

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Caracterización de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar y miliar en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, en el periodo de enero del 2003 hasta junio del 2015.

Trabajo de graduación sometido a la consideración del Comité Director del Posgrado en Pediatría para optar al grado académico de Especialista en Pediatría.

Dra. Melissa Morera González

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2015

Investigadores

- Investigador principal:

- Dra. Melissa Morera González.
Residente de Pediatría.

Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera.

Correo electrónico: melissamorera@gmail.com.

- Subinvestigadores:

- Dra. Marcela Hernández de Mezerville.
Pediatra Infectóloga.
Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera.
Correo electrónico: marcelahdm@gmail.com.

- Dr. Manuel Soto Martínez.
Pediatra Neumólogo.
Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera.
Correo electrónico: msotom@hnn.sa.cr.

- Lic. Cristian Brenes Montero.
Enfermero.
Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera.
Correo electrónico: cbm13cr@yahoo.com.

DEDICATORIA

Este trabajo de tesis quisiera dedicárselo muy especialmente a Dios por darme la vida y por ser siempre mi mayor sostén ante cualquier adversidad, por llenarme de mucha felicidad, amor y permitirme haber llegado hasta este momento en mi formación profesional.

También a mi familia: mis papás y hermanas por su apoyo, su amor y paciencia que fueron para mí una fortaleza y me animaron mantenerme en pie, así alcanzar esta importante meta en mi carrera profesional.

Melissa Morera González

AGRADECIMIENTOS

Con el presente trabajo de tesis quiero agradecer en primer lugar a Dios por darme la bendición y fortaleza de llegar tan lejos en mi carrera profesional y cumplir con esta meta final de tan arduo camino.

A mis padres por darme la oportunidad de cumplir mi sueño, por su apoyo incondicional y su amor que me ha dado el impulso para seguir siempre adelante.

A mi directora de tesis, Dra. Marcela Hernández de Mezerville por su dedicación y esfuerzo, quien con su experiencia, consejos y motivación me guió durante este proceso, y que con éxito logré concluir. También quisiera agradecer a mis cotutores Dr. Manuel Enrique Soto Martínez y Lic. Cristian Brenes Montero por su ayuda, enseñanzas y por todo el tiempo dedicado y hacer posible esta investigación.

De igual forma agradezco al Centro de Estadística e Informática y a la Clínica de Tuberculosis del Hospital Nacional de Niños, por la información brindada, que fue el pilar del trabajo y por el cual se logró a cabalidad la investigación, además por su tiempo y la buena atención.

Son muchas las personas a las que deseo agradecerle: tanto hermanas, como amigos y compañeros de trabajo que a lo largo de mi carrera profesional me han apoyado con su compañía y buenos deseos aun en los momentos más difíciles.

Gracias infinitas a todos por formar parte de mi vida, por el apoyo y por todas sus bendiciones. Para ellos y ellas: Muchas gracias y que Dios les bendiga.

11 de enero del 2016.

Sistema de Estudios de Postgrado

Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Por este medio hago constar que la investigación “Caracterización de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar y miliar en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, en el periodo de enero del 2003 hasta junio del 2015” sus resultados, discusión y conclusiones son obra y producto de mi persona, por lo que los derechos de propiedad intelectual sobre los mismos también me pertenecen. Este estudio fue debidamente aprobado por el Comité Local de Bioética e Investigación del Hospital Nacional de Niños. con el código CLOBI-HNN- 003-2015.

Sin otro particular, se suscribe atentamente

A handwritten signature in black ink, enclosed within a large, hand-drawn oval. The signature is written over a horizontal dashed line.

Dra. Melissa Morera González

Cédula: 1-1241-0393

Código Médico: 10687

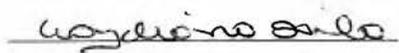
UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

ACTA DE REVISION DEL PROYECTO DE GRADUACION

Caracterización de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar y miliar en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, en el periodo de enero del 2003 hasta junio del 2015.

