-20 mg/kg)			<b>Delamanida</b> (50-200 mg)	<b>Clofazimina</b> (2-5 mg/kg)

Tabla adaptada de Nahid et al. Official ATS/CDC/IDSA Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Clin Infect Dis, 2016.

### 2.6.3 – Tratamiento de TB resistente

Desde el 2021, la OMS y CDC adoptaron una nueva terminología para describir a las infecciones por TB resistentes a los antifímicos.<sup>58</sup> Esta nueva terminología incluye por primera vez el término pre-XDR TB (tuberculosis pre-extensamente drogorresistente). La OMS decidió este cambio por las siguientes razones: definir de una manera eficaz este grupo de pacientes; mejorar el reporte y seguimiento de estos pacientes; y estimular el desarrollo de mejores esquemas de tratamiento en estas formas graves de TB. La **Tabla 8** describe de forma sencilla esta nueva terminología para las TB resistentes a antifímicos.

En el 2019, la Sociedad Americana Torácica (ATS) junto a la CDC y la Sociedad Americana de Enfermedad Infecciosas (IDSA) recomendó pasos para individualizar el tratamiento

de pacientes con TB multidrogorresistentes (MDR-TB). La **Tabla 9** describe esta estrategia clínica individualizada de 6 pasos. Se recomienda dar la fase intensiva del tratamiento entre 5-7 meses y una duración total del tratamiento por 15-21 meses después de la negativización del cultivo. En pacientes con TB pre-extensamente drogorresistente y extensamente drogorresistente (Pre-XDR y XDR TB) es recomendado dar tratamiento por una duración total de 15-24 meses después de la negativización del cultivo.

**Tabla 8.** Nueva terminología para TB resistente a antifímicos (actualización de la OMS, 2021)

Clasificación de resistencia	Clase de antifímico				
	INH y RIF	Fluoroquinolona (al menos una)	Segunda línea inyectable (al menos uno)	Bedaquilina	Linezolid
<b>MDR TB<sup>1</sup></b>	X				
<b>Pre-XDR TB<sup>2</sup></b>	X		X		
	X	X			
<b>XDR TB<sup>3</sup></b>	X	X	X		
	X	X		X	
	X	X			X

Adaptado de Langer et al. Surveillance definitions for extensively drug resistant (XDR) and pre-XDR tuberculosis. CDC, 2021.

<sup>1</sup> TB multidrogorresistente: enfermedad causada por una micobacteria resistente al menos a isoniazida y rifampicina.

<sup>2</sup> TB pre-extensamente drogorresistente: enfermedad causada por una micobacteria resistente a isoniazida y rifampicina, pero además a: una fluoroquinolona o un medicamento de segunda línea inyectable (amikacina, capreomicina y kanamicina).

<sup>3</sup> TB extensamente drogorresistente: enfermedad causada por una micobacteria resistente a isoniazida, rifampicina, y una fluoroquinolona pero además a: un medicamento de segunda línea inyectable (amikacina, capreomicina y kanamicina), bedaquilina o linezolid.

**Tabla 9.** Estrategia clínica para elegir el tratamiento individualizado para TB multidrogorresistente.

Paso	Descripción del paso	Medicamentos	Vía	Dosis (mg/kg/d)	Frecuencia
#1	<i>Escoger una fluoroquinolona de una generación más nueva</i>	Levofloxacino	VO/IV	15-20	Diario
		Moxifloxacino	VO/IV	10-15	Diario
#2	<i>Priorizar en los siguientes dos medicamentos</i>	Bedaquilina	VO	200 mg	3 veces por semana
		Linezolid	VO/IV	10-15	Diario
#3	<i>Priorizar en los siguientes dos medicamentos</i>	Clofazimina	VO	2-5	Diario
		Cicloserina	VO	15-20	Diario
#4	<i>Si no sea puede administrar los 5 antifímicos orales previamente descritos, usar uno de los siguientes inyectables.</i>	Amikacina	IV/IM	15-20	Diario
		Estreptomina	IV/IM	15-20	Diario
#5	<i>Si se prefieren medicamento vía oral que inyectables, ofrecer:</i>	Delamanid	VO	10-20	Dos veces al día
		Pirazinamida	VO/IV	30-40	Diario
		Etambutol	VO	20-25	Diario
#6	<i>Si las opciones son limitas y no se logra elegir un esquema con 5 medicamentos, se pueden considerar los siguientes:</i>	Etionamida o protionamida	VO	15-20	Dos veces al día
		Imipenem o meropenem	IV	15-25	4 veces al día
			IV	20-40	3 veces al día
		Ac. p-aminosalicílico	VO/IV	200-300	Dos veces al día
		Isoniazida (dosis altas)	VO/IV	15-20	Diario

**Notas:**

- Los esquemas deben de incluir 5 o más medicamentos, a los cuales el microorganismo es sensible o con baja capacidad de resistencia.
- Los medicamentos deben de ser administrados todos los días.
- Se debe de utilizar medicamentos que no se han utilizado en esquemas previos.
- La elección de medicamentos debe tomar en cuenta la capacidad de monitoreo de efectos adversos, y comorbilidades del paciente.
- Siempre se debe de interconsultar al servicio de infectología, en particular a algún experto en manejo de tuberculosis.
- Los siguientes antifímicos ya no se recomiendan en los esquemas para TB resistente: capreomicina, kanamicina, amoxicilina con ácido clavulánico, azitromicina o claritromicina.
- Duración de la fase intensiva: 5 a 7 meses después de la negativización del cultivo.
- Duración total del tratamiento en MDR TB: 15-21 meses después de la negativización del cultivo.
- Duración total del tratamiento en pre-XDR y XDR TB: 15-24 meses después de la negativización del cultivo.

*Adaptado de Nahid et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline, Am J Respir Crit Care Med, 2019*

*Abreviaturas: VO, vía oral; IV, intravenosa; IM, intramuscular.*

#### *2.6.4 – Tratamiento de paciente inmunocomprometido con exposición a TB*

Los niños inmunocomprometidos (VIH, cáncer, insuficiencia renal, inmunodeficiencia) o los menores a 4 años están en mayor riesgo de presentar progresión a una enfermedad activa; por lo que estos niños deben de recibir profilaxis o tratamiento antifímico si tiene contacto con una persona infectada. Usualmente se da tratamiento con INH sin importar resultados de tamizaje (PPD o IGRA), ya que estos pueden mantenerse negativos semanas o meses después de la exposición a TB. Como parte del seguimiento del paciente, se debe de repetir la prueba de tamizaje 8 a 10 semanas después del contacto. Si las pruebas se mantienen negativas, se puede suspender la profilaxis; si las pruebas resultan positivas, el paciente se debe de estudiar para evaluar si la enfermedad es latente o activa, y continuar con el tratamiento.<sup>15</sup>

### **2.7 – Prevención**

#### *2.7.1 – Control de la transmisión en la comunidad*

La prevención de la enfermedad requiere de esfuerzos sistematizados por entidades de salud pública. Una infección de TB en la edad pediátrica debe de ser considerada como un evento centinela y es reflejo de la presencia de transmisión en la comunidad. Medidas que pueden ayudar a controlar la transmisión, y que se han utilizado en países con alta incidencia de la enfermedad, son: investigar a contactos domiciliarios de casos índice, tratamiento de TB latente, y que aumente el uso de pruebas de tamizaje proveedores de atención primaria.<sup>59, 60</sup>

#### *2.7.2 – Vacunación*

El año 2021 marcó el centenario de la vacuna de *Bacille Calmette-Guerin (BCG)* creada a partir de *Mycobacterium bovis*.<sup>61</sup> Esta vacuna fue la primera y única vacuna autorizada para prevenir la TB; hoy en día se vacunan más de 200 millones de recién nacidos con ella.<sup>62</sup> La vacuna es de microorganismos vivos atenuado, la cual confiere 90% de protección en contra de TB

diseminada en el primer año de vida y proporciona una reducción de hasta 2 veces en la mortalidad infantil.<sup>61, 63</sup> A pesar de su efectividad contra presentaciones complicadas de la enfermedad (TB miliar y meníngea), la protección contra TB pulmonar es variable (0-80%) y no protege más allá de la infancia.<sup>64</sup> La BCG monta una respuesta inmune mediada por linfocitos T CD4+ produciendo citocinas Th1 (interferón gamma, factor de necrosis tumoral e interleucina-2).<sup>65</sup> Los principales problemas de la vacunación por BCG son: al tratarse de una vacuna viva atenuada puede ocasionar una infección por BCG en pacientes con inmunodeficiencias primarias o adquiridas; así mismo, existe gran heterogeneidad en las cepas utilizadas en la producción de vacunas globalmente ocasionando variación en la eficacia de la BCG; y, por último, por problemas en la producción de la vacuna, existe un gran desabasto a nivel mundial desde el 2013, lo cual ha contribuido a 20,000 muertes en la edad pediátrica.<sup>66</sup>

Para resolver estos problemas, desde el comienzo del siglo 21, se inició el desarrollo de vacunas de subunidad de TB para reforzar la inmunogenicidad de la BCG. Actualmente se encuentran en protocolos de estudios dos tipos de vacunas de subunidad de TB: la primera es de vectores virales expresando antígeno para *M. tuberculosis* y la segunda de proteínas de fusión recombinantes de *M. tuberculosis*. La primera vacuna autorizada para estudiarse en ensayos clínicos en la edad pediátrica es la vacuna de vector viral, MVA85A.<sup>67</sup> El nombre comercial es *Ankara* y utiliza el antígeno de TB Ag85A. Este ensayo clínico demostró resultados prometedores al demostrar una respuesta mediada por Th1 y Th17 específica contra el antígeno en cuestión; sin embargo, la vacuna no tiene significancia clínica contra TB latente. La vacuna tampoco tiene mayor eficacia para evitar la TB activa en comparación a la BCG sola. Otras vacunas de subunidades se han estudiado en niños (M72/AS01e, AERAS-402 y H4:IC31) y parecen ser



seguras en este grupo de edad, sin embargo, la respuesta inmunogénica es muy pobre en comparación al adulto.<sup>68-70</sup> La aceleración y expansión de la línea de producción de la vacuna pediátrica contra la TB es esencial para proteger a los niños de esta enfermedad, y así lograr un futuro libre de TB.

## **Capítulo 3 – Metodología**

### ***3.1- Diseño del estudio***

Clasificación del estudio:	Investigación clínica
Finalidad del estudio:	Descriptivo
Tipo de investigación:	Observacional
En relación con el tiempo:	Retrospectivo
Características del estudio:	Longitudinal
Lugar del estudio:	Unicéntrico

### ***3.2 – Materiales y métodos***

#### ***3.2.1 – Participantes***

Se incluyeron pacientes pediátricos (0 a 16 años) hospitalizados con diagnóstico de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar, tales como tuberculosis ganglionar, meníngea, miliar, ósea, pleural o intestinal.

#### ***3.2.2 – Lugar***

Este estudio unicéntrico se llevó a cabo en el Hospital Regional Materno Infantil (HRMI). Se trata de un hospital de referencia poblacional, de tercer nivel de atención materno-infantil. Se atienden pacientes del estado de Nuevo León y la región del noreste de México. En dicho hospital se da atención a pacientes pediátricos hasta los 16 años de edad cumplidos. La dirección del hospital es en la calle Aldama #460, en la colonia San Rafael, en la ciudad Guadalupe, Nuevo León, México.

### 3.2.3 – *Tiempo*

Este estudio se llevó a cabo entre febrero del 2012 hasta enero del 2021. Se eligió el 2012 como el inicio de este estudio, puesto que en este año se comenzó a utilizar el expediente electrónico en el HRMI. La duración total del estudio fue de 9 años.

### 3.2.4 – *Criterios de inclusión*

Los siguientes fueron los criterios de inclusión de este estudio:

- Paciente pediátricos de 0 a 16 años.
- Diagnóstico bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado para enfermedad pulmonar o extrapulmonar de tuberculosis según la Guía de Práctica Clínica Mexicana o la Organización Mundial de la Salud.
- La confirmación bacteriológica fue apoyada con métodos tales como prueba de tuberculina (PPD), IGRAs, BAAR, PCRrt, cultivo o biopsia.
- Clínica sugestiva de tuberculosis se define como: tos persistente por más de 2 semanas, pérdida de peso, falla al crecimiento, contacto de tuberculosis, estudios radiológicos, entre otras.
- Consentimiento informado firmado por parte de los padres.

### 3.2.5 – *Criterios de exclusión*

Los siguientes fueron los criterios de exclusión de este estudio:

- Pacientes mayor o igual a 17 años
- Pacientes con expediente electrónico incompleto
- Paciente sin consentimiento informado

### 3.2.6 – Técnicas y procedimientos diagnósticos utilizados

Los criterios diagnósticos utilizados fueron apegados a la Guía de Práctica Clínica Mexicana y a los de la Organización Mundial de la Salud. El diagnóstico se hace con una combinación de manifestaciones clínicas (1) y radiológicas (2) sugestivas de tuberculosis con diagnóstico bacteriológico con prueba de tuberculina (3), ensayos de liberación de interferón-gamma (4), detección de bacilos alcohol-ácido resistentes (5), pruebas de amplificación de ácido nucleico (6), cultivo de micobacterias (7) o biopsia de tejido u otros especímenes clínicos (8). La **Tabla 10** menciona los criterios, las técnicas y procedimientos diagnósticos utilizados en este estudio.

**Tabla 10.** Criterios diagnósticos de tuberculosis en niños de acuerdo con la Guía de Práctica Clínica Mexicana y la Organización Mundial de la Salud

<p><b>(1) Presentación clínica</b></p>	<p>La presentación clínica de la infección por tuberculosis pulmonar es inespecífica, pero debe plantearse cuando los pacientes presentan tos inexplicable durante más de 2 semanas, fiebre, pérdida de peso y retraso del crecimiento. Los pacientes mayores pueden presentar fiebre y sudoración nocturnas, hemoptisis, dolor torácico o fatiga.</p> <p>Los síntomas de la tuberculosis extrapulmonar dependen de la zona afectada. La tuberculosis renal puede causar hematuria. La tuberculosis meníngea puede causar dolor de cabeza, confusión, rigidez de nuca, vómitos o irritabilidad. La tuberculosis ósea puede provocar dolor en la zona afectada. La tuberculosis laríngea puede provocar ronquera. La tuberculosis de los ganglios linfáticos puede causar inflamación dolorosa de los afectados de uno o más ganglios linfáticos.</p>
<p><b>(2) Criterios radiológicos</b></p>	<p>Las imágenes torácicas (radiografía y TAC) son herramientas útiles para diagnosticar la tuberculosis pulmonar, el sitio más común de infección. El estudio de imagen inicial suele ser una radiografía de tórax en proyección postero-anterior. Radiografía de tórax en proyección lateral puede apoyar al diagnóstico, especialmente en los niños. La TAC puede proveer información adicional y más detallada de las estructuras del tórax; sin embargo,</p>

	<p>tiene mayor costo y genera mayor radiación. Anormalidades observadas en estudio de imagen puede ser sugestiva de la enfermedad, sin embargo, nunca es diagnóstica por si sola.</p> <p>Los hallazgos radiográficos comunes en la tuberculosis pulmonar son: infiltrados pulmonares, derrame pleural, cavitación, calcificaciones, adenopatías, neumotórax, entre otros. Las anormalidades radiográficas son frecuentemente encontradas en los segmentos apicales y posteriores del lóbulo superior, así como en los segmentos superiores del lóbulo inferior; sin embargo y especialmente en pacientes inmunosuprimidos, lesiones pueden ocurrir en cualquier parte del pulmón y pueden diferir en tamaño, forma, densidad y cantidad de cavidades.</p>
<p><b>(3) Prueba cutánea de la tuberculina (Mantoux) o derivado proteínico purificado (PPD)</b></p>	<p>Se realiza una inyección intradérmica de 5UT de PPD y se mide el diámetro de la induración 48-72 después de la inyección. La prueba PPD se considera positiva con una induración de al menos 10 mm. Una induración de al menos 5 mm puede considerarse positiva en pacientes inmunocomprometidos (uso crónico de corticosteroides o pacientes VIH positivos), pacientes con contacto reciente con un paciente tuberculoso activo, pacientes con evidencia radiográfica de tuberculosis inactiva o pacientes con hallazgos clínicos de tuberculosis activa. En este estudio se utilizó TUBSERSOL ® (Sanofi Pasteur; Lyon, Francia).</p>
<p><b>(4) Ensayos de liberación de interferón gamma (IGRA)</b></p>	<p>Los IGRA ayudan a los clínicos a distinguir a las personas infectadas por <i>M. tuberculosis</i> de las no infectadas. Cabe destacar que una reacción negativa no excluye el diagnóstico de tuberculosis. En este estudio se utilizó la prueba QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test (QFT-GIT) ® (QIAGEN; Hildren, Alemania).</p>
<p><b>(5) Bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) en frotis</b></p>	<p>La detección de bacilos acidorresistentes en frotis examinados microscópicamente puede aportar pruebas bacteriológicas de <i>M. tuberculosis</i>. La tinción se realizó con Ziehl-Neelsen. La obtención de muestras para BAAR se obtuvo mediante tos, esputo inducido, broncoscopia y aspiración gástrica cuando fue necesario.</p>

<p><b>(6) Prueba de amplificación del ácido nucleico (NAAT)</b></p>	<p>Las NAAT deben realizarse en pacientes con signos y síntomas de tuberculosis en los que se sospeche de tuberculosis, pero que aún no se haya establecido el diagnóstico. En este estudio, la NAAT se realizó con GeneXpert® IV (Cepheid; Sunnyvale, California, Estados Unidos).</p>
<p><b>(7) Cultivo de Micobacterias</b></p>	<p>El cultivo es el estándar de para la confirmación de la tuberculosis por laboratorio. Sin embargo, en ausencia de un cultivo positivo, el diagnóstico también puede realizarse basándose únicamente en la presentación clínica. Siempre debe obtenerse un cultivo, independientemente de los resultados de AFB o NAAT. Dependiendo del método, los cultivos requieren un período de incubación de aproximadamente 8 a 12 semanas. En este estudio se utilizó el sistema de cultivo en caldo BD BACTEC ® MGIT® 960 (Becton, Dickinson and Company; Franklin Lakes, Nueva Jersey, Estados Unidos). Asimismo, la susceptibilidad a los fármacos se obtuvo utilizando esta plataforma.</p>
<p><b>(8) Biopsia de tejido y otras muestras clínicas</b></p>	<p>Para diagnosticar la tuberculosis extrapulmonar deben obtenerse biopsias y diversas muestras clínicas (orina, LCR, líquido pleural o pus).</p>

### 3.2.7 – Variables

En la **Tabla 11** se mencionan las variables que fueron utilizados en la base de datos y que se analizaron en este estudio. Se mencionará la definición conceptual y operacional de cada una de las variables. Así mismo se define el tipo de variable (cualitativo o cuantitativo) y la fuente de donde se obtuvo la información.

**Tabla 11.** Variables para extraer en la base de datos y que fueron analizadas en el estudio.

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Fuente de información</b>
<b>Edad</b>	Tiempo que transcurre entre el nacimiento hasta el momento del estudio.	Años cumplidos del paciente en el momento del diagnóstico de tuberculosis.	Cuantitativa continua	Expediente electrónico – Historia clínica
<b>Sexo</b>	Género del paciente	Género asignado: masculino o femenino.	Cualitativa	Expediente electrónico - Historia clínica
<b>Peso al ingreso</b>	Peso del paciente al momento del ingreso hospitalario cuando se hizo el diagnóstico de tuberculosis.	Peso en kilogramos momento del ingreso hospitalario cuando se hizo el diagnóstico de tuberculosis.	Cuantitativa continua	Expediente electrónico - Historia clínica u hoja de atención a urgencias.
<b>Peso para la edad y sexo (según la OMS)</b>	Según las tablas de normalidad de la OMS, definir el peso promedio (p50) de la edad y sexo del paciente.	Peso en kilogramos para la edad y sexo del paciente según las tablas de normalidad de la OMS (p50).	Cuantitativa continua	Tablas de normalidad de peso para la edad y sexo de la OMS
<b>Grado de desnutrición (según Gómez)</b>	Según la clasificación de Federico Gómez et al. se clasifico el grado de desnutrición. Formula: $[(\text{Peso} \times 100) / \text{Peso ideal para la edad}]$ .	Porcentaje del déficit de peso se clasifica en: - Grado I (leve): 10-24% - Grado II (moderado): 24-40% - Grado III (grave): >40%	Cuantitativa	Calculo con peso al ingreso y el peso para la edad y sexo (según tablas de la OMS).
<b>Tipo de tuberculosis (según localización)</b>	Clasificación según localización anatómica de la infección por bacilos <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .	Las localizaciones anatómicas en donde puede ocurrir esta infección son: pulmonar, meníngea, ganglionar, miliar	Cualitativa	Expediente electrónico - Historia clínica, resultados de laboratorio y

<b><i>anat6mica de la infecci6n)</i></b>		(diseminada), 6sea, renal, pleural, intestinal, entre otras.		notas de evoluci6n.
<b><i>Tipo de localidad de vivienda</i></b>	Clasificaci6n dicot6mica para definir el tipo de localidad donde viven los pacientes. Esto se hace en base al numero de habitantes de ciudad en donde se encuentra su vivienda.	Se define como 6rea metropolitana cuando se encuentra en un municipio con mas de 50,000 habitantes. Se define como micropolitano cuando vive en un municipio con menos de 50,000 habitantes.	Cualitativa	Expediente electr6nico - Historia cl6nica
<b><i>Estado de vacunaci6n BCG</i></b>	Historia de vacunaci6n de BCG (Bacilo Calmette-Guerin), ya sea referido por los padres, evidencia en la cartilla nacional de vacunaci6n o presencia de cicatriz de vacunaci6n BCG.	Estado puede ser vacunado o no vacunado.	Cualitativa	Expediente electr6nico - Historia cl6nica
<b><i>COMBE</i></b>	Historia o conocimiento de contacto estrecho del paciente con una persona con diagn6stico cl6nico o bacteriol6gico de tuberculosis.	El COMBE puede ser positivo o negativo. En caso de tener identificado el contacto, mencionar quien fue: madre, padre, abuelos, hermanos, t6os, entre otros.	Cualitativa	Expediente electr6nico - Historia cl6nica
<b><i>Comorbilidades</i></b>	Historia de antecedentes personales patol6gicos de alguna comorbilidad relacionada con enfermedad tuberculosa grave.	Mencionar antecedentes personales patol6gicos, por ejemplo: infecci6n por VIH, inmunodeficiencia, c6ncer, etc).	Cualitativa	Expediente electr6nico - Historia cl6nica



<b><i>Signos y síntomas de tuberculosis (general)</i></b>	Hallazgos clínicos encontrados en el interrogatorio y exploración física dirigida hacia los signos y síntomas más comunes de la tuberculosis.	Fiebre, pérdida de peso, tos, astenia, adinamia, hiporexia, fatiga, adenomegalia, hepatomegalia, esplenomegalia, diaforesis nocturna, entre otros.	Cualitativa	Expediente electrónico - Historia clínica
<b><i>Signos y síntomas de tuberculosis meníngea</i></b>	Hallazgos clínicos encontrados en el interrogatorio y exploración física dirigida hacia los signos y síntomas más comunes de la tuberculosis meníngea.	Convulsiones generalizadas, fiebre, vómito, signos meníngeos, cefalea, irritabilidad, pérdida de peso, mareo, alteraciones de nervios craneales, entre otros.	Cualitativa	Expediente electrónico - Historia clínica
<b><i>Estudios diagnósticos de confirmación</i></b>	Análisis de laboratorio o gabinete realizados y con resultado positivo para el diagnóstico de infección por tuberculosis.	Los estudios diagnósticos para considerar son: estudio de imagen de tórax, PPD, IGRA, BAAR, NAAT, cultivo de micobacteria o biopsia.	Cualitativa	Expediente electrónico - Historia clínica sistema de laboratorios, y notas de evolución
<b><i>Hallazgos de los estudios de imagen de tórax</i></b>	Descripción de los hallazgos obtenidos en los estudios de imagen del tórax (radiografía o TAC de tórax).	Hallazgos para considerar son derrame pleural, infiltrados intersticiales, lesiones cavitadas, infiltrados miliares, calcificaciones, infiltrados peribronquiales, atelectasias, adenopatía, ensanchamiento mediastinal, opacidad no homogénea, infiltrados basales, consolidación,	Cualitativa	Expediente electrónico - historia clínica, notas de evolución

		neumotórax, otros hallazgos.		
<b><i>Hallazgos en los estudios de imagen de encéfalo</i></b>	Descripción de los hallazgos obtenidos en los estudios de imagen de encéfalo (TAC o resonancia magnética).	Hallazgos para considerar son hidrocefalia, aracnoiditis basal, vasculitis, tuberculoma, edema cerebral, infartos o hemorragias del parénquima cerebral.	Cualitativa	Expediente electrónico - historia clínica, notas de evolución, reporte de estudio de gabinete.
<b><i>Características de citoquímico de líquido cefalorraquídeo (LCR)</i></b>	Descripción de las características obtenidas en el citoquímico de LCR	Valor numérico de celularidad, proteínas y glucosa en LCR. Así mismo, mencionar la presencia de pleocitosis (>5 células/ microL), hiperproteinorraquia (>60 mg/dL) e hipogluorraquia (<50 mg/dL).	Cuantitativo y cualitativo.	Expediente electrónico - notas de evolución y resultados de laboratorio.
<b><i>Esquema de tratamiento</i></b>	Descripción del esquema antifímico empleado.	Describir si el tratamiento empleado fue el esquema tradicional con la fase intensiva a base de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol; seguido por fase de seguimiento con isoniazida y rifampicina. Especificar si se utilizó algún esquema de segunda línea.	Cualitativo	Expediente electrónico - historia clínica, notas de evolución

<b><i>Duración del tratamiento</i></b>	Duración del esquema antimicótico para tratar la tuberculosis.	Esquemas de tratamiento: - 2 meses de tratamiento intensivo y 4 meses de soporte (6 meses total) - 2 meses de tratamiento intensivo y 10 meses de soporte (12 meses total) - 2 meses de tratamiento intensivo y 7 meses de soporte (9 meses total) - Especificar otro	Cualitativa	Expediente electrónico - Historia clínica y notas de seguimiento
<b><i>Resultado del tratamiento</i></b>	Definición operacional según la OMS sobre los resultados al tratamiento antifímico.	Se clasificaron en: - Curado/completo - En curso (al momento de realizar el estudio) - Falla/muerte.	Cualitativa	Expediente electrónico - Historia clínica, notas de seguimiento, egreso, o de defunción.

### 3.2.8 – Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de las **Tablas 12 - 16** se utilizó Microsoft Excel® 2020 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA). La tabla de epidemiología (**Tabla 12**) con las características de cada presentación clínica de tuberculosis se utilizaron números absolutos y porcentajes del número de pacientes por subgrupo y, en la última columna, del total de la muestra. Únicamente para la variable numérica de edad se usó media aritmética con desviación estándar. En la tabla de manifestaciones clínicas por presentación clínica de tuberculosis (**Tabla 13**) se mencionaron los números absolutos de pacientes y el porcentaje de cada signo y síntoma por subtipo de tuberculosis. En la tabla de manifestaciones clínicas, radiológicas y de LCR en la tuberculosis meníngea (**Tabla 14**) se utilizaron números absolutos y porcentajes para las

manifestaciones clínicas, hallazgos de imagen y características del LCR. Únicamente para la variable numérica de las características del LCR se utilizó la media aritmética con desviación estándar para presentar la información. En la tabla de estudios diagnósticos (**Tabla 15**) se utilizó el porcentaje de pacientes con resultado alterado en cada tipo de estudio (radiografía, PPD, IGRA, BAAR, NAAT, cultivo y biopsia). En la tabla de anomalías en estudio de imagen de tórax (**Tabla 16**) se usaron números absolutos y porcentajes de cada hallazgo.

Para realizar el análisis estadístico de la tabla de resultados del tratamiento (**Tabla 17**) se utilizó el programa *Statistical Package for Social Sciences*, versión IBM® SPSS® 13.0 (SPSS Inc, Chicago, IL). Para analizar la relación entre las características (tipo de tuberculosis, edad del paciente, sexo, localización de vivienda, estado de vacunación de BCG e inmunodeficiencia) con el desenlace clínico (tratamiento completo/curado vs. muerte) se utilizaron las pruebas t-Student y Chi-cuadrado. La prueba t-Student fue utilizada para las variables cuantitativas y la prueba de Chi-cuadrado para las variables cualitativas. Todas las pruebas de hipótesis estadísticas fueron de dos caras (*2-sided hypothesis*). En este estudio, un valor-p menor a 0.05 se consideró estadísticamente significativos.

### **3.3 – Consideraciones éticas**

#### **3.3.1 – Cumplimiento con las leyes y regulaciones**

Este estudio se realizó en total conformidad con la guía de la Conferencia Internacional de Harmonización (en inglés, *International Conference on Harmonization*) de las Buenas Prácticas Clínicas. Así mismo se llevó a cabo en congruencia con los principios de la Declaración de Helsinki y con las leyes y regulaciones de México.

### 3.3.2 – Consentimiento informado

Se verificó y se tiene los avisos de privacidad de los pacientes incluidos en este estudio. Dentro del aviso de privacidad en la sección de finalidades secundarias menciona que al firmar el consentimiento informado se puede utilizar dicho documento con fines académicos de investigación clínica y generación de tesis. A continuación se citará el párrafo del aviso de privacidad en donde menciona que la información del paciente podrá ser utilizada para fines de investigación: *<De manera adicional y con el fin de darle seguimiento a su trámite, algunos y/o todos los datos podrán ser utilizados por el personal de esta Dependencia que así lo requiera para el debido ejercicio de sus atribuciones, lo anterior a efecto de realizar actividades de fomento, visitas de vigilancia sanitaria, notificaciones, investigaciones y las demás que pueda indicar la normatividad aplicable según sea el caso.>*

Este aviso de privacidad de la Secretaría de Salud de Nuevo León se puede encontrar completo en la siguiente liga: [https://www.saludnl.gob.mx/drupal/sites/default/files/u252/aviso\\_de\\_privacidad\\_integral\\_regulacion\\_sanitaria\\_2.pdf](https://www.saludnl.gob.mx/drupal/sites/default/files/u252/aviso_de_privacidad_integral_regulacion_sanitaria_2.pdf)

### 3.3.3 – Comité de Ética

Este estudio fue revisado y autorizado con el comité de ética del HRMI a nombre del Dr. Eduardo Noé Nava Guerrero, presidente del Comité de Investigación y Comité de Ética en Investigación del HRMI. Dicha aprobación fue realizada el día 24 de enero del 2022 con el número de oficio 82/2022 y con el número de pre-registro DEISC-PR-19 01 21 063.

### 3.3.4 – Confidencialidad

La información médica de los pacientes obtenida en este estudio es confidencial y sólo puede divulgarse a terceros según lo permite la forma de consentimiento informado (o la autorización por separado para usar y revelar la información personal sobre la salud) firmada por el paciente, a menos que lo permita o lo requiera la ley. La información médica puede entregarse al médico personal del paciente u otro personal médico adecuado responsable del bienestar del paciente con fines de tratamiento. Los datos generados en este estudio deben estar disponibles para sus inspecciones previa solicitud por parte de representantes de las autoridades sanitarias nacionales y locales, y el IRB/EC, según corresponda.

## Capítulo 4 – Resultados

### 4.1 – Características epidemiológicas según la presentación clínica de tuberculosis (Tabla 12)

Presentación clínica de TB	TB pulmonar n (%)	TB ganglionar n (%)	TB meníngea n (%)	TB miliar n (%)	TB ósea n (%)	Otros <sup>a</sup> n (%)	Total n
<b>n=</b>	51	21	14	7	4	3	100
<b>Sexo</b>							
<i>Hombre</i>	27 (53%)	10 (48%)	8 (57%)	5 (71%)	3 (75%)	1 (33%)	54
<i>Mujer</i>	24 (47%)	11 (52%)	6 (43%)	2 (29%)	1 (25%)	2 (67%)	46
<b>Edad en años</b>							
<i>Media ± DE</i>	10.32 ± 4.14	7.76 ± 4.86	5.1 ± 5.17	9.18 ± 5.3	2.5 ± 1.3	11.67 ± 4.16	7.76 ± 1.49
<b>Grupos de edad</b>							
<i>&lt;1 year</i>	1 (2%)	0 (0%)	4 (29%)	1 (14%)	0 (0%)	0 (0%)	6
<i>1-4 years</i>	6 (12%)	7 (33%)	4 (29%)	1 (14%)	4 (100%)	0 (0%)	22
<i>5-12 years</i>	21 (42%)	10 (48%)	4 (29%)	2 (29%)	0 (0%)	1 (33%)	38
<i>13-18 years</i>	23 (46 %)	4 (19%)	2 (14%)	3 (43%)	0 (0%)	2 (67%)	34
<b>Tipo de localidad de vivienda<sup>b</sup></b>							
<i>Metropolitana</i>	38 (75%)	17 (81%)	11 (79%)	6 (86%)	4 (100%)	3 (100%)	79
<i>Micropolitana</i>	13 (25%)	4 (19%)	3 (21%)	1 (14%)	0 (0%)	0 (0%)	21
<b>COMBE</b>							
<i>Positivo</i>	35 (69%)	8 (38%)	6 (43%)	5 (71%)	2 (50%)	1 (33%)	57
<i>Negativo</i>	16 (31%)	13 (62%)	8 (57%)	2 (29%)	2 (50%)	2 (67%)	43
<b>Estado de vacunación de BCG</b>							
<i>No vacunado</i>	21 (41%)	11 (52%)	9 (64%)	4 (57%)	2 (50%)	2 (66%)	49
<i>Vacunado</i>	30 (59%)	10 (48%)	5 (36%)	3 (43%)	2 (50%)	1 (33%)	51
<b>Comorbilidades</b>							
<i>VIH</i>	2 (4%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3
<i>Cancer<sup>c</sup></i>	1 (2%)	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33%)	3
<i>Fibrosis quística</i>	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2
<i>Asma</i>	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2
<i>Síndrome Down</i>	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (14%)	0 (0%)	1 (33%)	3
<i>Otras comorbilidades<sup>d</sup></i>	5 (10%)	2 (10%)	0 (0%)	1 (14%)	0 (0%)	1 (33%)	10