Trabajo de Graduación aceptado por el Comité Director del Postgrado en Pediatría para optar por el grado académico de Especialista en Pediatría

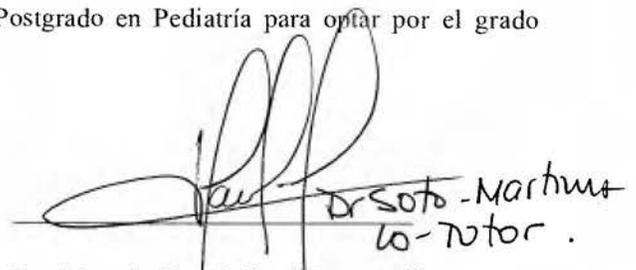


Dra. Lydiana Avila De Benedictis

Especialista en Pediatría

Sub-Especialista en Neumología pediátrica

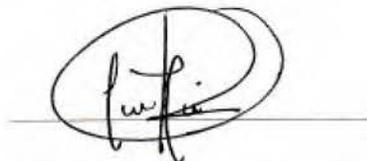
Coordinadora Posgrado Pediatría



Dra Marcela Hernández de Mezerville.

Especialista en Infectología Pediátrica

Tutora académica



Dra Melissa Morera González

Autora principal

TABLA DE CONTENIDOS

Investigadores	2
Dedicatoria	3
Agradecimientos	4
Hoja de aprobación	5
Resumen	8
Lista de abreviaturas	9
Lista de tablas y gráficos	10
Introducción	11
Justificación	18
Objetivos	19
Pacientes y métodos	21
Aspectos éticos	23
Fuentes de financiamiento	24
Resultados	25
Discusión	32
Conclusiones	45
Limitaciones y sesgos del estudio	47
Recomendaciones	48
Anexos	49

RESUMEN

Introducción: La tuberculosis (TB) extrapulmonar y miliar es una enfermedad de difícil diagnosticar, principalmente en la población pediátrica, por lo tanto es importante poder conocer cuales son las características epidemiológicas, clínicas, de laboratorio y tratamiento para poder diagnosticarla apropiadamente y brindar un manejo oportuno.

Objetivo: Conocer la características principales de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar y miliar en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, en el período de enero del 2003 hasta junio del 2015.

Método: Es un estudio retrospectivo, el cual incluyen niños menores de 13 años de edad con el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar y miliar en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, en el período de enero del 2003 hasta junio del 2015.

Resultados: Del total de 54 pacientes, la TB miliar es la más frecuente en un 37.0%, seguido de la TB meníngea en un 25.9% y en menor frecuencia se encuentran la TB ganglionar en un 24.1%, TB pleural (5.6%), TB ósea (3.7%), TB gastrointestinal (1.9%) y TB cutánea (1.9%). La mayor cantidad de casos fueron niños de 0-2 años de edad (31,6%) seguido de la población de 3-5 años y de 6-8 años (24% cada uno). La población indígena afectada fue de un 27.8% de los casos. La prueba de combe fue positiva en el 42.6%. Las provincias de Alajuela y Limón fueron las que presentaron mayor cantidad de casos. La comorbilidad más frecuente fue la desnutrición en el 22.2%. Hubo una mortalidad del 2% de los casos. La fiebre fue el síntoma más frecuente (miliar 75%, ganglionar 46.2%, meníngea 64.3%, pleural 66.7%). La PPD fue positiva en el 40.9% de los casos. En tuberculosis miliar el 76.4% de las radiografías de tórax se describen con patrón miliar. EL tratamiento de los pacientes con TB miliar fue en promedio de 7 meses, los de TB ganglionar 6.5 meses, los de TB meníngea 9 meses, los de TB pleural 6 meses, los de TB cutánea 9 meses y los de TB gastrointestinal 7 meses.

Conclusiones: En nuestro país los casos notificados de TB extrapulmonar y miliar han ido en aumento en los últimos años. Existe un mayor número de casos reportados de tuberculosis miliar y meníngea a diferencia de otros países del mundo. El diagnóstico clínico se debe basar en la sospecha a través de la clínica, además de estudios complementarios de laboratorio y gabinete orientados según el tipo de TB.