<b>Grado de Desnutrición</b> (de acuerdo con la clasificación de peso para la edad de Federico Gómez et al <sup>c</sup> )							
<i>Leve</i> (Grado 1, 75-90%)	11 (21%)	7 (33%)	2 (14%)	1 (14%)	0 (0%)	1 (33%)	22
<i>Moderado</i> (Grado 2, 60-74%)	4 (8%)	2 (10%)	3 (21%)	2 (29%)	0 (0%)	1 (33%)	12
<i>Grave</i> (Grado 3, <60%)	5 (10%)	0 (0%)	1 (7%)	2 (29%)	0 (0%)	0 (0%)	8
<b>Resultado del tratamiento</b>							
<i>Curado/Completo</i>	29 (57%)	13 (62%)	5 (36%)	1 (14%)	2 (50%)	2 (67%)	52
<i>Tratamiento en curso</i>	19 (37%)	8 (38%)	4 (29%)	4 (57%)	1 (25%)	0 (0%)	36
<i>Muerto</i>	3 (6%)	0 (0%)	5 (36%)	2 (29%)	1 (25%)	1 (33%)	12
<p><sup>a</sup> Otros: Tuberculosis intestinal o renal</p> <p><sup>b</sup> Localidad metropolitana (población &gt;50,000) y micropolitana (población &lt;50,000)</p> <p><sup>c</sup> Cáncer: Dos pacientes con leucemia linfoblástica aguda y un paciente con linfoma de Hodgkin.</p> <p><sup>d</sup> Otras comorbilidades: hipotiroidismo, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus, enfermedad granulomatosa crónica, síndrome dismórfico no especificado y neumopatía no especificada. Un paciente presentaba múltiples comorbilidades como insuficiencia renal crónica, síndrome de Cushing y trasplante renal.</p> <p><sup>e</sup> Clasificación del grado de desnutrición según Gómez = <math>\frac{\text{peso real} \times 100}{\text{peso ideal para la edad}}</math></p>							

#### 4.2 – Signos y síntomas generales según la presentación clínica de la tuberculosis (Tabla 13)

	<b>TB pulmonar</b> n (%)	<b>TB ganglionar</b> n (%)	<b>TB meningea</b> n (%)	<b>TB miliar</b> n (%)	<b>TB ósea</b> n (%)	<b>Otros<sup>a</sup></b> n (%)	<b>Total</b> n
<b>n=</b>	<b>51</b>	<b>21</b>	<b>14</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>100</b>
<i>Fiebre</i>	36 (70.6%)	10 (47.6%)	9 (64.3%)	6 (85.7%)	2 (50%)	2 (66.7%)	65
<i>Tos</i>	43 (84.3%)	1 (4.8%)	5 (35.7%)	5 (71.4%)	1 (25%)	1 (33.3%)	56
<i>Pérdida de peso</i>	23(45.1%)	3 (14.3%)	5 (35.7%)	4 (57.1%)	0 (0%)	2 (66.7%)	37
<i>Linfadenopatía</i>	6 (11.8%)	21(100%)	2 (14.3%)	3 (42.9%)	0 (0%)	2 (66.7%)	34
<i>Hiporexia</i>	17 (33.3%)	4 (19%)	5 (35.7%)	2 (28.6%)	0 (0%)	2 (66.7%)	30
<i>Astenia/Adinamia</i>	14 (27.5%)	3 (14.3%)	6 (42.9%)	2 (28.6%)	0 (0%)	2 (66.7%)	27
<i>Sudoración nocturna</i>	3 (5.9%)	3 (14.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6
<i>Fatiga</i>	3 (5.9%)	0 (0%)	3 (21.4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6
<i>Hepatomegalia</i>	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (42.9%)	0 (0%)	1 (33.3%)	5
<i>Esplenomegalia</i>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (14.3%)	0 (0%)	0 (0%)	1
<sup>a</sup> Otros: Tuberculosis intestinal o renal							



**4.3 – Características clínicas, radiológicas y del líquido cefalorraquídeo en tuberculosis menígea (Tabla 14)**

<b>Signos y síntomas (n=14)</b>	<b>n (%)</b>
<i>Convulsiones generalizadas</i>	10 (71.4%)
<i>Fiebre</i>	10 (71.4 %)
<i>Vomito</i>	7 (50.0%)
<i>Signos meníngeos<sup>a</sup></i>	6 (42.9%)
<i>Cefalea</i>	5 (35.7%)
<i>Irritabilidad</i>	5 (35.7%)
<i>Pérdida de peso</i>	5 (35.7%)
<i>Mareo</i>	4 (28.6%)
<i>Alteración de los pares craneales</i>	3 (21.4%)
<i>Otros<sup>b</sup></i>	7 (50.0%)
<b>Hallazgos en imagen de encéfalo (TC o IRM)<sup>c</sup> (n=14)</b>	<b>n (%)</b>
<i>Hidrocefalo</i>	10 (71.4%)
<i>Aracnoiditis basal</i>	9 (64.3%)
<i>Vasculitis</i>	2 (14.3%)
<i>Tuberculoma</i>	2 (14.3%)
<i>Edema cerebral</i>	2 (14.3%)
<i>Infartos del parénquima cerebral</i>	1 (7.1%)
<i>Hemorragia del parénquima cerebral</i>	1 (7.1%)
<b>Características del líquido cefalorraquídeo (n=13)<sup>d</sup> - Frecuencia</b>	<b>n (%)</b>
<i>Pleocitosis (&gt;5 células/microL)</i>	11 (84.6%)
<i>Hiperproteïnoraquia (&gt;60 mg/dL)</i>	10 (76.9%)
<i>Hipogluorraquia (&lt;50 mg/dL)</i>	10 (76.9%)
<b>Características del líquido cefalorraquídeo (n=13)<sup>d</sup> - Numérico</b>	<b>Mediana (RIQ)</b>
<i>Citología (células/microL)</i>	120 (30-227)
<i>Proteínas (mg/dL)</i>	112 (78-576)
<i>Glucosa (&lt;50 mg/dL)</i>	25 (16-47)

<sup>a</sup> Rigidez de nuca, signo de Kernig, signo de Brudzinski o cefalea por acentuación de sacudidas.  
<sup>b</sup> Otros: alteración del estado de conciencia, macrocefalia, hipotonía, alteración de los reflejos.  
<sup>c</sup> Tomografía axial computarizada o imagen por resonancia magnética de encéfalo.  
<sup>d</sup> No se realizó punción lumbar en un paciente debido a una úlcera sacra extensa. Los porcentajes, medianas y rangos intercuartiles (RIQ) se calcularon utilizando 13 pacientes como tamaño de la muestra.

#### 4.4 – Estudios diagnósticos para tuberculosis pediátrica (Tabla 15)

Estudios diagnósticos	Porcentaje
<b>Estudios de Imagen</b>	
<i>Radiografía o TAC de tórax</i>	68%
<b>Detección de <i>M. tuberculosis</i></b>	
<i>Derivado proteínico purificado (PPD)</i>	36%
<i>Ensayos de liberación de interferón-gamma (IGRA)</i>	3%
<b>Examen bacteriológico de especímenes</b>	
<i>Bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) en frotis</i>	20%
<i>Prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT)</i>	7%
<i>Cultivo de micobacterias</i>	12%
<b>Pruebas anatomopatológicas</b>	
<i>Biopsia</i>	19%

#### 4.5 – Hallazgos en imagen de tórax (radiografía o CT) en niños con tuberculosis (Tabla 16)

Hallazgo en imagen (n=68)	n (%)
<i>Linfadenopatía</i>	48 (70.5%)
<i>Infiltrados pulmonares</i>	33 (48.5%)
- <i>Intersticial</i>	26 (38.2%)
- <i>Miliar</i>	7 (10.3%)
<i>Derrame pleural</i>	21 (30.9%)
<i>Cavitaciones</i>	10 (14.7%)
<i>Calcificaciones</i>	7 (10.3%)
<i>Atelectasias</i>	5 (7.4%)
<i>Neumotórax</i>	1 (1.5%)
<i>Bronquiectasias</i>	1 (1.5%)
<i>Derrame pericárdico</i>	1 (1.5%)

4.6 – Resultados del tratamiento de acuerdo con las características epidemiológicas (Tabla 17)

Características	Curado (n= 52)	Muerte (n= 12)	valor-p	Total** (n=64)
<b>Presentación clínica</b>			<b>.009*</b>	
TB pulmonar	29 (82.8%)	6 (17.1%)		35
TB ganglionar	13 (100%)	0 (0%)		13
TB meníngea	5 (55.5%)	4 (44.4%)		9
TB miliar	1 (33.3%)	2 (66.6%)		3
TB ósea	2 (100%)	0 (0%)		2
Otras	2 (100%)	0 (0%)		2
<b>Grupo de edad (en años)</b>			<b>0.174</b>	
<1	1 (33.3%)	2 (66.6%)		3
1-4	14 (87.5%)	2 (12.5%)		16
5-12	19 (82.6%)	4 (17.4%)		23
13-18	18 (81.8%)	4 (18.1%)		22
<b>Sexo</b>			<b>0.447</b>	
Hombre	28 (84.8%)	5 (15.1%)		33
Mujer	24 (77.4%)	7 (22.6%)		31
<b>Tipo de localidad</b>			<b>0.460</b>	
Metropolitana	14 (87.5%)	2 (12.5%)		16
Micropolitana	38 (79.1%)	10 (20.9%)		48
<b>Estado de BCG</b>			<b>0.2</b>	
Vacunado	14 (87.5%)	2 (12.5%)		32
No vacunado	24 (75%)	8 (25%)		32
<b>Inmunodeficiencia<sup>a</sup></b>			<b>0.015*</b>	
Yes	4 (50%)	4 (50%)		8
No	48 (85.7%)	8 (14.3%)		56

<sup>a</sup> Cancer, HIV, chronic granulomatous disease, systemic lupus erythematosus.

\* Valor-p menor a 0.05 es considerado estadísticamente significativo.

\*\* Se excluyeron a los pacientes que estaban en tratamiento al momento de realización del estudio.

## **Capítulo 5 – Análisis y discusión de resultados**

### ***5.1 – Características epidemiológicas según la presentación clínica de tuberculosis***

La enfermedad de TB tiene una distribución global. La OMS estableció una estrategia para acabar con la TB estableciendo: hitos que abordan las tasas de incidencia, el número de muertes, el acceso a medicamentos, entre otros factores.<sup>59</sup> En los últimos años, se ha detectado un retroceso mundial en la lucha contra la TB.<sup>64</sup> Este fenómeno también se ha observado en las Américas; donde países como Venezuela y Argentina han doblado sus tasas de incidencia, y de donde países como Haití (151 por 100,000) y Perú (135 por 100,000) superan la tasa media de incidencia mundial (134 por 100,000).<sup>64, 71-74</sup> Según el Perfil de TB (*Tuberculosis Profile*), México pertenece a los 10 países con mayor incidencia de TB en las Américas, con una tasa de incidencia en 25 por cada 100,000 habitantes (rango 19-32).<sup>72</sup>

A pesar de que la incidencia de TB en México es inferior a la tasa mundial, la enfermedad tiene una carga alarmante que impacta en las esferas económicas, sociales y de salud. Además, al igual que muchos países, México enfrenta el desafío complejo del infradiagnóstico y los casos no reportados de TB, así como una distribución geográfica desigual que muestra una carga mayor en la región norte del país. Dado que la mayoría de los datos disponibles sobre TB se enfocan en la población adulta, es imperativo abordar la brecha de conocimiento de la TB pediátrica en México.

Nuestro estudio incluye una de las mayores cohortes de TB pediátrica de un solo centro, lo que nos permite contrastar nuestros hallazgos con otros estudios con metodologías similares. En nuestra población, la presentación de TB se distribuyó de manera equitativa entre TB pulmonar y

extrapulmonar (51 vs. 49%). Esta distribución es similar a la publicada en China y Nepal, en otras grandes cohortes pediátricas de hospitales de referencia terciaria.<sup>75,76</sup> En la literatura, TB pulmonar es significativamente más común que la TB extrapulmonar. En nuestra cohorte, la distribución fue equitativa entre la TB pulmonar y extrapulmonar; este hallazgo fue esperado, ya que la mayoría de los pacientes con TB pulmonar son tratados en clínicas ambulatorias de primer nivel, y nuestra cohorte incluyó pacientes hospitalizados que requerían atención de nivel terciario. Los niños tienen un mayor riesgo de TB extrapulmonar que los adultos.<sup>77</sup> La forma más común de TB extrapulmonar en nuestra cohorte fue la TB ganglionar. Esto es consistente con estudios previos donde los ganglios linfáticos son la localización principal de la TB extrapulmonar. Esto podría explicarse debido a la propagación linfohematógena predominante de los bacilos de tuberculosis en los niños.<sup>78,79</sup>

Observamos algunos datos epidemiológicos inesperados en nuestra cohorte. Existía mayor prevalencia de pacientes provenientes del área metropolitana. Una posible explicación para esto es que los pacientes del área metropolitana experimentan menos barreras para el acceso a la atención médica. La mayoría de nuestros pacientes tenían un contacto doméstico positivo con la TB e interesantemente, ninguno había recibido profilaxis post-exposición. Esto denota la importancia de reforzar el rastreo de contactos de TB y las estrategias de profilaxis pediátrica de TB. El estado de vacunación BCG era relativamente bajo, a pesar de que la vacuna está incluida en el esquema de vacunación mexicano. La vacuna BCG es utilizada para prevenir formas graves de TB; sin embargo, existe una disminución a la cobertura de la vacuna por varios factores, como la escasez del suministro en el país y la oposición a su administración por grupos de pediatras.

La TB es una de las infecciones que más afectan a los pacientes inmunocomprometidos debido a su alta frecuencia, morbilidad y mortalidad.<sup>80</sup> En nuestra cohorte, las comorbilidades que causan un estado de inmunosupresión estaban presentes en solo 7 pacientes (3 pacientes con VIH, 3 pacientes con quimioterapia y 1 paciente con inmunosupresión debido a trasplante renal). Lancelli et al. recomendaron que todos los pacientes inmunocomprometidos que se infectaron por TB, deberían de ser enviados a un centro de referencia de TB.<sup>81</sup> La malnutrición es un problema importante en la población mexicana. El hambre y la inseguridad alimentaria afecta al 18.2% de la población mexicana, alcanzando cifras de hasta 47% en localidades rurales del sur del país.<sup>82</sup> La asociación entre malnutrición y TB es bidireccional: la TB predispone a la pérdida de peso, y la malnutrición aumenta el riesgo de desarrollar TB 6-10 veces.<sup>83</sup> La malnutrición estaba presente en casi la mitad (42%) de los pacientes en la cohorte; extrapolado a la forma miliar (diseminada) de la enfermedad, la malnutrición estaba presente en el 72% de este grupo.

## ***5.2 – Signos y síntomas generales según la presentación clínica de la tuberculosis (Tabla 12)***

En esta cohorte, fiebre (65%) es la manifestación clínica más común seguida por tos (56%) y pérdida de peso (37%); esta distribución es similar a otras cohortes de TB pediátrica.<sup>84-87</sup> Como se mencionó anteriormente, estos tres datos clínicos son poco específicos y se pueden encontrar en entidades más comunes. Importante interrogar la cronicidad de estos síntomas; tos o fiebre intermitente que dura más de 2 semanas es altamente sospechoso de TB.<sup>88</sup> Analizando la distribución de las manifestaciones clínicas por presentación de TB se concluye que: tos es un síntoma sumamente frecuente en TB pulmonar (84.3%) y miliar (71.4%); linfadenopatía estuvo presente en todos los pacientes con TB ganglionar; astenia/adinamia y fatiga fue más prevalente

en TB meníngea (42.9% y 21.4%, respectivamente). Interesante notar que el síntoma clásico de sudoración nocturna fue presente en solo 6% de los pacientes.

No existen signos y síntomas específicos en el interrogatorio y examen físico para hacer el diagnóstico de TB pulmonar. En contraste, hay ciertas manifestaciones clínicas que son altamente sugestivas de TB extrapulmonar, tales como: presentar giba de rápida progresión es signo específico de TB ósea (enfermedad de Pott); linfadenopatía cervical de gran dimensión y no dolorosa, con o sin fístula, es altamente sugestiva de TB ganglionar. Otras manifestaciones clínicas que requieren de abordaje diagnóstico para excluir TB extrapulmonares son: sospechar TB meníngea cuando hay datos de irritación meníngea que no mejoran al inicio de antibioticoterapia empírica; descartar TB pleural o pericárdica cuando ocurre un derrame de estos; o pensar en TB abdominal cuando existe ascitis y distensión de asas intestinales.

### ***5.3 – Características clínicas, radiológicas y del líquido cefalorraquídeo en tuberculosis meníngea (Tabla 13)***

Esta cohorte presentó 14 pacientes con TB meníngea, lo cual nos permitió hacer un subanálisis de sus manifestaciones clínicas, hallazgos radiológicos y características del LCR. Esta descrito que al inicio de la enfermedad de TB meníngea se presentan datos neurológicos inespecíficos tales como cefalea, vómito e irritabilidad; niños con enfermedad más avanzada presentan datos clínicos como signos meníngeos (rigidez de nuca, signo de Kernig, o signo de Brudzinski), datos de hipertensión intracraneal (fontanela abombada, papiledema), alteración del estado de alerta, y movimientos anormales.<sup>89</sup> Datos clínicos de enfermedad avanzada fueron prevalentes en nuestra cohorte: convulsiones generalizadas (71.4%) y signos meníngeos (42.9%).