ABREVIATURAS

- VIH: Virus de inmunodeficiencia humana.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- TB: Tuberculosis
- CCSS: Caja Costarricense de seguro social
- INEC: Instituto Nacional de Estadísticas y Censos.
- HNN: Hospital Nacional de Niños.
- MB: *Mycobacterium tuberculosis*.
- OR: Odds Ratio.
- Prueba de tuberculina (PPD)
- SNC: Sistema nervioso central.
- BCG: Vacuna Calmette- Guérin.
- ELISA: Ensayo inmunoenzimático.
- LCR: Líquido céfalloorraquídeo.
- TAC: Tomografía de acción computarizada.
- CLOBI: Comité local en Bioética e Investigación.
- US: Ultrasonido.
- RMN: Resonancia magnética.
- ADA: Actividad de adenosina deaminasa.
- PCR: Amplificación de ácido nucléico.
- CI: Intervalo de Confianza.

Lista de tablas y gráficos

Figura:

Página

Figura 1. Distribución de TB Extrapulmonar y Miliar según tipos de tuberculosis.....	50
---	----

Tablas:

Tabla 1. Determinación de media de edad en TB Extrapulmonar y Miliar según sexo.	51
Tabla 2. Características de los pacientes con TB Extrapulmonar y Miliar	52
Tabla 3. Distribución de pacientes según tipo de TB y sintomatología.....	54
Tabla 4. Distribución de pacientes según tipo de TB y signos	56
Tabla 5. Determinación de condiciones en LCR según tipo de tuberculosis	58
Tabla 6. Determinación de pruebas en LCR de según tipo de tuberculosis	59
Tabla 7. Determinación variables hematológicas según tipo de tuberculosis	60
Tabla 8. Determinación variables bioquímicas en pacientes según tipo de tuberculosis.....	65
Tabla 9. Determinación de estudios realizados según tipo de tuberculosis.....	67

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) continúa siendo un problema de salud importante a nivel mundial, representando la segunda causa de muerte por enfermedad infecciosa luego del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (1).

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) la notificación de los casos se ha estabilizado en forma adecuada en los últimos años. En el 2012 se diagnosticaron 5.7 millones de casos nuevos de TB a nivel mundial y 0.4 millones fueron casos previamente diagnosticados. En niños menores de 15 años de edad se presentaron alrededor de 349.000 casos nuevos. Ya para el 2013, 6.1 millones de casos nuevos de TB se notificaron a la OMS (1).

Debido al mayor número de pacientes con VIH, al deterioro en la salud y a la inmigración el número de niños con tuberculosis ha ido en aumento (2,3).

El número total de casos a nivel mundial sigue también aumentando en términos absolutos como resultado del crecimiento de la población. No obstante, el número de casos incidentes per cápita está disminuyendo a nivel mundial. La tasa de descenso es lenta, de al menos 2% por año.

La mayor parte de los casos en el año 2012 se presentaron en Asia (58%) África (27%), Región del Mediterráneo Oriental (8%), la Región de Europa (4%) y finalmente en la Región de las Américas (3%). La India y China representan el 39% de los casos notificados a nivel mundial y África representó el 23% de los casos en el 2012.

La mayoría de los países de la Región de las Américas tienen tasas inferiores a 50 por cada 100.000 habitantes y es la región con la menor carga de TB en promedio. Para 1990 en la región de las Américas hubo un total de 723 casos notificados de TB extrapulmonar, mientras que para el 2012 hubo un total de 34.496 casos nuevos notificados. Para el 2012 la mayoría de los pacientes notificados tenían edades entre 15 y 44 años de edad. Los niños representaron el 6% de los casos notificados (1).

Hubo alrededor de 1,3 millones de muertes a nivel mundial por TB en el 2012 de las cuales 940.000 eran personas VIH negativas y 320.000 eran personas VIH positivas. Estas muertes se dieron en su mayoría en hombres, sin embargo en mujeres la carga de la enfermedad también fue alta, presentándose 410.000 casos de muertes en mujeres y 74.000 casos en niños HIV negativos (1).

En cuanto a la población pediátrica se presentaron a nivel mundial alrededor de 530.000 nuevos casos de TB en el año 2012 y 74.000 muertes en niños VIH negativos. A nivel mundial, la tasa de mortalidad se ha reducido en un 45% desde 1990, sin embargo el número total de muertes por tuberculosis es preocupante e inaceptable ya que la mayoría de estos casos se podrían evitar si las personas pudieran acceder a la atención médica para un diagnóstico y tratamiento oportuno (1).

Los casos reportados van a depender de la epidemiología y de las diferencias demográficas en las comunidades así como también en las prácticas diagnósticas y formas de notificar la enfermedad (4). En los Estados Unidos la proporción de casos con afección por TB extrapulmonar ha ido progresivamente en aumento, desde un 16% en 1991 hasta un 20% en el 2001. Antes del comienzo de la epidemia por HIV los casos reportados por TB estaban limitados al pulmón en el 85% (5).

Alrededor del 6% de los casos de TB corresponden a niños menores de 15 años de edad y el 60% de los casos de TB pediátricos se presentan en menores de 5 años de edad (2,6).

En España los casos de TB diagnosticados entre 1991 al 2008 fueron un total de 2161 de los cuales 705 pacientes tuvieron TB extrapulmonar, con una media de 38.8 años de edad. Se evidenció una disminución de TB pulmonar desde 79.9 por cada 100.000 habitantes en 1992 hasta 27.1 por cada 100.000 habitantes en el 2008 ($p < 0,05$), sin embargo la disminución de TB extrapulmonar fue menor proporcionalmente, desde 30,6% de los casos en 1991-1996 hasta 37,6% en 2003-2008 ($p < 0,05$). En el estudio multivariante, ser mujer (OR 2,04; 95% CI, 1.56-2.66) asoció más con TB extrapulmonar en comparación con el sexo masculino (7).

Según datos de la OMS en Costa Rica para 1990 hubo alrededor de 1500 casos nuevos de TB reportados, mientras que para el 2012 se reportaron únicamente 510 casos nuevos. Así mismo para 1990 se reportan 31 casos nuevos de TB extrapulmonar, mientras que para el 2012 los casos nuevos reportados van en aumento para un total de 102 casos (1).

De acuerdo con el Ministerio de Salud costarricense y con la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) en Costa Rica se han diagnosticado y tratado en el último quinquenio un total de 3.866 enfermos de TB con ambas formas. La tasa de morbilidad global para este período corresponde a 19,18 por 100.000 habitantes. Se estima que cerca del 10% de los casos de TB corresponden a niños menores de 10 años de edad (8,9).

La forma de TB diagnosticada con más frecuencia es la TB pulmonar la cual representa el 83% de los casos. Las formas extrapulmonares más frecuentemente diagnosticadas son la TB ganglionar y la pleural, con una reducción importante en el número y severidad de casos de TB meníngea especialmente en los menores de 5 años a partir de 1999. El sexo masculino es el más afectado. Las Regiones de Salud con mayor número de casos diagnosticadas corresponden a la Central Sur, Huetar Atlántica, Central Norte y Pacífico Central (8,9).

En lo referente a la mortalidad por TB de acuerdo con los datos proporcionados por el Programa de Control de TB y el INEC (Instituto Nacional de Estadísticas y Censos), en Costa Rica la tendencia ha sido al descenso desde 1999, con una tasa promedio de 2.3 / 100,000 habitantes (8,9).