Esto es reflejo del estadio tardío en el cual se está haciendo el diagnóstico en nuestra población. Es crítico hacer el diagnóstico oportuno y temprano de esta presentación de TB, ya que esto reduce el índice de mortalidad y discapacidad.<sup>90</sup> Está descrito que el 65% de los pacientes que sobreviven a TB meníngea sufre una discapacidad motora, sensorial, o cognitiva; tratar de forma temprana a estos pacientes reduce la probabilidad de sufrir secuelas tales como: parálisis cerebral (hemiplejía), ceguera, sordera, discapacidad intelectual, alteración del comportamiento o neurodesarrollo.<sup>91-93</sup> Huynh et al. propusieron un algoritmo diagnóstico que inicia por la sospecha de TB meníngea en base a manifestaciones clínicas y factores de riesgo; sugiriendo estudios diagnósticos complementarios rápidos (BAAR, GeneXpert y neuroimagen); finalmente proponen un esquema de tratamiento extendido a más de 12 meses con antifímicos e iniciar con 8 semanas de esteroide.<sup>94</sup>

Los estudios de neuroimagen del sistema nervioso central (SNC) son esenciales en el abordaje diagnóstico de TB meníngea. Si bien, el estudio de mejor calidad para evaluar estructuras del SNC es la resonancia magnética con gadolinio, la TAC con contraste puede ser un estudio de imagen equiparable y con mayor accesibilidad en países en vías de desarrollo.<sup>95</sup> Los hallazgos de imagen más prevalentes se asemejan a los descritos en la literatura.<sup>96</sup> Estos fueron el hidrocéfalo (en su mayoría comunicante) y aracnoiditis basal; sin embargo, es interesante notar que solamente 2 pacientes presentaron los signos clásicos de vasculitis, tuberculoma e infarto/hemorragia de parénquima cerebral. En los casos con hallazgos sutiles que no permiten realizar el diagnóstico por TAC, se sugiere complementar con una resonancia magnética contrastada. Este estudio tiene mayor sensibilidad para identificar tuberculomas leptomeníngeos pequeños e infartos en etapas tempranas, los cuales son indetectables por TAC.<sup>97, 98</sup>



El análisis del LCR también es esencial en el abordaje diagnóstico de TB meníngea. Este estudio se obtiene mediante punción lumbar con previa valoración por estudio de imagen para descartar datos de hipertensión intracraneal. A 13 de 14 pacientes con TB meníngea se les realizó citoquímico de LCR, la única excepción fue debuda a una ulcera sacra extensa que imposibilitaba realizar la punción. La mayoría de los pacientes tuvieron los datos clásicos encontrados en el citoquímico de LCR: 11 pacientes con pleocitosis (de predominio linfocítico), 10 pacientes con hiperproteinorquia y 10 pacientes con hipogluorraquia.<sup>93, 99, 100</sup> Esta descrito que presentar un valor absoluto de glucosa menor a 40 mg/dL o proteínas mayor a 1 gr/L, ayuda a diferenciar la TB meníngea con otras causas infecciosas de meningitis, con una adecuada especificidad.<sup>101</sup> Sin embargo, 6 pacientes presentaron glucosa <40 mg/dL y solo 3 pacientes presentaron proteínas >1 gr/L; ejemplificando la pobre sensibilidad para hacer el diagnóstico de TB meníngea con estos datos.

Es importante mencionar que en ningún paciente se logró hacer el diagnóstico confirmatorio de TB meníngea por medio de cultivo de micobacteria, y solo obtuvimos resultado positivo para GeneXpert (NAAT) en 4 pacientes. Esta descrito que la naturaleza paucibacilar y el poco volumen de LCR obtenido por punción lumbar, dificulta el crecimiento por cultivo o la detección por microscopía (BAAR).<sup>102</sup> Recientemente (2020) se ha descrito, que la segunda generación de GeneXpert (XpertUltra) presenta mayor sensibilidad; sin embargo, no permite descartar la enfermedad, puesto que tiene un pobre valor predictivo negativo.<sup>103-105</sup> A pesar de las limitantes, esta herramienta diagnóstica permite confirmar la enfermedad de una forma rápida (<1.5 horas), lo cual es crucial para iniciar el tratamiento de forma oportuna y poder disminuir la mortalidad y discapacidad en esta presentación clínica.

#### **5.4 – Estudios diagnósticos para tuberculosis pediátrica (Tabla 14)**

No existe una herramienta diagnóstica eficaz para hacer el diagnóstico de TB en la edad pediátrica. El diagnóstico de TB es clínico, y una combinación de las herramientas diagnósticas (estudio de imagen, detección de *M. tuberculosis*, examen bacteriológico y pruebas anatomopatológicas) ayudan confirmar la enfermedad. Es importante reconocer que por la pobre sensibilidad de las pruebas diagnósticas, tener un resultado negativo no descarta la enfermedad.<sup>15</sup> El estudio con más resultados alterados fue hallazgos patológicos en la radiografía o TAC de tórax (68%); esto se puede explicar, ya que la mayoría de los pacientes en nuestra cohorte tenían infección activa en el parénquima pulmonar: TB pulmonar (51%) y miliar (14%). Se ahondará más en estos hallazgos en el siguiente apartado.

Los estudios diagnósticos de tamizaje para detección de *M. tuberculosis* son el PPD y los IGRAs. En el 2017, una guía clínica realizada por el conjunto de los organismos ATS, CDC, e IDSA sugirieron ciertas recomendaciones acerca de estos estudios de tamizaje. Ellos sugieren el uso de PPD sobre IGRAs en niños menores a 5 años, ya que no existe evidencia contundente para realizarlo en niños más pequeños.<sup>22</sup> Recientemente, la AAP (*Red Book, 2018*) extendió el uso de IGRAs en niños desde los 2 años. Este estudio ofrece mayor sensibilidad/especificidad sin presentar reacción cruzada contra la vacuna BCG, ni otras especies de micobacterias no tuberculosas. Además este estudio da el resultado de una forma más rápida (24 hrs vs. 72 hrs del PPD) y en una sola visita al médico.<sup>24, 106</sup> En nuestra cohorte solamente 3 pacientes presentaron un resultado positivo a IGRAs, esto se puede explicar por los siguientes factores: a diferencia del PPD, este estudio no se realiza en el laboratorio interno del HRMI; por su alto costo, no ha todos los pacientes se les realizó por laboratorio externo; y siguiendo las recomendaciones de la CDC,

no se realizó en pacientes menores de 5 años (aproximadamente el 40% de la muestra). Por el contrario, el PPD fue realizado en todos los pacientes con sospecha de TB, con resultado positivo en 36 pacientes.

Los estudios para confirmar TB en la edad pediátrica son a través de la detección bacteriológica con BAAR en frotis, NAAT y cultivos de micobacterias. Por la naturaleza paucibacilar y la dificultad de obtener una muestra adecuada en pacientes menores de 5 años, detección bacteriológica es un reto en este grupo de edad.<sup>24</sup> Esto se vio reflejado en nuestra cohorte, en que solamente se logró aislar la micobacteria en 22 pacientes. Se han propuesto técnicas semi-invasivas para mejorar la detección del microorganismo en la edad pediátrica, como el aspirado de jugo gástrico, inducción de esputo con o sin aspirado nasofaríngeo, técnica de hilo con capsula de gelatina, y la nueva opciones de realizar NAAT en heces.<sup>45, 107-109</sup>

### ***5.5 – Hallazgos en imagen de tórax (radiografía o TAC) en niños con tuberculosis (Tabla 15)***

Los estudios de imagen de tórax son de gran apoyo para el diagnóstico de TB pulmonar en la edad pediátrica; así mismo, ayudan a valorar la respuesta al tratamiento y a evaluar complicaciones propias de la enfermedad. Recordando que en la TB pediátrica los cultivos suelen ser negativos, el diagnóstico se hace en base a una combinación clínica, epidemiológica y radiológica. No obstante, los signos en las radiografías de tórax pueden ser inespecíficos y suele existir variación de interpretación; por tal motivo, apoyarse con TAC o resonancia magnética puede disminuir la dificultad en interpretación y facilita el diagnóstico. En esta cohorte, encontramos a 68 pacientes con algún hallazgo en imagen de tórax; sin embargo, solamente 58 pacientes tuvieron enfermedad del parénquima pulmonar (51 con TB pulmonar y 7 con TB miliar).

Los otros 10 pacientes tuvieron alteraciones en la radiografía; sin embargo, no se clasificó como TB pulmonar al no presentar otro dato clínico.

El signo radiológico más prevalente de nuestra cohorte fue linfadenopatía (n=48), dato semejante a lo descrito en la literatura. La linfadenopatía hiliar y mediastinal son hallazgos frecuentes en la TB pediátrica; este signo puede ser el único encontrado en la radiografía y suele encontrarse en las etapas tempranas de la enfermedad o en la fase latente (infección latente, *Figura I*).<sup>110</sup> En la edad pediátrica, el timo y el corazón suelen ser más grandes y pueden dificultar la visualización de los ganglios linfáticos hilares, que se observan como opacidades lobuladas convexas en la radiografía de tórax con proyección postero-anterior.<sup>111, 112</sup> Las adenopatías hiliares derechas suelen ser visualizadas con mayor frecuencia que las izquierdas, ya que el flujo linfático dominante es el derecho, y también porque las adenopatías izquierdas solo se logran visualizar cuando se proyectan más allá del margen cardiaco izquierdo (que es más prominente).<sup>111, 112</sup> Las radiografías laterales pueden ayudar a demostrar las linfadenopatías como una opacidad lobulada inferior y posterior al bronquio intermedio.<sup>112</sup> Esta es conocida como el “signo de la dona” en donde la parte superior del anillo es formado por estructuras vasculares anatómicas (arterias pulmonares y arco aórtico), la parte inferior del anillo es formado por la linfadenopatía, y la parte central hiperlúcida por la tráquea y bronquio superior. La TAC de tórax es el estándar de oro para detectar linfadenopatía en la edad pediátrica; por tomografía los ganglios linfáticos se observan con una atenuación central baja y con realce periférico.<sup>112</sup> Delacourt et al. lograron identificar afectación de los ganglios linfáticos por TAC hasta en un 60% de pacientes que tenían una radiografía de tórax normal.<sup>113</sup> Importante mencionar que 7 de estos pacientes con linfadenopatía

presentaron datos radiológicos de calcificación, que suele suceder entre 6 meses a 5 años posterior a la infección primaria.<sup>114</sup>

Los infiltrados del parénquima pulmonar son otro hallazgo prevalente en los estudios de imagen de nuestra cohorte (n=33). Los infiltrados intersticiales del parénquima pulmonar fueron los más comunes (n=26), suelen encontrarse en la reactivación de la infección latente (enfermedad secundaria, **Figura 1**) y suele ser secundario a una diseminación broncogénica. Esto se transmite en que la mayoría de los pacientes en nuestra cohorte presentaban datos de TB secundaria. En la literatura, se ha descrito que la diseminación broncogénica ocurre en el 20% de los pacientes con enfermedad secundaria y afecta más comúnmente los segmentos apicales de los lóbulos pulmonares superiores, ya que son los segmentos más oxigenados.<sup>114, 115</sup> En la radiografía de tórax, se pueden observar como micronódulos de todo el segmento o lóbulo pulmonar; sin embargo, el TAC de tórax es el estudio de elección para demostrar esta complicación. En la TAC de alta de resolución, se pueden observar como nódulos centrilobulares de 2 a 4 mm con opacidades ramificantes (signo del árbol en gemación), que representa necrosis caseosas de los bronquiolos.<sup>116, 117</sup> Por el otro lado, los infiltrados miliares (n=7) son un hallazgo patognomónico de la TB miliar; los 7 pacientes de nuestra cohorte con TB miliar presentaron estos infiltrados.<sup>118</sup> Esta complicación puede suceder tanto en la enfermedad primaria (activa, **Figura 1**) o secundaria (reactivación, **Figura 1**), y principalmente afecta a los niños más pequeños e inmunocomprometidos.<sup>1</sup> Se debe a una infección hematogena diseminada, representada como innumerables nódulos pulmonares no calcificados de menos de 2 mm en la radiografía y TAC de tórax.<sup>119</sup>

Interesantemente, el derrame pleural estuvo presente en 3 de cada 10 niños con radiografía de tórax alterada (n=21). Este hallazgo es poco común en infantes; su prevalencia aumenta con la edad, siendo más frecuentes en adolescentes.<sup>111, 120</sup> Por el contrario, el derrame pericárdico solo estuvo presente en 1 paciente. La fisiopatología de los derrames son las siguientes: se debe a un proceso secundarios a obstrucción del drenaje linfático o a una reacción de hipersensibilidad; por tal motivo, casi nunca se aísla el microorganismo en los cultivos. Se puede detectar la micobacteria, cuando el derrame se debe a diseminación hematógena o por contigüidad de un granuloma caseificante cerca de la pleura.<sup>115</sup> El ultrasonido de tórax es el estudio de primera línea cuando se sospecha de un derrame. Este estudio detecta los derrames pequeños que no se logran evidenciar en las radiografías simples. El TAC de tórax permite medir el derrame y puede detectar las fístulas broncopleurales para hacer el diagnóstico definitivo.<sup>121</sup>

Las cavitaciones son el hallazgo principal en la TB pulmonar por reactivación (enfermedad secundaria, *Figura 1*); sin embargo, en nuestro estudio encontramos que fue mucho menos prevalente (n=10) que los infiltrados pulmonares intersticiales (n=26). La literatura describe que este hallazgo se encuentra en el 40% del casos de enfermedad por reactivación y es formado por una necrosis caseosa del parénquima pulmonar.<sup>111</sup> Es difícil diferenciar las cavitaciones de la consolidación del parénquima circundante en la radiografía de tórax simple; esto puede explicar la discrepancia entre los hallazgos de nuestro estudio y lo descrito en la literatura. La TAC y la resonancia magnética de tórax tienen mayor sensibilidad para detectar cavitaciones, inclusive las pequeñas (<1 cm) e infectadas (nivel hidroaéreo), y son capaz de diferenciarlas de bulas o neumatoceles.<sup>111</sup>

Las atelectasias y bronquiectasias son signos radiológicos encontrados en la TB linfatraqueobronquial, la cual es una complicación poco frecuente de TB pulmonar.<sup>115</sup> Esta se encuentra en el 2-4% de los casos de TB y este asociado a la linfadenopatía (96% de los casos).<sup>122</sup> Fisiopatológicamente, los ganglios, que están agrandados de tamaño, comprimen tráquea o bronquio adyacente, lo que ocasiona una estenosis de la vía aérea. Esto puede hacer efecto de válvula e hiperinsuflar el pulmón; o puede ocasionar obstrucción total de la vía aérea y colapso (atelectasia).<sup>123</sup> La obstrucción de la vía aérea predispone a infección (neumonía obstructiva); la cual, si presenta inflamación excesiva, puede cicatrizar y ocasionar bronquiectasias.<sup>114</sup>

#### ***5.6 – Resultados del tratamiento de acuerdo con las características epidemiológicas (Tabla 16)***

En el análisis de relación entre las características epidemiológicas y el desenlace en el tratamiento, se demostró que las únicas características que impactaron significativamente en mortalidad fueron: el tipo de presentación clínica de tuberculosis ( $p= 0.009$ ) e inmunodeficiencia ( $p=0.015$ ). Existe heterogenicidad en mortalidad dependiendo de la presentación clínica, especialmente cuando se compara TB pulmonar con la enfermedad grave (TB meníngea y miliar). En un estudio realizado con metodología similar en China se encontró significancia en mortalidad ( $p=0.001$ ) cuando se compraron los tipos graves de TB (meníngea y miliar) con los demás (TB pulmonar, ganglionar, ósea, etc.); esto con una razón de momios de 1.71 (IC95% = 1.24-2.36).<sup>76</sup>

La mortalidad también fue significativamente mayor ( $p=0.015$ ) en pacientes con algún tipo de inmunodeficiencia (primaria o secundaria). Pacientes inmunocomprometidos están en mayor riesgo de progresión de la enfermedad, particularmente los pacientes con VIH.<sup>24, 43</sup> En un meta-análisis publicado en el 2016, se encontró que la co-infección TB-VIH tiene un índice de fatalidad significativamente mayor al de la infección por TB por si sola.<sup>42</sup> El tratamiento antirretroviral ha

modificado la incidencia, morbilidad y mortalidad de TB.<sup>43</sup> En un estudio realizado en la República Democrática de Congo, el tratamiento antirretroviral disminuyó la incidencia de TB de 20.4 por cada 100 personas-año contra 10.2 por cada 100 personas-año.<sup>124</sup>

La inmadurez del sistema inmune y la edad, también juegan un rol importante en la progresión de la enfermedad.<sup>15</sup> Esta descrito que los pacientes menores a 4 años tienen mayor riesgo de presentar TB activa y las formas graves de TB.<sup>24</sup> Sin embargo, en nuestra cohorte, la edad no impactó significativamente en la mortalidad ( $p=0.174$ ). Interesantemente, el estado de vacunación de BCG tampoco se relacionó con mortalidad ( $p=0.2$ ). Desde hace 100 años, la BCG protege a los recién nacidos de la TB diseminada en el primer año de vida, y se estima que previene 117,000 muertes por año.<sup>125</sup> Si bien, ni la edad ni el estado de vacunación impactaron en la mortalidad, al analizar a los 2 pacientes menores a 1 año que fallecieron por TB, ninguno presentaba la vacuna.