En el estudio retrospectivo de Kathia Valverde sobre TB en el Hospital Nacional de Niños (HNN) de enero de 1985 hasta julio de 1995 hubieron un total de 66 pacientes de los cuales 15 pacientes tuvieron TB miliar (35,7%), 3 pacientes tuvieron TB renal (4,5%), 4 pacientes tuvieron TB linfática (6%), 8 pacientes tuvieron TB ósea (12%), 11 pacientes tuvieron TB meníngea (16,6%) y hubo un caso de hepatitis y TB diseminada. Los pacientes fallecidos fueron un total de 7 casos (10,6%). Del total de los casos 3 pacientes eran HIV positivo. La mayoría de los pacientes con TB provenían de la provincia de Limón. El sexo masculino predominó con 41 pacientes (61,53%). El mayor grupo etario fue el de niños de 0 a 4 años con 32 pacientes (52,4%). La raza blanca fue la que más predominó para un 65% de los casos (10).

La TB es causada por el agente *Mycobacterium tuberculosis* (MB), un bacilo aeróbico alcohol ácido resistente (3). La forma más frecuente de esta enfermedad es la TB pulmonar, presentándose en más de un 80% de los casos. La TB extrapulmonar es aquella en donde se ven afectados otros órganos fuera de los pulmones, frecuentemente la pleura, los ganglios linfáticos, la columna vertebral, las articulaciones, el tracto genitourinario, el sistema nervioso o el abdomen. La TB puede afectar

cualquier parte del organismo. Los casos extrapulmonares son raramente contagiosos, a menos que presenten al mismo tiempo una TB pulmonar (8,9).

La vía aérea es la forma más frecuente de transmisión. Una vez que los bacilos llegan a los alvéolos terminales son fagocitados por los macrófagos alveolares y las células dendríticas. Este proceso da como resultado la activación de los mecanismos antimicrobianos que sirven para limitar el crecimiento de los bacilos y reclutar células inmunológicas adicionales. El destino del micobacterium dentro de los macrófagos conduce ya sea a infección por MB, TB latente, ser eliminados o reactivarse posteriormente para causar la enfermedad (11). Los nódulos linfáticos rápidamente se infectan con MB. La inhalación de los bacilos hasta las vías aéreas terminales pueden resultar en la formación del complejo de Ghon y posteriormente se pueden esparcir rápidamente o reactivarse en algún otro momento de la vida (3).

El paciente pediátrico tiene una mayor probabilidad de progresión de la TB y esto incluyen formas graves y extrapulmonares. En esta población siempre han existido problemas diagnósticos incluyendo el discernir entre enfermedad e infección, las dificultades terapéuticas, la escasez de formulaciones pediátricas, el aislamiento del germen y la problemática de adherencia al tratamiento (8,9).

Dentro de los factores de riesgo más importantes para la infección por TB infantil es el estado socio-económico, principalmente la pobreza. La desnutrición severa, el hacinamiento, un contacto estrecho con un caso infeccioso, edad menor a 5 años y ser HIV positivo son algunos de los factores de riesgo más conocidos (12).

Un metanálisis de enero del 2014 con un total de 1257 artículos concluyó que dentro de los factores de riesgo más importantes para TB extrapulmonar eran sexo femenino (OR, 1.92 ; 95% CI, 1.72–2.13) y edad menor a 45 años (OR,1.37, CI 1.18–1.60). La disfunción del receptor de proteína P2X7 que se asocia a la inducción de apoptosis en los macrófagos se relacionó más con la forma diseminada de TB. También se ha relacionado como factores de riesgo el polimorfismo del receptor TLR-2 que produce disminución de la respuesta de los macrófagos y se ha encontrado más frecuentemente en pacientes con diagnóstico de TB (13).

En otro estudio de casos control realizado en China en el 2014 se investigó la susceptibilidad de TB extrapulmonar con la presencia de polimorfismos de los genes rs2243268-A y rs2243274-G que producen IL4, citoquina que es producida por los macrófagos, y se encontró una relación en la disminución del riesgo de desarrollar TB extrapulmonar (p rs2243268= 0.005 y p rs2243274= 0.004) y TB severa (p rs2243268= 0.003 y p rs2243274= 0.003) (14).