## **Capítulo 6 – Conclusión**

### ***6.1 – Conclusión***

Este estudio realizado en un hospital de tercer nivel del noreste de México, en el cual se describieron las características de la TB pediátrica, indica que la presentación clínica más común fue la TB pulmonar. Menos de la mitad de los pacientes tenían historial de haberse administrado vacuna de BCG, menos de la mitad tenía algún grado de desnutrición y 1 de cada 4 tenían alguna comorbilidad (VIH, cáncer, fibrosis quística, síndrome de Down). La TB meníngea y miliar fueron las presentaciones clínicas con mayor índice de mortalidad. Las manifestaciones clínicas más frecuentes en la TB pediátrica fueron, fiebre, tos y pérdida de peso. En los pacientes con TB meníngea los movimientos anormales, vómito y signos meníngeos fueron los datos clínicos más prevalentes; el hidrocefalo y aracnoiditis basal fueron los hallazgos de encéfalo más común; y la pleocitosis, hiperproteínorraquia e hipoglucorraquia estuvieron presentes en más de 75% de los pacientes. Sobre los estudios diagnósticos, la imagen de tórax fue el más frecuente para detectar la TB pediátrica; 68% de los pacientes tenían alguna alteración, siendo la linfadenopatía y el derrame pleural, los hallazgos más comunes. En el análisis de relación entre las características epidemiológicas y el desenlace en el tratamiento, se demostró que las únicas características que impactaron significativamente en mortalidad fueron: la presentación clínica de tuberculosis ( $p= 0.009$ ) e inmunodeficiencia ( $p=0.015$ ). Con base a esta información añadida a la literatura de TB pediátrica, se invita a: mejorar las técnicas de detección de micobacterias en niños, perfeccionar la prevención con nuevas vacunas, optimar el tratamiento de TB en este país con esquemas más cortos para facilitar el apego. Es importante intensificar el tratamiento en los pacientes con alto riesgo de mortalidad, como los son los pacientes inmunocomprometidos y con las formas graves de TB (TB meníngea y miliar).

## Referencias

1. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *The New England journal of medicine*. Jul 26 2012;367(4):348-61. doi:10.1056/NEJMra1008049
2. Marais BJ, Raviglione MC, Donald PR, et al. Scale-up of services and research priorities for diagnosis, management, and control of tuberculosis: a call to action. *Lancet (London, England)*. Jun 19 2010;375(9732):2179-91. doi:10.1016/s0140-6736(10)60554-5
3. World Health O. *Global tuberculosis report 2012*. World Health Organization; 2012.
4. World Health O. *Global tuberculosis report 2016*. World Health Organization; 2016.
5. Frost WH. The age selection of mortality from tuberculosis in successive decades. 1939. *Am J Epidemiol*. Jan 1 1995;141(1):4-9; discussion 3. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a117343
6. van Toorn R, Springer P, Laubscher JA, Schoeman JF. Value of different staging systems for predicting neurological outcome in childhood tuberculous meningitis. *Int J Tuberc Lung Dis*. May 2012;16(5):628-32. doi:10.5588/ijtld.11.0648
7. Sharma SK, Mohan A, Sharma A, Mitra DK. Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis*. Jul 2005;5(7):415-30. doi:10.1016/s1473-3099(05)70163-8
8. Marais BJ, Graham SM. Childhood tuberculosis: A roadmap towards zero deaths. *J Paediatr Child Health*. Mar 2016;52(3):258-61. doi:10.1111/jpc.12647
9. Orcau À, Caylà JA, Martínez JA. Present epidemiology of tuberculosis. Prevention and control programs. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. Mar 2011;29 Suppl 1:2-7. doi:10.1016/s0213-005x(11)70011-8
10. Churchyard G, Kim P, Shah NS, et al. What We Know About Tuberculosis Transmission: An Overview. *The Journal of infectious diseases*. Nov 3 2017;216(suppl\_6):S629-s635. doi:10.1093/infdis/jix362

11. Pai M, Behr MA, Dowdy D, et al. Tuberculosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016/10/27 2016;2(1):16076. doi:10.1038/nrdp.2016.76
12. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *Lancet (London, England)*. Apr 20 2019;393(10181):1642-1656. doi:10.1016/s0140-6736(19)30308-3
13. Ramírez-Lapausa M, Menéndez-Saldaña A, Noguero-Asensio A. [Extrapulmonary tuberculosis]. *Rev Esp Sanid Penit*. 2015;17(1):3-11. Tuberculosis extrapulmonar, una revisión. doi:10.4321/s1575-06202015000100002
14. Banta JE, Ani C, Bvute KM, Lloren JIC, Darnell TA. Pulmonary vs. extra-pulmonary tuberculosis hospitalizations in the US [1998-2014]. *J Infect Public Health*. Jan 2020;13(1):131-139. doi:10.1016/j.jiph.2019.07.001
15. Thomas TA. Tuberculosis in Children. *Pediatr Clin North Am*. Aug 2017;64(4):893-909. doi:10.1016/j.pcl.2017.03.010
16. Lamb GS, Starke JR. Tuberculosis in Infants and Children. *Microbiol Spectr*. Apr 2017;5(2)doi:10.1128/microbiolspec.TNMI7-0037-2016
17. Nelson LJ, Wells CD. Global epidemiology of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. May 2004;8(5):636-47.
18. Organization PAH. Health statistics from the Americas. Pan American Health Organization.
19. Bello-López JM, León-García G, Rojas-Bernabé A, et al. Morbidity Trends and Risk of Tuberculosis: Mexico 2007-2017. *Can Respir J*. 2019;2019:8295261. doi:10.1155/2019/8295261
20. Fennelly KP, Martyny JW, Fulton KE, Orme IM, Cave DM, Heifets LB. Cough-generated aerosols of *Mycobacterium tuberculosis*: a new method to study infectiousness.

*American journal of respiratory and critical care medicine*. Mar 1 2004;169(5):604-9.

doi:10.1164/rccm.200308-1101OC

21. Basu Roy R, Whittaker E, Kampmann B. Current understanding of the immune response to tuberculosis in children. *Curr Opin Infect Dis*. Jun 2012;25(3):250-7.

doi:10.1097/QCO.0b013e3283529af9

22. Lewinsohn DA, Gennaro ML, Scholvinck L, Lewinsohn DM. Tuberculosis immunology in children: diagnostic and therapeutic challenges and opportunities. *Int J Tuberc Lung Dis*. May 2004;8(5):658-74.

23. Chan J, Mehta S, Bharrhan S, et al. The role of B cells and humoral immunity in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Semin Immunol*. Dec 2014;26(6):588-600.

doi:10.1016/j.smim.2014.10.005

24. Holmberg PJ, Temesgen Z, Banerjee R. Tuberculosis in Children. *Pediatrics In Review*. 2019;40(4):168-178. doi:10.1542/pir.2018-0093

25. Ramakrishnan L. Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis. *Nature reviews Immunology*. Apr 20 2012;12(5):352-66. doi:10.1038/nri3211

26. Schluger NW, Rom WN. The host immune response to tuberculosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. Mar 1998;157(3 Pt 1):679-91.

doi:10.1164/ajrccm.157.3.9708002

27. Dheda K, Barry CE, 3rd, Maartens G. Tuberculosis. *Lancet (London, England)*. Mar 19 2016;387(10024):1211-26. doi:10.1016/s0140-6736(15)00151-8

28. Barry CE, 3rd, Boshoff HI, Dartois V, et al. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. *Nat Rev Microbiol*. Dec 2009;7(12):845-55.

doi:10.1038/nrmicro2236

29. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis.* Apr 2004;8(4):392-402.
30. Guirado E, Schlesinger LS. Modeling the Mycobacterium tuberculosis Granuloma - the Critical Battlefield in Host Immunity and Disease. *Front Immunol.* 2013;4:98.  
doi:10.3389/fimmu.2013.00098
31. Zumla A, Raviglione M, Hafner R, von Reyn CF. Tuberculosis. *The New England journal of medicine.* Feb 21 2013;368(8):745-55. doi:10.1056/NEJMra1200894
32. Cavalliero AP, Shin SS, Seung KJ, Furin JJ. 43 - Tuberculosis. In: Ryan ET, Hill DR, Solomon T, Aronson NE, Endy TP, eds. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases (Tenth Edition)*. Elsevier; 2020:454-471.
33. Dunn PL, North RJ. Virulence ranking of some Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium bovis strains according to their ability to multiply in the lungs, induce lung pathology, and cause mortality in mice. *Infect Immun.* Sep 1995;63(9):3428-37.  
doi:10.1128/iai.63.9.3428-3437.1995
34. Ekim M, Tümer N, Bakkaloğlu S. Tuberculosis in children undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. Sep 1999;13(7):577-9.  
doi:10.1007/s004670050660
35. Vanden Driessche K, Persson A, Marais BJ, Fink PJ, Urdahl KB. Immune vulnerability of infants to tuberculosis. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:781320. doi:10.1155/2013/781320
36. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. The clinical epidemiology of childhood pulmonary tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis.* Mar 2004;8(3):278-85.

37. Munteanu M, Cucer F, Halitchi C, Müller R, Brumariu O. [The TB infection in children with chronic renal diseases]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. Apr-Jun 2006;110(2):309-13. Infecția TBC la copiii cu boli renale cronice.
38. Jaganath D, Mupere E. Childhood tuberculosis and malnutrition. *The Journal of infectious diseases*. Dec 15 2012;206(12):1809-15. doi:10.1093/infdis/jis608
39. Chisti MJ, Ahmed T, Shahid AS, et al. Sociodemographic, Epidemiological, and Clinical Risk Factors for Childhood Pulmonary Tuberculosis in Severely Malnourished Children Presenting With Pneumonia: Observation in an Urban Hospital in Bangladesh. *Glob Pediatr Health*. 2015;2:2333794x15594183. doi:10.1177/2333794x15594183
40. Patra S, Sharma S, Behera D. Passive smoking, indoor air pollution and childhood tuberculosis: a case control study. *Indian J Tuberc*. Jul 2012;59(3):151-5.
41. Jafta N, Jeena PM, Barregard L, Naidoo RN. Childhood tuberculosis and exposure to indoor air pollution: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. May 2015;19(5):596-602. doi:10.5588/ijtld.14.0686
42. Jenkins HE, Yuen CM, Rodriguez CA, et al. Mortality in children diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. Mar 2017;17(3):285-295. doi:10.1016/s1473-3099(16)30474-1
43. Venturini E, Turkova A, Chiappini E, Galli L, de Martino M, Thorne C. Tuberculosis and HIV co-infection in children. *BMC Infect Dis*. 2014;14 Suppl 1(Suppl 1):S5. doi:10.1186/1471-2334-14-s1-s5
44. Nicol MP, Gnanashanmugam D, Browning R, et al. A Blueprint to Address Research Gaps in the Development of Biomarkers for Pediatric Tuberculosis. *Clinical infectious diseases* :

*an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* Oct 15 2015;61Suppl 3(Suppl 3):S164-72. doi:10.1093/cid/civ613

45. Thomas TA, Heysell SK, Moodley P, et al. Intensified specimen collection to improve tuberculosis diagnosis in children from Rural South Africa, an observational study. *BMC Infect Dis.* Jan 9 2014;14:11. doi:10.1186/1471-2334-14-11

46. Nicol MP, Zar HJ. New specimens and laboratory diagnostics for childhood pulmonary TB: progress and prospects. *Paediatr Respir Rev.* Mar 2011;12(1):16-21. doi:10.1016/j.prrv.2010.09.008

47. Helb D, Jones M, Story E, et al. Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampin resistance by use of on-demand, near-patient technology. *J Clin Microbiol.* Jan 2010;48(1):229-37. doi:10.1128/jcm.01463-09

48. Marcy O, Ung V, Goyet S, et al. Performance of Xpert MTB/RIF and Alternative Specimen Collection Methods for the Diagnosis of Tuberculosis in HIV-Infected Children. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* May 1 2016;62(9):1161-1168. doi:10.1093/cid/ciw036

49. Caulfield AJ, Wengenack NL. Diagnosis of active tuberculosis disease: From microscopy to molecular techniques. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases.* 2016/08/01/ 2016;4:33-43. doi:https://doi.org/10.1016/j.jctube.2016.05.005

50. Fact sheets: tuberculin skin testing. May 11, 2016, 2016. Accessed February 6, 2023, 2023. <https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/skintesting.htm>

51. *Red Book (2015): 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases.* American Academy of Pediatrics; 2015. <https://doi.org/10.1542/9781581109276>

52. Starke JR. Interferon- $\gamma$  release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. *Pediatrics*. Dec 2014;134(6):e1763-73. doi:10.1542/peds.2014-2983
53. Swingler GH, du Toit G, Andronikou S, van der Merwe L, Zar HJ. Diagnostic accuracy of chest radiography in detecting mediastinal lymphadenopathy in suspected pulmonary tuberculosis. *Archives of disease in childhood*. Nov 2005;90(11):1153-6. doi:10.1136/adc.2004.062315
54. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J*. Dec 2015;46(6):1563-76. doi:10.1183/13993003.01245-2015
55. Kim S, Thal R, Szkwarko D. Management of Latent Tuberculosis Infection. *Jama*. 2023;329(5):421-422. doi:10.1001/jama.2022.24362
56. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, et al. Executive Summary: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;63(7):853-867. doi:10.1093/cid/ciw566
57. Dorman SE, Nahid P, Kurbatova EV, et al. Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. *The New England journal of medicine*. May 6 2021;384(18):1705-1718. doi:10.1056/NEJMoa2033400
58. Adam J. Langer AMS. Dear. Colleague Letters: Surveillance definitions for extensively drug resistant (XDR) and pre-XDR tuberculosis. 2023. Updated February 2, 2022. Accessed February 9, 2023, 2023. [https://www.cdc.gov/tb/publications/letters/2022/surv-def-xdr.html#:~:text=capreomycin%2C%20and%20kanamycin\)-](https://www.cdc.gov/tb/publications/letters/2022/surv-def-xdr.html#:~:text=capreomycin%2C%20and%20kanamycin)-)



,XDR%20TB%3A%20caused%20by%20an%20organism%20that%20is%20resistant%20to, fluoroquinolone%2C%20and%20bedaquiline%20or%20linezolid

59. Floyd K, Glaziou P, Houben R, Sumner T, White RG, Raviglione M. Global tuberculosis targets and milestones set for 2016-2035: definition and rationale. *Int J Tuberc Lung Dis*. Jul 1 2018;22(7):723-730. doi:10.5588/ijtld.17.0835
60. Morrison J, Pai M, Hopewell PC. Tuberculosis and latent tuberculosis infection in close contacts of people with pulmonary tuberculosis in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious diseases*. 2008/06// 2008;8(6):359-368. doi:10.1016/s1473-3099(08)70071-9
61. Lange C, Aaby P, Behr MA, et al. 100 years of *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guérin. *Lancet Infect Dis*. Jan 2022;22(1):e2-e12. doi:10.1016/s1473-3099(21)00403-5
62. Cernuschi T, Malvolti S, Nickels E, Friede M. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine: A global assessment of demand and supply balance. *Vaccine*. Jan 25 2018;36(4):498-506. doi:10.1016/j.vaccine.2017.12.010
63. Higgins JP, Soares-Weiser K, López-López JA, et al. Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review. *Bmj*. Oct 13 2016;355:i5170. doi:10.1136/bmj.i5170
64. *Global tuberculosis report 2021* World Health Organization; 2021.
65. Soares AP, Kwong Chung CK, Choice T, et al. Longitudinal changes in CD4(+) T-cell memory responses induced by BCG vaccination of newborns. *The Journal of infectious diseases*. Apr 2013;207(7):1084-94. doi:10.1093/infdis/jis941

66. Harris RC, Dodd PJ, White RG. The potential impact of BCG vaccine supply shortages on global paediatric tuberculosis mortality. *BMC Med.* Sep 15 2016;14(1):138. doi:10.1186/s12916-016-0685-4
67. Tameris MD, Hatherill M, Landry BS, et al. Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, in infants previously vaccinated with BCG: a randomised, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet (London, England).* Mar 23 2013;381(9871):1021-8. doi:10.1016/s0140-6736(13)60177-4
68. Abel B, Tameris M, Mansoor N, et al. The novel tuberculosis vaccine, AERAS-402, induces robust and polyfunctional CD4+ and CD8+ T cells in adults. *American journal of respiratory and critical care medicine.* Jun 15 2010;181(12):1407-17. doi:10.1164/rccm.200910-1484OC
69. Penn-Nicholson A, Geldenhuys H, Burny W, et al. Safety and immunogenicity of candidate vaccine M72/AS01E in adolescents in a TB endemic setting. *Vaccine.* Jul 31 2015;33(32):4025-34. doi:10.1016/j.vaccine.2015.05.088
70. Geldenhuys H, Mearns H, Miles DJ, et al. The tuberculosis vaccine H4:IC31 is safe and induces a persistent polyfunctional CD4 T cell response in South African adults: A randomized controlled trial. *Vaccine.* Jul 9 2015;33(30):3592-9. doi:10.1016/j.vaccine.2015.05.036
71. Ranzani OT, Pescarini JM, Martinez L, Garcia-Basteiro AL. Increasing tuberculosis burden in Latin America: an alarming trend for global control efforts. *BMJ Global Health.* 2021;6(3):e005639. doi:10.1136/bmjgh-2021-005639
72. Tuberculosis profile: Mexico. 2022. 2023. [https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb\\_profiles/?\\_inputs\\_&entity\\_type=%22country%22&lan=%22EN%22&iso2=%22MX%22](https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&entity_type=%22country%22&lan=%22EN%22&iso2=%22MX%22)