El diagnóstico de TB extrapulmonar depende de la alta sospecha ya que los signos clínicos pueden ser inespecíficos y la confirmación microbiológica es difícil. El aislamiento del bacilo en el esputo sólo se logra en un 6% de los niños con prueba de tuberculina (PPD) positiva. Puede ser asintomática hasta en un 50% de los casos. La radiografía de tórax y la PPD pueden ser negativas al inicio hasta en el 50% de los casos. Es por ello que el diagnóstico de TB infantil es indirecto y se basa en una combinación de criterios: historia clínica y examen físico sugestivos, aislamiento del bacilo, PPD positiva, antecedente epidemiológico de TB, radiografía sugestiva y HIV positivo. Dentro de la historia clínica es importante preguntar por la vacuna de BCG principalmente si se sospecha de afección en el SNC (15).

La presencia de una PPD positiva indica que una persona estuvo o está infectada por el *M. tuberculosis* pero no necesariamente indica enfermedad por TB. Puede ser útil en niños con sospecha

con TB en donde no hay una historia clara de contacto. En niños inmunosuprimidos la prueba es positiva cuando la induración es mayor a 5mm de diámetro, mientras que en niños inmunocompetentes la prueba es positiva cuando la induración es mayor a 10 mm de diámetro. Es importante tener en cuenta que el resultado negativo de esta prueba no descarta la presencia de la enfermedad por *M. tuberculosis* (15).

El diagnóstico definitivo se realiza con el aislamiento del bacilo en los tejidos, sin embargo en niños su uso es muy limitado ya que el aislamiento de los bacilos usualmente es difícil por lo que se debe recurrir a otros métodos como la microscopía, cultivos o a través técnicas genotípicas moleculares en tejidos de acuerdo a la clínica correspondiente (15).

Se han estudiado técnicas de cultivo más rápidas y técnicas moleculares que mejoran la detección del *M. Tuberculosis* como la reacción en cadena de polimerasa, detección de antígenos y anticuerpos y los ensayos de liberación de interferón-gamma de células T (16). El test Xpert MTB/RIF es la técnica molecular más utilizada, consisten en la amplificación del ácido desoxirribonucleico la cual permite identificar la presencia de la micobacteria de TB en menos de 2 horas y así determinar si se trata de una micobacteria por TB o una micobacteria atípica; además permite indentificar la presencia de modificaciones genéticas asociadas a la resistencia de algunos agentes antimicobacterianos como la rifampicina en menos de 2 horas (15,16).

En los niños, los resultados de este método son válidos de acuerdo a la clínica y no con el resultado del cultivo. La sensibilidad oscila entre un 4% a 80% y la especificidad es de un 80-100%, sin embargo estos resultados difieren en los diferentes laboratorios. Por tanto esta técnica puede ser útil cuando el diagnóstico no se obtiene fácilmente por otros métodos. Actualmente la OMS recomienda utilizar primero las pruebas de amplificación del ADN antes que la microscopía y el cultivo convencional para el diagnóstico de TB pulmonar y extrapulmonar en niños y adultos (15,16)

El ensayo inmunoenzimático (ELISA) se ha utilizado en los niños para detectar anticuerpos, sin embargo se ha encontrado poca utilidad para el diagnóstico rutinario de la TB en los niños, a pesar de que es rápida y no requiere espécimen desde el sitio de enfermedad (16).

Se ha utilizado también la detección del antígeno Lipoarabinomannan, el cual es un lipopolisacárido fosforilado, que constituye el componente principal de la pared celular de las Micobacterias. Su detección en la orina promete ser una herramienta no invasiva y fácil en el diagnóstico de la TB activa. Sin embargo tiene baja sensibilidad en la orina (17-50%) en comparación con su especificidad (88-95%). Esta herramienta de diagnóstico puede ser especialmente útil en el subgrupo seleccionado de pacientes con coinfección con HIV (16).

La TB extrapulmonar se puede presentar hasta en un 40% de los pacientes con TB y puede presentar síntomas y signos específicos dependiendo del órgano afectado (6). Las manifestaciones extrapulmonares más frecuentes son la TB linfática (67%), TB del SNC (13% principalmente en lactantes y niños pequeños), TB pleural (6%), TB miliar (5%) y TB ósea (4%). El riesgo de enfermedad extrapulmonar es mayor en niños pequeños, adolescentes e inmunocomprometidos. De los niños inmunocomprometidos los que más se han estudiado son los HIV positivos, sin embargo también se pueden ver afectados los niños con disfunción de las células T y desnutridos (3).

Los periodos de incubación pueden variar: TB miliar: 2 a 6 meses después de la infección, TB renal se manifiesta en un promedio de 5 años, TB ósea ocurre en 1 a 2 años y TB linfática ocurre luego de 4 a 12 meses de la infección (3). Sólo un 5-10% de los niños que presenta infección por TB latente van a progresar a enfermedad, y la mayoría lo hacen en 1 o 2 años después de la infección inicial (3).

La afección de ganglios linfáticos superficiales es la forma más común de TB extrapulmonar. La ruta de transmisión más común es la hematogena. Se ve más frecuentemente en niños mayores (3). Los ganglios más afectados son los cervicales anteriores. Usualmente no tienen datos de eritema ni edema y miden de 2 a 4 cm. Pueden haber síntomas sistémicos hasta en un 50% de los casos y los hallazgos en la radiografía se presentan en un 33% de los pacientes (17). Más de un 80% de los niños tienen una historia de exposición a TB y más del 90% tienen PPD positiva (18).

El SNC puede afectarse menos del 2% de los niños con TB. Se puede manifestar algunos meses luego de la infección con el organismo, el 50% de los niños afectados tienen menos de 2 años de edad (3). Se puede manifestar en varias formas ya sea como meningitis tuberculosa, absceso cerebral o como leptomeningitis (19).

La meningitis tuberculosa es la complicación extrapulmonar más severa de TB, con una alta morbimortalidad. Los síntomas iniciales son inespecíficos y suelen presentarse algunos días o semanas luego de presentarse la infección, ejemplo de ello son la fiebre, mal estado general, anorexia, vómitos, pobre apetito y alteración en el patrón de sueño (20). Síntomas específicos son la cefalea, afección de nervios craneales y la alteración del estado mental (3).

La TB del SNC puede acompañarse de una TB Miliar hasta en un 50% de los casos. El líquido céfalorraquídeo (LCR) puede presentar leucocitosis, hipoglucorraquia e hiperproteíorraquia. Sólo un 50% de los casos de meningitis por TB puede ser confirmada con un cultivo del LCR (19). Imágenes como la tomografía de acción computarizada (TAC) o la resonancia magnética (RMN) pueden contribuir al diagnóstico, sin embargo es frecuentemente difícil discernir de otras enfermedades (20).

Los tuberculomas ocurren en un 5% de los casos de TB del SNC y se presentan como una lesión redondeada única de 1 a 5 cm de diámetro (3). Alrededor del 30% de los tumores cerebrales corresponde a tuberculomas. Usualmente se localizan en la base del cerebro alrededor del cerebelo. El absceso cerebral es raro y tiende a ocurrir a edades más tardías. La leptomeningitis tuberculosa espinal también es más frecuente en niños más grandes y en adultos (19). La PPD puede estar positiva en un 33% de los niños. La radiografía puede estar alterada en un 90% de los casos (3).

La TB pleural se presenta principalmente en niños grandes y adolescentes. Es raro en niños menores de 2 años de edad y poco frecuente en menores de 5 años. Es más común en hombres y es poco frecuente que se asocie a TB miliar. Los síntomas incluyen dolor torácico, fiebre, tos, disnea y anorexia(3) . La fiebre puede ser elevada y en casos no tratados puede durar varias semanas en presentarse (18). La mayoría de los niños tienen PPD positiva. El derrame pleural presenta un líquido exudativo, con hiperproteíorraquia y glucorraquia. El cultivo puede ser positivo en menos de un 30% de los casos. La toracocentesis es el procedimiento esencial para el diagnóstico (3). Usualmente tiene un buen pronóstico en comparación con otras formas de TB (19).