73. Tuberculosis profile: Haiti. World Health Organization. 2022. 2023.  
[https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb\\_profiles/?\\_inputs\\_&entity\\_type=%22country%22&lan=%22EN%22&iso2=%22HT%22](https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&entity_type=%22country%22&lan=%22EN%22&iso2=%22HT%22)
74. Tuberculosis profile: Peru. World Health Organization. 2023. 2023.  
[https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb\\_profiles/?\\_inputs\\_&entity\\_type=%22country%22&lan=%22EN%22&iso2=%22PE%22](https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&entity_type=%22country%22&lan=%22EN%22&iso2=%22PE%22)
75. Sreeramareddy CT, Ramakrishnareddy N, Shah RK, Baniya R, Swain PK. Clinico-epidemiological profile and diagnostic procedures of pediatric tuberculosis in a tertiary care hospital of western Nepal-a case-series analysis. *BMC Pediatr.* Aug 9 2010;10:57.  
doi:10.1186/1471-2431-10-57
76. Wu XR, Yin QQ, Jiao AX, et al. Pediatric tuberculosis at Beijing Children's Hospital: 2002-2010. *Pediatrics.* Dec 2012;130(6):e1433-40. doi:10.1542/peds.2011-3742
77. Maltezou HC, Spyridis P, Kafetzis DA. Extra-pulmonary tuberculosis in children. *Archives of disease in childhood.* 2000;83(4):342. doi:10.1136/adc.83.4.342
78. Leung AN. Pulmonary Tuberculosis: The Essentials. *Radiology.* 1999/02/01 1999;210(2):307-322. doi:10.1148/radiology.210.2.r99ja34307
79. Kaba Ö, Kara M, Odacılar CA, et al. Evaluation of cases of pediatric extrapulmonary tuberculosis: a single center experience. *Turk Pediatri Ars.* 2019;54(2):86-92.  
doi:10.14744/TurkPediatriArs.2019.33239
80. Machuca I, Vidal E, de la Torre-Cisneros J, Rivero-Román A. Tuberculosis in immunosuppressed patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* Jun-Jul 2018;36(6):366-374. Tuberculosis en pacientes inmunodeprimidos. doi:10.1016/j.eimc.2017.10.009

81. Lancella L, Galli L, Chiappini E, et al. Recommendations Concerning the Therapeutic Approach to Immunocompromised Children With Tuberculosis. *Clin Ther*. Jan 1 2016;38(1):180-90. doi:10.1016/j.clinthera.2015.10.012
82. Talavera JO, García-Vilchis MJ, Labrada-Alba TS, Olvera-Flores F, Martínez-Jaureguiberry MF, Salgado-Enríquez B. Moderate acute malnutrition prevention with a ready-to-use supplementary food in pre-school children from rural communities. *Gac Med Mex*. 2020;156(6):499-508. Prevención de desnutrición aguda moderada con un suplemento alimenticio listo para consumir en niños preescolares de comunidades rurales. doi:10.24875/gmm.M21000454
83. Feleke BE, Feleke TE, Biadglegne F. Nutritional status of tuberculosis patients, a comparative cross-sectional study. *BMC pulmonary medicine*. 2019/10/21 2019;19(1):182. doi:10.1186/s12890-019-0953-0
84. Cano APG, Romaneli MTN, Pereira RM, Tresoldi AT. TUBERCULOSIS IN PEDIATRIC PATIENTS: HOW HAS THE DIAGNOSIS BEEN MADE? *Rev Paul Pediatr*. Apr-Jun 2017;35(2):165-170. Tuberculose em pacientes pediÁtricos: Como tem sido feito o diagnÓstico? doi:10.1590/1984-0462/;2017;35;2;00004
85. Lotfian F, Bolursaz MR, Khalilzadeh S, Baghaie N, Hassanzad M, Velayati A. Features of Adolescents Tuberculosis at a Referral TB's Hospital in Tehran, Iran. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016;8(1):e2016005. doi:10.4084/mjhid.2016.005
86. Galli L, Lancella L, Tersigni C, et al. Pediatric Tuberculosis in Italian Children: Epidemiological and Clinical Data from the Italian Register of Pediatric Tuberculosis. *Int J Mol Sci*. Jun 17 2016;17(6)doi:10.3390/ijms17060960

87. Turel O, Kazanci S, Gonen I, Aydogmus C, Karaoglan E, Siraneci R. Paediatric Tuberculosis at a Referral Hospital in Istanbul: Analysis of 250 Cases. *Biomed Res Int*. 2016;2016:6896279. doi:10.1155/2016/6896279
88. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the management of tuberculosis in children. Chapter 1: introduction and diagnosis of tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis*. Oct 2006;10(10):1091-7.
89. Chatterjee S. Brain tuberculomas, tubercular meningitis, and post-tubercular hydrocephalus in children. *J Pediatr Neurosci*. Oct 2011;6(Suppl 1):S96-s100. doi:10.4103/1817-1745.85725
90. du Preez K, Jenkins HE, Donald PR, et al. Tuberculous Meningitis in Children: A Forgotten Public Health Emergency. Perspective. *Frontiers in Neurology*. 2022-March-17 2022;13doi:10.3389/fneur.2022.751133
91. Chiang SS, Khan FA, Milstein MB, et al. Treatment outcomes of childhood tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2014;14(10):947-957. doi:10.1016/S1473-3099(14)70852-7
92. Aulakh R, Chopra S. Pediatric Tubercular Meningitis: A Review. *J Pediatr Neurosci*. 2018 Oct-Dec 2018;13(4):373-382. doi:10.4103/jpn.jpn\_78\_18
93. van Well GTJ, Paes BF, Terwee CB, et al. Twenty Years of Pediatric Tuberculous Meningitis: A Retrospective Cohort Study in the Western Cape of South Africa. *Pediatrics*. 2009;123(1):e1-e8. doi:10.1542/peds.2008-1353
94. Huynh J, Abo YN, du Preez K, Solomons R, Dooley KE, Seddon JA. Tuberculous Meningitis in Children: Reducing the Burden of Death and Disability. *Pathogens*. Dec 30 2021;11(1)doi:10.3390/pathogens11010038

95. van Toorn R, Solomons R. Update on the Diagnosis and Management of Tuberculous Meningitis in Children. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2014/03/01/ 2014;21(1):12-18.  
doi:<https://doi.org/10.1016/j.spen.2014.01.006>
96. Andronikou S, Smith B, Hatherhill M, Douis H, Wilmshurst J. Definitive neuroradiological diagnostic features of tuberculous meningitis in children. *Pediatric Radiology*. 2004/11/01 2004;34(11):876-885. doi:10.1007/s00247-004-1237-1
97. van der Merwe DJ, Andronikou S, Van Toorn R, Pienaar M. Brainstem ischemic lesions on MRI in children with tuberculous meningitis: with diffusion weighted confirmation. *Childs Nerv Syst*. Aug 2009;25(8):949-54. doi:10.1007/s00381-009-0899-2
98. Pienaar M, Andronikou S, van Toorn R. MRI to demonstrate diagnostic features and complications of TBM not seen with CT. *Childs Nerv Syst*. Aug 2009;25(8):941-7.  
doi:10.1007/s00381-008-0785-3
99. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *Journal of Infection*. 2009;59(3):167-187. doi:10.1016/j.jinf.2009.06.011
100. Torok ME, Chau TT, Mai PP, et al. Clinical and microbiological features of HIV-associated tuberculous meningitis in Vietnamese adults. *PLoS One*. Mar 19 2008;3(3):e1772.  
doi:10.1371/journal.pone.0001772
101. Solomons RS, Visser DH, Donald PR, Marais BJ, Schoeman JF, van Furth AM. The diagnostic value of cerebrospinal fluid chemistry results in childhood tuberculous meningitis. *Child's Nervous System*. 2015/08/01 2015;31(8):1335-1340. doi:10.1007/s00381-015-2745-z

102. Thwaites G, Chau TTH, Mai NTH, Drobniewski F, McAdam K, Farrar J. Tuberculous meningitis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2000;68(3):289. doi:10.1136/jnnp.68.3.289
103. Donovan J, Cresswell FV, Thuong NTT, et al. Xpert MTB/RIF Ultra for the Diagnosis of Tuberculous Meningitis: A Small Step Forward. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(8):2002-2005. doi:10.1093/cid/ciaa473
104. Donovan J, Thu DDA, Phu NH, et al. Xpert MTB/RIF Ultra versus Xpert MTB/RIF for the diagnosis of tuberculous meningitis: a prospective, randomised, diagnostic accuracy study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(3):299-307. doi:10.1016/S1473-3099(19)30649-8
105. Cresswell FV, Tugume L, Bahr NC, et al. Xpert MTB/RIF Ultra for the diagnosis of HIV-associated tuberculous meningitis: a prospective validation study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020;20(3):308-317. doi:10.1016/S1473-3099(19)30550-X
106. Diseases AAPCoI. *Red Book (2018): Report of the Committee on Infectious Diseases*. American Academy of Pediatrics; 2018. <https://doi.org/10.1542/9781610021470>
107. Hatherill M, Hawkrige T, Zar HJ, et al. Induced sputum or gastric lavage for community-based diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis? *Archives of disease in childhood*. Mar 2009;94(3):195-201. doi:10.1136/adc.2007.136929
108. Chow F, Espiritu N, Gilman RH, et al. La cuerda dulce--a tolerability and acceptability study of a novel approach to specimen collection for diagnosis of paediatric pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis*. Apr 4 2006;6:67. doi:10.1186/1471-2334-6-67
109. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young

children: a prospective study. *Lancet (London, England)*. Jan 8-14 2005;365(9454):130-4.

doi:10.1016/s0140-6736(05)17702-2

110. Concepcion NDP, Laya BF, Andronikou S, et al. Standardized radiographic interpretation of thoracic tuberculosis in children. *Pediatr Radiol*. Sep 2017;47(10):1237-1248.

doi:10.1007/s00247-017-3868-z

111. Andronikou S, Vanhoenacker FM, De Backer AI. Advances in imaging chest tuberculosis: blurring of differences between children and adults. *Clinics in chest medicine*. Dec 2009;30(4):717-44, viii. doi:10.1016/j.ccm.2009.08.022

112. George A, Andronikou S, Pillay T, Goussard P, Zar HJ. Intrathoracic tuberculous lymphadenopathy in children: a guide to chest radiography. *Pediatr Radiol*. Sep 2017;47(10):1277-1282. doi:10.1007/s00247-017-3890-1

113. Delacourt C, Mani TM, Bonnerot V, et al. Computed tomography with normal chest radiograph in tuberculous infection. *Archives of disease in childhood*. Oct 1993;69(4):430-2. doi:10.1136/adc.69.4.430

114. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. A proposed radiological classification of childhood intra-thoracic tuberculosis. *Pediatr Radiol*. Nov 2004;34(11):886-94. doi:10.1007/s00247-004-1238-0

115. Van Dyck P, Vanhoenacker FM, Van den Brande P, De Schepper AM. Imaging of pulmonary tuberculosis. *Eur Radiol*. Aug 2003;13(8):1771-85. doi:10.1007/s00330-002-1612-y

116. Hadlock FP, Park SK, Awe RJ, Rivera M. Unusual radiographic findings in adult pulmonary tuberculosis. *AJR American journal of roentgenology*. May 1980;134(5):1015-8. doi:10.2214/ajr.134.5.1015



117. Im JG, Itoh H, Shim YS, et al. Pulmonary tuberculosis: CT findings--early active disease and sequential change with antituberculous therapy. *Radiology*. Mar 1993;186(3):653-60.  
doi:10.1148/radiology.186.3.8430169
118. Pulido KGC, Laya BF, Villamor CP, RAMIREZ-DY S, MENDOZA AR, SANCHEZ MO. Radiographic patterns of active pulmonary tuberculosis disease in Filipino pediatric patients and their correlation with symptoms, length of hospital confinement and clinical dispositions. *St Luke's J Med*. 2011;7:21-32.
119. Kwong JS, Carignan S, Kang EY, Müller NL, FitzGerald JM. Miliary tuberculosis. Diagnostic accuracy of chest radiography. *Chest*. Aug 1996;110(2):339-42.  
doi:10.1378/chest.110.2.339
120. Nachiappan AC, Rahbar K, Shi X, et al. Pulmonary Tuberculosis: Role of Radiology in Diagnosis and Management. *Radiographics*. Jan-Feb 2017;37(1):52-72.  
doi:10.1148/rg.2017160032
121. Bhalla AS, Goyal A, Guleria R, Gupta AK. Chest tuberculosis: Radiological review and imaging recommendations. *Indian J Radiol Imaging*. Jul-Sep 2015;25(3):213-25.  
doi:10.4103/0971-3026.161431
122. Lee KS, Kim YH, Kim WS, Hwang SH, Kim PN, Lee BH. Endobronchial tuberculosis: CT features. *J Comput Assist Tomogr*. May-Jun 1991;15(3):424-8. doi:10.1097/00004728-199105000-00014
123. Weber AL, Bird KT, Janower ML. Primary tuberculosis in childhood with particular emphasis on changes affecting the tracheobronchial tree. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. May 1968;103(1):123-32. doi:10.2214/ajr.103.1.123

124. Edmonds A, Lusiana J, Napravnik S, Kitetele F, Van Rie A, Behets F. Anti-retroviral therapy reduces incident tuberculosis in HIV-infected children. *Int J Epidemiol*. Dec 2009;38(6):1612-21. doi:10.1093/ije/dyp208
125. Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. Feb 2014;58(4):470-80. doi:10.1093/cid/cit790

## Índice de Figuras y Tablas

Tabla	Pagina
<b>Figura 1.</b> Estados clínicos de TB	<b>Pg. 10</b>
<b>Tabla 1.</b> Manifestaciones clínicas de TB extrapulmonar	<b>Pg. 12-13</b>
<b>Tabla 2.</b> Pruebas confirmatorias de TB	<b>Pg.14-15</b>
<b>Tabla 3.</b> Definición de prueba de PPD positiva en la edad pediátrica según la AAP/CDC.	<b>Pg. 16</b>
<b>Tabla 4.</b> Comparación de las pruebas de tamizaje de TB	<b>Pg. 17</b>
<b>Tabla 5.</b> Esquemas de tratamiento para TB latente en niños en países de baja incidencia	<b>Pg. 19</b>
<b>Tabla 6.</b> Esquemas de tratamiento de primea línea para TB activa sensible a antifímicos	<b>Pg. 21</b>
<b>Tabla 7.</b> Grupos de medicamentos antifímicos utilizados en la edad pediátrica	<b>Pg. 22</b>
<b>Tabla 8.</b> Nueva terminología para TB resistente a antifímicos (actualización de la OMS, 2021)	<b>Pg. 23</b>
<b>Tabla 9.</b> Estrategia clínica para elegir el tratamiento individualizado para TB multidrogorresistente.	<b>Pg. 24</b>

<b>Tabla 10.</b> <i>Criterios diagnósticos de tuberculosis en niños de acuerdo con la Guía de Práctica Clínica Mexicana y la Organización Mundial de la Salud.</i>	<b>Pg. 30-32</b>
<b>Tabla 11.</b> <i>Variables para extraer en la base de datos y que fueron analizadas en el estudio.</i>	<b>Pg. 33-37</b>
<b>Tabla 12.</b> <i>Características epidemiológicas según la presentación clínica de tuberculosis</i>	<b>Pg. 41-42</b>
<b>Tabla 13.</b> <i>Signos y síntomas generales según la presentación clínica de la tuberculosis</i>	<b>Pg. 42</b>
<b>Tabla 14.</b> <i>Características clínicas, radiológicas y del líquido cefalorraquídeo en tuberculosis meningea</i>	<b>Pg. 43</b>
<b>Tabla 15.</b> <i>Estudios diagnósticos para tuberculosis pediátrica</i>	<b>Pg. 44</b>
<b>Tabla 16.</b> <i>Hallazgos en imagen de tórax (radiografía o CT) en niños con tuberculosis</i>	<b>Pg. 44</b>
<b>Tabla 17.</b> <i>Resultados del tratamiento de acuerdo con las características epidemiológicas</i>	<b>Pg. 45</b>

# Curriculum Vitae

## Educación

**Residencia:** Programa Multicéntrico de Especialidades Médicas del Tecnológico de Monterrey- SSNL

- Residente de 3er año de Pediatría
- Subjefe de Residentes

**Universidad:** Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey

**Fecha:** Julio 2012- Junio 2018

- Promedio Final: 92.60
- Lugar/clase: 20
- # de Egresados en tu Generación: 137

**Preparatoria:** Prepa Tec Campus Santa Catarina

**Fecha:** Julio 2009- Mayo 2012

- Promedio Final: 97

## Diplomados, cursos, seminarios

CHOF OMInar General Pediatrics

**Fecha:** April 2022

Critical Care Ultrasound Training from the Society of Critical Care Medicine

**Fecha:** January 2020

Certificación de la AHA para ACLS

**Fecha:** Enero 2020

XXXIII Curso intensivo para el ENARM, UANL

**Fecha:** Agosto 2019

XV Congreso Internacional de Pediatría del Colegio de Pediatría De Nuevo León

**Fecha:** Julio 2019

Latin American Reunion 2019 at Texas Children's Hospital

**Fecha:** Febrero 2019

Certificación de la AHA para SVB (BLS- Basic Life Support)

**Fecha:** Junio 2016

Congreso Salud 360 – 4to Congreso Internacional de Ciencias de la Salud

**Fecha:** Abril 2016

Congreso Salud 360 – 3er Congreso Internacional de Ciencias de la Salud

**Fecha:** Abril 2015

Curso de Ciudadanía Global en Nueva York (programa de Invierno del ITESM)

**Fecha:** Diciembre 2015

Bachillerato Internacional en materias de matemáticas y empresa/gestión

**Fecha:** 2009- 2012

## Experiencia laboral

### Servicio Social

- **Lugar:** Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey
- **Fecha:** Agosto 2018- Octubre 2019 (mientras tramitaba mi VISA de investigación)
- **Lugar:** Investigación en el *Texas Children's Hospital*. Departamento de Cuidados Intensivos Cardiacos
- **Fecha:** Octubre 2018 – Agosto 2019

### Internado

#### **Medicina Interna:**

- Lugar: Hospital Metropolitano, Hospital Zambrano Hellion y Hospital San José
- Fecha: Julio a Septiembre 2016

#### **Cirugía**

- Lugar: Hospital Metropolitano, Hospital Zambrano Hellion y Hospital San José
- Fecha: Octubre a Diciembre 2016

#### **Ginecología y Obstetricia**

- Lugar: Hospital Metropolitano, Hospital Zambrano Hellion y Hospital San José
- Fecha: Enero a Marzo 2017

### **Pediatría**

- Lugar: Hospital Metropolitano, Hospital Zambrano Hellion y Hospital San José
- Fecha: Abril a Junio 2017

### **Dermatología, Inmunología, Oncología y Reumatología**

- Lugar: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Instituto Nacional de Cancerología, Hospital General Dr. Manuel Gea González
- Fecha: Julio a Septiembre 2017

### **Traumatología, Radiología y Emergencias**

- Lugar: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Instituto Nacional Rehabilitación Dr. Luis Guillermo Ibarra Ibarra
- Fecha: Octubre a Diciembre 2017

### **Optativa en Cirugía Pediátrica con el Dr. Erick Silva**

- Lugar: Hospital Metropolitano, Hospital Zambrano Hellion y Hospital San José, Hospital Ginequito, Centro Médico Ave, Hospital Christus Muguerza Alta Especialidad, Hospital Christus Muguerza Sur, Hospital General Conchita – Christus Muguerza
- Fecha: Diciembre 2017 a Enero 2018

### **Optativa en Cirugía Cardiorácnica (Programa de *The University of Sydney*)**

- Lugar: *The Children's Hospital at Westmead* en Sydney, Australia.
- Fecha: Enero – Marzo 2018

### **Optativa en Cuidados Intensivos Pediátricos, Nefrología Pediátrica y Gastroenterología Pediátrica (Programa de *Baylor College of Medicine*)**

- Lugar: *Texas Children's Hospital*
- Fecha: Abril- Junio 2018

### **Otras experiencias laborales y académicas**

#### **Programa de Observador Clínico de Cirugía Cardiorácnica con el Dr. Carlos Mery**

- Lugar: *Texas Children's Hospital*.
- Fecha: Julio 2016

### **Actividades Extra-académicas** (actividades culturales, recreativas, grupos y asociaciones)

#### **Participante:**

- Participante en Comunitec (Programa de promoción de salud en la comunidad): 2012-2014
- Participante en Meditec (Programa de promoción de salud para estudiantes y personal del Tecnológico de Monterrey): 2012
- Participante en Dohemos (Campaña universitaria para concientización y donación de sangre): 2012-2013
- Participante en Ayudemis (Visitas a hospitales para cumplir sueños de niños con enfermedades terminales): 2012-2013
- Participante en ArtesEmis (Evento artístico de la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey): 2014-2016

#### **Puesto Directivo**

- Presidente de la SAEMIS (Sociedad de Alumnos de la Escuela de Medicina Ignacio Santos): 2016-2017
- Coordinador de Campañas Financieras de la SAEMIS (Sociedad de Alumnos de la Escuela de Medicina Ignacio Santos): 2015-2016
- Presidente del Comité Organizador de Graduación: 2018
- Asesor como Presidente de la SAEMIS para el congreso “Salud 360” (Congreso de las carreras en ciencias de la salud): 2016-2017

- Coordinador General de AECB (Asociación Estudiantil de Ciencias Básicas): 2013-2014
- Coordinador General del viaje al Centro Médico de Texas (Texas Medical Center – TMC): 2015
- Campañas financieras de MEDITEC (Programa de promoción de salud para estudiantes y personal del Tecnológico de Monterrey): 2013

## Publicaciones

1.

- **Título:** Modified Single-Patch versus Double-Patch Repair for Atrioventricular Septal Defect: A Systematic Review and Meta-Analysis
- **Autores:** Rohit S. Loomba, Saul Flores, Enrique G. Villarreal, Ronald A. Bronicki, Robert H. Anderson
- **Fecha de Publicación:** Septiembre 2019 / **Lugar de Publicación:** World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery

2.

- **Título:** Impact of Noonan Syndrome on Admissions for Pediatric Cardiac Surgery
- **Autores:** Connor Kriz, Saul Flores, Enrique G. Villarreal, Ronald A. Bronicki, Rohit S. Loomba
- **Fecha de Publicación:** Junio 28, 2019 / **Lugar de Publicación:** Minerva Pediatrica

3.

- **Título:** The Effect of Milrinone on Hemodynamic and Gas Exchange Parameters in Children
- **Autores:** Rohit S. Loomba, Vincent Dorsey, Enrique G. Villarreal, Saul Flores
- **Fecha de Publicación:** January 2020 / **Lugar de Publicación:** Cardiology in the Young

4.

- **Título:** Use of sodium bicarbonate during pediatric cardiac admissions with cardiac arrest: who gets it and what does it do?
- **Autores:** Rohit S. Loomba, Shriya P. Shah, Enrique G. Villarreal, Saul Flores
- **Fecha de Publicación:** Diciembre 16, 2019 / **Lugar de publicación:** Children (Basel)

5.

- **Título:** Peritoneal Dialysis during Congenital Heart Surgery Admissions: Associations and Effects of its Use
- **Autores:** Rohit S. Loomba, Enrique G. Villarreal, Ronald A. Bronicki, Saul Flores
- **Fecha de Publicación:** Abril 2020 / **Lugar de Publicación:** Cardiology in the Young

6.

- **Título:** Xanthine derivatives for optimization of fluid balance in the critically

ill pediatric population A Systematic Review

- **Autores:** Saul Flores, Corissa N. Culichia, Enrique G. Villarreal, MD, Fabio Savorgnan, Paul A. Checchia, Rohit S. Loomba
- **Fecha de Publicación:** Septiembre 9, 2020 / **Lugar de Publicación:** Pediatric Critical Care Medicine

7.

- **Título:** Sodium Nitroprusside versus Nicardipine for Hypertension Management after Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis
- **Autores:** Connor Kriz, Saul Flores, Enrique G. Villarreal, Niki Iranpour, Ronald A. Bronicki, Rohit S. Loomba
- **Fecha de Publicación:** Mayo 2020 / **Lugar de Publicación:** Congenital Heart Disease

8.

- **Título:** Preoperative Neutrophil-Lymphocyte Ratio Predicts Low Cardiac Output in Children after Cardiac Surgery
- **Autores:** Ilias Iliopoulos, Matthew Alder, David S. Cooper, Enrique G. Villarreal, Rohit Loomba, Rashmi D. Sahay, Paul Steele, Saul Flores
- **Fecha de Publicación:** Abril 2020 / **Lugar de Publicación:** Congenital Heart Disease

9.

- **Título:** Reply Letter to “Preoperative Neutrophil-Lymphocyte Ratio Predicts Low Cardiac Output in Children after Cardiac Surgery”
- **Autores:** Ilias Iliopoulos, Matthew Alder, David S. Cooper, Enrique G. Villarreal, Rohit Loomba, Rashmi D. Sahay, Paul Steele, Saul Flores
- **Fecha de Publicación:** Julio 2020 / **Lugar de Publicación:** Congenital Heart Disease

10.

- **Título:** Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Acute Fulminant Myocarditis: A Case Report and Review of the Literature
- **Autores:** Jesus Andres Rodriguez-Coronado, Jesus Arturo Saldivar-Martinez,

- Rene Daniel Gomez-Gutierrez, Guillermo Quezada-Valenzuela, Maria Veronica Contreras-Cepeda, Ramon Gerardo Sanchez-Cortes, Miguel A Paz-Gonzalez, Mario Alberto Castillo-Treviño, Enrique G Villarreal
- **Fecha de Publicación:** December 2021 / **Lugar de Publicación:** Journal of Pediatric Intensive Care
- 11.
- **Título:** COVID-19 and Kawasaki syndrome: should we really be surprised?
  - **Autores:** Rohit S Loomba, Enrique Villarreal, Saul Flores
  - **Fecha de Publicación:** Julio 2020 / **Lugar de Publicación:** Cardiology in the Young
- 12.
- **Título:** Reply to the letter concerning Kawasaki disease and Covid-19
  - **Autores:** Rohit S Loomba, Enrique Villarreal, Saul Flores
  - **Fecha de Publicación:** Septiembre 2020 / **Lugar de Publicación:** Cardiology in the Young
- 13.
- **Título:** COVID-19 and Hyperinflammatory Syndrome in Children: Kawasaki Disease with Macrophage Activation Syndrome in Disguise?
  - **Autores:** Rohit S. Loomba, Enrique G. Villarreal, Saul Flores
  - **Fecha de Publicación:** Agosto 1, 2020 / **Lugar de Publicación:** Cureus
- 14.
- **Título:** Effects of inhaled nitric oxide on haemodynamics and gas exchange in children after having undergone cardiac surgery utilising cardiopulmonary bypass
  - **Autores:** Enrique G Villarreal, Salvatore Aiello, Lee W Evey, Saul Flores, Rohit S Loomba
  - **Fecha de Publicación:** Agosto 2020 / **Lugar de Publicación:** Cardiology in the Young
- 15.
- **Título:** Antithrombin use During Pediatric Cardiac Extracorporeal Membrane Oxygenation Admission: Insights from a National Database
  - **Autores:** Salvatore R. Aiello, Saul Flores, Megan Coughlin, Enrique G. Villarreal, Rohit S. Loomba
  - **Fecha de Publicación:** Marzo 2021 / **Lugar de Publicación:** Perfusion
- 16.
- **Título:** Impact of Sodium Bicarbonate Therapy on Hemodynamic Parameters in Infants: A Meta-analysis
  - **Autores:** Rohit S. Loomba, Mubeena Abdulkarim, Enrique G. Villarreal, Ronald A. Bronicki, Saul Flores
  - **Fecha de Publicación:** Julio 6, 2020 / **Lugar de Publicación:** The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine
- 17.
- **Título:** Disparities in case frequency and mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) among various states in the United States
  - **Autores:** Rohit S Loomba, Gaurav Aggarwal, Saurabh Aggarwal, Saul Flores, Enrique G Villarreal, Juan S Farias, Carl J Lavie
  - **Fecha de Publicación:** Diciembre 2021 / **Lugar de Publicación:** Annals of Internal Medicine
- 18.
- **Título:** Effects of Vasopressin Infusion After Pediatric Cardiac Surgery: A Meta-analysis
  - **Autores:** Juan S Farias, Enrique G Villarreal, Saul Flores, Christopher W Mastropietro, Maggie Vogel, Kelci Schulz, Corissa Culichia, Ilias D Iliopoulos, Ronald A Bronicki, Rohit S Loomba
  - **Fecha de Publicación:** Febrero 2021 / **Lugar de Publicación:** Pediatric Cardiology
- 19.
- **Título:** Factors associated with deep venous thrombosis in patients infected with coronavirus disease 2019: a meta-analysis
  - **Autores:** Rohit S Loomba, Gaurav Aggarwal, Enrique G Villarreal, Juan S Farias, Saul Flores, Carl J Lavie, Saurabh Aggarwal
  - **Fecha de Publicación:** January 1, 2021 / **Lugar de Publicación:** Blood Coagulation and Fibrinolysis
- 20.
- **Título:** The impact of medical interventions on admission characteristics in children with congenital heart disease and cardiomyopathy
  - **Autores:** Rohit S Loomba, Jacqueline Rausa, Vincent Dorsey, Ronald A Bronicki, Enrique G Villarreal, Saul Flores
  - **Fecha de Publicación:** March 2021 / **Lugar de Publicación:** Cardiology in the Young
- 21.



- **Título:** Pediatric Intensive Care Unit Admissions for COVID-19: Insights Using State-Level Data
  - **Autores:** Rohit S Loomba, Enrique G Villarreal, Juan S Farias, Ronald A Bronicki, Saul Flores
  - **Fecha de Publicación:** Noviembre 18, 2020 / **Lugar de Publicación:** International Journal of Pediatrics (Hindawi)
- 22.
- **Título:** Impact of Corticosteroids on Cardiopulmonary Bypass Induced Inflammation in Children: A Meta-Analysis
  - **Autores:** Ronald A Bronicki, Saul Flores, Rohit S Loomba, Paul A Checchia, Uri Pollak, Enrique G Villarreal, Parker Nickerson, Eric M Graham
  - **Fecha de Publicación:** Octubre 2021 / **Lugar de Publicación:** Annals of Thoracic Surgery
- 23.
- **Título:** Medical Interventions for Chylothorax and their Impacts on Need for Surgical Intervention and Admission Characteristics: A Multicenter, Retrospective Insight
  - **Autores:** Rohit S Loomba, Joshua Wong, Megan Davis, Sarah Kane, Brian Heenan, Juan S Farias, Enrique G Villarreal, Saul Flores
  - **Fecha de Publicación:** March 2021 / **Lugar de Publicación:** Pediatric Cardiology
- 24.
- **Título:** Use of Fenoldopam in Children with Congenital Heart Disease to Decrease Fluid Balance: A Retrospective, Descriptive Study and Insights into Predictors of Decreased Fluid Balance
  - **Autores:** Jacqueline Rausa, Rohit S. Loomba, Vincent Dorsey, Priya Chandra, Jamie S. Penk, Saul Flores, Enrique G. Villarreal, Stuart L. Goldstein
  - **Fecha de Publicación:** January 20, 2021 / **Lugar de Publicación:** JPIC
- 25.
- **Título:** The Effect of Carnitine Supplementation on Left Ventricular Function: Lessons from Current Evidence and Insights for Future Studies
  - **Autores:** Rohit S. Loomba, Enrique G. Villarreal, Riddhi Patel, Samantha Udarbe, Vincent Dorsey, Kristen Nelson-McMillan, Saul Flores
- **Fecha de Publicación:** Julio 20, 2020 / **Lugar de Publicación:** Congenital Heart Disease
- 26.
- **Título:** Effects of Fenoldopam in the Pediatric Population: Fluid Status, Serum Biomarkers, and Hemodynamics: A Systematic Review and Meta-Analysis
  - **Autores:** Enrique G Villarreal, Jacqueline Rausa, A Claire Chapel, Rohit S Loomba, Saul Flores
  - **Fecha de Publicación:** Junio 2021 / **Lugar de Publicación:** Journal of Pediatric Intensive Care
- 27.
- **Título:** Letter by Loomba et al Regarding Article, "Acute Heart Failure in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in the Context of Global SARS-CoV-2 Pandemic"
  - **Autores:** Rohit S Loomba, Enrique G Villarreal, Saul Flores
  - **Fecha de Publicación:** March 9, 2021 / **Lugar de Publicación:** Circulation
- 28.
- **Título:** Publishing patterns and citation performance of manuscripts relating to paediatric cardiology and congenital heart disease: comparison of paediatric and adult cardiology journals
  - **Autores:** Rohit S Loomba, Danielle Sheikholeslami, Aaron Dyson, Saul Flores, Enrique Villarreal, Juan Torres, Jeffrey P Jacobs, Robert H Anderson
  - **Fecha de Publicación:** February 24, 2021 / **Lugar de Publicación:** Cardiology in the Young
- 29.
- **Título:** Serum biomarkers for prediction of mortality in patients with COVID-19
  - **Autores:** Rohit S Loomba, Enrique G Villarreal, Juan S Farias, Gaurav Aggarwal, Saurabh Aggarwal, Saul Flores
  - **Fecha de Publicación:** Mayo 14, 2021 / **Lugar de Publicación:** Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine
- 30.
- **Título:** Atypical Case of Early-Onset Shapiro Syndrome: Diagnostic Approach and Therapeutic Challenges
  - **Autores:** Alejandro Monjaras-Romo, Enrique G. Villarreal, Oscar Diaz-Arizpe, Jesus Vazquez-Mena, Francisco Lozano-Lee, Nicola Tambasco

- **Fecha de Publicación:** June 29, 2021 /  
**Lugar de Publicación:** Journal Of Pediatric Neurology
- 31.
  - **Título:** Impact of surfactant when utilized during pediatric cardiac surgery admissions: analysis of a nationwide database
  - **Autores:** Saul Flores, Enrique G Villarreal, Brian Lee, Raysa Morales-Demori, Juan S Farias, Mubbasheer Ahmed, Rohit S Loomba, Fabio Savorgnan
  - **Fecha de Publicación:** June 17, 2021 /  
**Lugar de Publicación:** The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine
- 32.
  - **Título:** Acute Effects of Vasoactive Medications in Patients with Parallel Circulation Awaiting Hybrid or Norwood Procedure
  - **Autores:** Emily Hendon, Jennifer Kane, Gina Golem, Amanda McBroom, Saul Flores, Joshua Wong, Enrique G. Villarreal, Rohit S. Loomba
  - **Fecha de Publicación:** 2021 / **Lugar de Publicación:** Annals of Pediatric Cardiology
- 33.
  - **Título:** Beta-blocker use after complete repair of tetralogy of Fallot: an analysis of a national database
  - **Autores:** Enrique G Villarreal, Juan S Farias, James S Tweddell, Rohit S Loomba, Saul Flores
  - **Fecha de Publicación:** Julio 8, 2021 /  
**Lugar de Publicación:** Cardiology in the Young
- 34.
  - **Título:** C-reactive protein and procalcitonin after congenital heart surgery utilizing cardiopulmonary bypass: When should we be worried?
  - **Autores:** Juan S Farias, Enrique G Villarreal, Janhavi Dhargalkar, Alicia Kleinhans, Saul Flores, Rohit S Loomba
  - **Fecha de Publicación:** Noviembre 2021 /  
**Lugar de Publicación:** Journal of Cardiac Surgery
- 35.
  - **Título:** The effect of dexmedetomidine on renal function after surgery: A systematic review and meta-analysis
  - **Autores:** Rohit S Loomba, Enrique G Villarreal, Janhavi Dhargalkar, Jacqueline Rausa, Vincent Dorsey, Juan S Farias, Saul Flores
- **Fecha de Publicación:** Septiembre 12, 2021
- **Lugar de Publicación:** Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics
- 36.
  - **Título:** Correlation of Near-Infrared Spectroscopy Oximetry and Corresponding Venous Oxygen Saturations in Children with Congenital Heart Disease
  - **Autores:** Rohit S Loomba , Jacqueline Rausa, Danielle Sheikholeslami, Aaron E Dyson, Juan S Farias, Enrique G Villarreal, Saul Flores, Ronald A Bronicki
  - **Fecha de Publicación:** Septiembre 2021 /  
**Lugar de Publicación:** Pediatric Cardiology
- 37.
  - **Título:** Alpha-blockade during congenital heart surgery admissions: analysis from national database
  - **Autores:** Brian Lee, Enrique G Villarreal, Emad B Mossad, Jacqueline Rausa, Ronald A Bronicki, Saul Flores, Rohit S Loomba
  - **Fecha de Publicación:** Septiembre 17, 2021 / **Lugar de Publicación:** Minerva Pediatrica
- 38.
  - **Título:** Venous blood gases in pediatric patients: a lost art?
  - **Autores:** Brian Lee, Enrique G Villarreal, Emad B Mossad, Jacqueline Rausa, Ronald A Bronicki, Saul Flores, Rohit S Loomba
  - **Fecha de Publicación:** September 16, 2021 / **Lugar de Publicación:** Cardiology in the Young
- 39.
  - **Título:** The Acute Effect of Packed Red Blood Cell Transfusion in Mechanically Ventilated Children after the Norwood Operation
  - **Autores:** Danielle Sheikholeslami, Aaron E Dyson, Enrique G Villarreal, Juan S Farias, Jacqueline Rausa, Saul Flores, Rohit S Loomba
  - **Fecha de Publicación:** Septiembre 21, 2021 / **Lugar de Publicación:** Pediatric Cardiology
- 40.
  - **Título:** Impact of Medical Interventions and Comorbidities on Norwood Admission for Patients with Hypoplastic Left Heart Syndrome
  - **Autores:** Rohit S Loomba, Jacqueline Rausa , Juan S Farias, Enrique G Villarreal , Sebastian Acosta, Fabio Savorgnan, Saul Flores

- **Fecha de Publicación:** January 13, 2022 / **Lugar de Publicación:** Pediatric Cardiology
- 41.
  - **Título:** “El camino por recorrer”: Parent Perspectives on Early Autism Intervention in Mexico
  - **Autores:** Lauren H. Hampton, Francisco Eugenio Herrera-Carrillo, Fabiola Vargas Londono, Enrique G. Villarreal, Ana Paula Martínez Cueto
  - **Date of Publication:** March 7, 2022 / **Lugar de Publicación:** Topics in Early Childhood Special Education
- 42.
  - **Título:** Serum lactate and mortality during pediatric admissions: is 2 really the magic number?
  - **Autores:** Rohit S Loomba, Juan S Farias, Enrique G Villarreal, Saul Flores
  - **Lugar de Publicación:** Journal of Pediatric Intensive Care
- 43.
  - **Título:** Venous-arterial partial pressure of carbon dioxide difference as a metric of systemic oxygen delivery: insights from a correlative meta-analysis
  - **Autores:** Rohit S Loomba, Jacqueline Rausa, Juan S Farias, Enrique G Villarreal, Sebastian Acosta, Fabio Savorgnan, Saul Flores
  - **Lugar de Publicación:** Journal of Pediatric Intensive Care
- 44.
  - **Título:** Predicting intensive care unit length of stay and inpatient mortality after the Norwood procedure: the search for the holy grail., Congenital, Letter to the Editor
  - **Autores:** Rohit S Loomba, Juan S Farias, Enrique G Villarreal, Saul Flores
  - **Lugar de Publicación:** European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.
- 45.
  - **Título:** Fluid bolus administration in children, who responds and how? A systematic review and meta-analysis
  - **Autores:** Rohit S Loomba, Enrique G Villarreal, Juan S Farias, Saul Flores, Ronald A. Bronicki
  - **Fecha de publicación:** June 23, 2022 / **Lugar de Publicación:** Pediatric Anesthesia
- 46.
  - **Título:** Acute Effects of Sodium Bicarbonate in Children with Congenital Heart Disease with Biventricular Circulation in Non-cardiac Arrest Situations
  - **Autores:** Rohit S Loomba, Enrique G Villarreal, Umesh Dyamenahalli, Juan S Farias, Saul Flores
  - **Fecha de publicación:** April 12, 2022 / **Lugar de publicación:** Pediatric Cardiology
- 47.
  - **Título:** Pericardial effusion in a pediatric patient with multisystemic Langerhans-cell histiocytosis: Review of an atypical presentation
  - **Autores:** Enrique G. Villarreal; Karen L. Espinosa-Sepulveda; Oscar Tamez-Rivera; Sara E. Ortega Alonzo; Daniel Gonzalez-Gaytan; María M. Rangel-Fuentes; José E. Mares-Gil
  - **Fecha de publicación:** September 2022 / **Lugar de publicación:** Pediatric Hematology Oncology Journal
- 48.
  - **Título:** Altmetric score, reads, and citations in paediatric cardiology: do they correlate and what do they mean?
  - **Autores:** Rohit S. Loomba; Enrique G. Villarreal; Riddhi D. Patel; Daniela Santos-Cantu; Cordelia Alanis-Garza; Saul Flores; Juan S. Farias; Jeffrey P. Jacobs
  - **Fecha de publicación:** June 2022 / **Lugar de publicación:** Cardiology in the Young
- 49.
  - **Título:** The effect of aminophylline on urine output and fluid balance after a single dose in children admitted to the pediatric cardiac intensive care unit
  - **Autores:** Rohit S. Loomba, Sruti Uppuluri, Priya Chandra, Faeq Yousef, Vincent Dorsey, Enrique Villarreal, Juan S. Farias, Saul Flores
  - **Fecha de publicación:** June 24, 2022 / **Lugar de publicación:** Journal of Pediatric Intensive Care
- 50.
  - **Título:** Propofol in the Pediatric Intensive Care Unit, a Safe and Effective Agent in Reducing Pain and Sedation Infusions: A Single-Center Retrospective Study
  - **Autores:** Sruti Uppuluri, Enrique G Villarreal, Vincent Dorsey, Faeq Yousaf, Juan S Farias, Saul Flores, Rohit S Loomba
  - **Fecha de publicación:** August 12, 2022 / **Lugar de publicación:** Cureus

51

- **Título:** 50 Years Ago in The Journal of Pediatrics: The Evolution of Thyroid Function Tests in Infants
- **Autores:** Enrique G Villarreal, Mariana Ramirez, Anilu Araujo
- **Fecha de publicación:** November 1, 2022
- **Lugar de publicación:** The Journal of Pediatrics

52

- **Título:** Association of central venous saturation and serum lactate with outcomes in veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation
- **Autores:** Rohit S. Loomba, Enrique G Villarreal, Juan S. Farias, Saul Flores
- **Fecha de publicación:** November 1, 2022 /
- **Lugar de publicación:** Pediatrics and Neonatology

53.

- **Título:** Randomized Controlled Trials in Pediatric Cardiology: A Power Struggle?
- **Autores:** Francisco Herrera, Riddhi Patel, Saul Flores, Enrique G Villarreal, Juan S. Farias, Rohit S. Loomba,
- **Fecha de publicación:** November 2, 2022 /
- **Lugar de publicación:** Pediatric Cardiology

54.

### Abstractos/Posters en Congresos

1.

- **Título:** Malnutrition and functional status in critically ill children admitted to the PICU
- **Autores:** Andrea Marroquín, Jaime Silva-Gburek, Yash Desai, Kyle Schmucker, Paola Hong, Enrique Villarreal, Lara Shekerdemian, Jorge Coss-Bu
- **Congreso:** SCCM

2.

- **Título:** Impact of Sodium Bicarbonate Therapy on Hemodynamic Parameters in Infants: A Meta-analysis
- **Autores:** Rohit S. Loomba, Mubeena Abdulkarim, Enrique G. Villarreal, Ronald A. Bronicki, Saul Flores
- **Congreso:** SCCM (Society of Critical Care Medicine) at Orlando 2020

3.

- **Título:** Use of Vasoactive Agents in Postoperative Pediatric Cardiac Patients: Insights from a National Database

- **Título:** Response to Letter - Randomized Controlled Trials in Pediatric Cardiology: A Power Struggle?
- **Autores:** Francisco Herrera, Riddhi Patel, Saul Flores, Enrique G Villarreal, Juan S. Farias, Rohit S. Loomba,
- **Fecha de publicación:** November 24, 2022 /
- **Lugar de publicación:** Pediatric Cardiology

55.

- **Título:** Association of Immediate Postoperative Hemodynamic and Laboratory Values in Predicting Norwood Admission Outcomes
- **Autores:** Rohit S Loomba, Umesh Dyamenahalli, Fabio Savorgnan, Sebastian Acosta, Enrique Villarreal, Juan S Farias, Joshua Wong, Saul Flores
- **Fecha de publicación:** November 1, 2022 /
- **Lugar de publicación:** Pediatric Cardiology

56.

- **Título:** Peri-Intubation Cardiorespiratory Arrest Risk in Pediatric Patients: A Systematic Review
- **Autores:** Rohit S. Loomba, Riddhi Patel, Elizabeth Kunnel, Enrique G. Villarreal, Juan S. Farias, Saul Flores
- **Fecha de publicación:** September 28, 2022 /
- **Lugar de publicación:** Journal of Pediatric Intensive Care

- **Autores:** Rohit S. Loomba, Enrique G. Villarreal, Saul Flores
- **Congreso:** SCCM (Society of Critical Care Medicine) at Orlando 2020

4.

- **Título:** Impact of Noonan Syndrome on Admissions for Pediatric Cardiac Surgery
- **Autores:** Connor Kriz, Saul Flores, Enrique G. Villarreal, Ronald A. Bronicki, Rohit S. Loomba
- **Congreso:** SCCM (Society of Critical Care Medicine) at Orlando 2020

5.

- **Título:** Effects of Fenoldopam in the Pediatric Population: Fluid Status, Serum Biomarkers, and Hemodynamics. A Systematic Review and Meta-Analysis
- **Autores:** Enrique G. Villarreal, Jacqueline Rausa, A. Claire Chapel, Rohit S. Loomba, Saul Flores
- **Congreso:** PCICS at London 2019

6.

- **Título:** Sodium Nitroprusside versus Nicardipine for Hypertension Management after Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis
  - **Autores:** Connor Kriz, Saul Flores, Enrique G. Villarreal, Niki Iranpour, Ronald A. Bronicki, Rohit S. Loomba
  - **Congreso:** PCICS at London 2019
- 7.
- **Título:** Factors Associated with Mortality in Adult Congenital Heart Disease Patients Requiring Postoperative Extracorporeal Membrane Oxygenation
  - **Autores:** Salvatore Aiello, Saul Flores, Enrique G. Villarreal, Ronald A. Bronicki, Rohit S. Loomba
  - **Congreso:** PCICS at London 2019
- 8.
- **Título:** Diagnostico de ingreso a UTIN en embarazos de entre 34 a 34.6 SDG en hospitales de TECSALUD
  - **Autores:** Alejandro Fernández Gómez, Evelyn Garza Krause, Luis Alberto Barragán Galindo, Álvaro Ramos Reyes, Enrique Villarreal Noyola, Fernanda Mesa Chávez, Daniela Gómez Elizondo, René Torres Flores, Gonzalo Soto Fuenzalida
  - **Congreso:** FLASOG
- 8.
- **Título:** Diagnostico de ingreso a UTIN en embarazos mayores de 37 SDG en hospitales de TECSALUD
  - **Autores:** Alejandro Fernández Gómez, Evelyn Garza Krause, Luis Alberto Barragán Galindo, Álvaro Ramos Reyes, Enrique Villarreal Noyola, Fernanda Mesa Chávez, Daniela Gómez Elizondo, René Torres Flores, Gonzalo Soto Fuenzalida
  - **Congreso:** FLASOG
- 9.
- **Título:** Reanimación cardiopulmonar extracorpórea (RCPe) en miocarditis fulminante: Reporte de caso y revisión de la literatura.
- **Autores:** Enrique G. Villarreal, Rene Daniel Gomez Gutierrez, Mario Alberto Castillo Treviño, Jesus Andres Rodriguez Coronado
  - **Congreso:** Simposio de Investigación Pediátrica "Joaquín Cravioto Muñoz" en el marco del XVI Congreso Internacional "Monterrey 2021"
- 10.
- **Título:** EFFECTS OF INHALED NITRIC OXIDE ON HEMODYNAMICS AND GASEXCHANGE IN CHILDREN AFTER HAVING UNDERGONE CARDIAC SURGERY UTILIZING CARDIOPULMONARY BYPASS
  - **Autores:** Enrique G. Villarreal
  - **Congreso:** 10th Congress of the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies (WFPICCS)
- 11.
- **Título:** EFFECTS OF INHALED NITRIC OXIDE ON HEMODYNAMICS AND GASEXCHANGE IN CHILDREN AFTER HAVING UNDERGONE CARDIAC SURGERY UTILIZING CARDIOPULMONARY BYPASS
  - **Autores:** Enrique G. Villarreal
  - **Congreso:** 10th Congress of the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies (WFPICCS)
- 12.
- **Título:** BETA-BLOCKADE AFTER COMPLETE REPAIR OF TETRALOGY OF FALLOT DOES NOT DECREASE COST OF ADMISSION OR INPATIENT MORTALITY
  - **Autores:** Enrique G. Villarreal
  - **Congreso:** 10th Congress of the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies (WFPICCS)
- 13.
- **Título:** Reanimación Cardiopulmonar Extracorporea (RCPe) en Miocarditis Fulminante: Reporte de Caso y Revisión de la Literatura.
  - **Autores:** Enrique G. Villarreal
  - **Congreso:** XXII Simposio de Investigación Pediátrica "Dr. Joaquín Cravioto Muñoz"

### Presentaciones Orales en Congresos o Seminarios

- 1.
- **Título:** BETA-BLOCKADE AFTER COMPLETE REPAIR OF TETRALOGY OF FALLOT DOES NOT DECREASE COST OF ADMISSION OR INPATIENT MORTALITY
  - **Autores:** Enrique G. Villarreal
  - **Congreso:** 10th Congress of the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies (WFPICCS)

2.
  - **Título:** Impact of Noonan Syndrome on Admissions for Pediatric Cardiac Surgery
  - **Autores:** Connor Kriz, Saul Flores, Enrique G. Villarreal, Ronald A. Bronicki, Rohit S. Loomba
  - **Congreso:** SCCM (Society of Critical Care Medicine)
3.
  - **Título:** Sodium Nitroprusside versus Nicardipine for Hypertension Management after Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis
  - **Autores:** Connor Kriz, Saul Flores, Enrique G. Villarreal, Niki Iranpour, Ronald A. Bronicki, Rohit S. Loomba
  - **Congreso:** PCICS at London 2019
3.
  - **Título:** Sodium Nitroprusside versus Nicardipine for Hypertension Management after Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis
  - **Autores:** Connor Kriz, Saul Flores, Enrique G. Villarreal, Niki Iranpour, Ronald A. Bronicki, Rohit S. Loomba
  - **Congreso:** PCICS at London 2019
4.
  - **Título:** Not Everything that Shines is a Diaper Dermatitis.
  - **Autores:** Enrique G. Villarreal
  - **Congreso:** OMInar Seminar General Pediatrics 2022

#### Premios

1.
  - **Título:** Not Everything that Shines is a Diaper Dermatitis.
  - **Autores:** Enrique G. Villarreal
  - **Congreso:** OMInar Seminar General Pediatrics 2022
  - **Best Presentation - Winner of an all expenses paid trip to participate in the OMI (Open Medical Institute) Seminar in Salzburg, Austria.**

#### Libros

1.
  - **Título:** Curriculum para la terapia intensiva cardiaca pediátrica
  - **Edición:** Pediatric Cardiac Intensive Care Society. Physician Resources
  - **Autores:** Saul Flores, Fabio Savorgnan, Enrique G. Villarreal
  - **Fecha:** 2019
  - **Participación:** Traducción del libro
2.
  - **Título:** Pautas de Enfermería
  - **Edición:** Pediatric Cardiac Intensive Care Society. Nursing Resources.
  - **Autores:** Saul Flores, Fabio Savorgnan, Enrique G. Villarreal
  - **Fecha:** 2019
  - **Participación:** Traducción del libro
3.
  - **Título:** Pediatric Cardiac Intensive Care Society Cardiac Intensive Care Unit Advanced Practice Provider Curriculum
  - **Edición:** Pediatric Cardiac Intensive Care Society. Physician Resources
  - **Autores:** Saul Flores, Enrique G. Villarreal, Raul Del Toro, Juan Farias, Jose Emmanuel Gonzalez.
  - **Fecha:** 2022
  - **Participación:** Traducción del libro

#### Capítulos de Libros

- 1..
  - **Titulos:** Cardiopulmonary Interactions
  - **Edición:** Pediatric Cardiac Intensive Care Society
  - **Autores:** Juan S. Farías, MD; Enrique G. Villarreal, MD; Rohit S. Loomba, MD; Richard Lion, DO; Saul Flores, MD
  - **Fecha:** 2020 / **Participación:** Redacción del capítulo y traducción del capítulo