La TB miliar puede representar hasta un 8% de la TB extrapulmonar en niños. La mortalidad es bastante importante, de aproximadamente 15-20% de los casos. Se presenta por la diseminación linfohematogena de la enfermedad en niños pequeños e inmunocomprometidos principalmente. La mayoría los pacientes son asintomáticos. Su inicio generalmente es insidioso y es frecuente que se presente posterior a otro cuadro infeccioso precipitante (19). Es habitual la afección multiorgánica. El diagnóstico usual se realiza por la clásica apariencia de patrón reticulonodular en la radiografía de tórax. Prácticamente la PPD es positiva en todos los pacientes (18). El SNC se puede ver afectado en un 20% de los casos. Pueden haber otras complicaciones como enfisema subcutáneo, pneumomediastino, derrame pleural y bronconeumonías recurrentes (19).

La enfermedad ósea es más frecuente en niños mayores excepto en la enfermedad de Pott que puede afectar también niños pequeños (3). Puede representar un 4-5% de los casos de TB y en un 10-15% de los casos de TB extrapulmonar (18). Es frecuente que se presente por diseminación linfohematógena (3). Los huesos más frecuentemente afectados son las vértebras (19). Las formas más comunes son la espondilitis, artritis y osteomielitis. La espondilitis se ve principalmente en las vértebras torácicas y lumbares (3). El cuerpo de la vértebra se afecta más en comparación con los procesos espinosos o los arcos vertebrales (19). La dactilitis se presenta principalmente en niños pequeños. El estudio de preferencia es la RMN ya que puede evidenciar lesiones que no se verían con la radiografía convencional hasta meses después. Los cultivos del hueso pueden ser positivos hasta en un 75% de los casos. La radiografía puede evidenciar lesiones óseas hasta en un 50% de los casos (3). El diagnóstico definitivo depende del cultivo del bacilo, sin embargo usualmente es negativo ya que se presentan poca cantidad de bacilos en el líquido sinovial (18).

La TB cutánea es una forma rara de TB extrapulmonar y representa un 1-2% de los casos. Es usual verlo en lactantes y en adultos con inmunodeficiencia avanzada. Tiene una presentación clínica muy variable según el estado inmunológico del paciente y la vía de inoculación de las micobacterias en piel. La escrofulodermia y el lupus vulgaris son las dos formas más frecuentes de presentación. La escrofulodermia es un nódulo caseoso subcutáneo firme, la mayoría localizado en áreas cervicales que se rompe hacia la superficie, produciendo ulceraciones y trayectos fistulosos irregulares. Es usual que exista una diseminación hematógena o linfática multifocal. Las deformidades y morbilidades son más frecuentes en niños (21).

La TB renal es poco frecuente, se puede manifestar hasta 4 a 5 años después de la infección primaria por lo que se diagnostica en la adolescencia. La diseminación hematógena puede producir tubérculos en los glomerulos con la formación posteriormente de lesiones caseosas que descargan los bacilos de tuberculosis en los túbulos renales. La infección puede ser unilateral o bilateral y puede diseminarse afectando la vejiga. Es frecuente que se presente la hematuria, disuria y piuria estéril (19).

Actualmente la TB gastrointestinal no es tan frecuente. Usualmente la lesión de escrófula representa el complejo primario en boca con linfadenitis submandibular o cervical asociada. La TB en esófago es rara, puede presentarse inicialmente con síntomas de disfagia. La TB abdominal se puede manifestar luego de ingerir el bacilo o como parte de la diseminación linfohematógena. Los síntomas incluyen dolor abdominal, intususcepción y sangre en las heces. También puede presentarse como hepatoesplenomegalia, linfadenitis mesentérica o peritonitis tuberculosa (19).

En cuanto al tratamiento de la TB la Isoniazida y la Rifampicina son drogas bactericidas importantes de primera línea, y la Isoniazida es la que tiene la actividad más potente de inicio temprano(4). La Pirazinamida y la Estreptomicina son también bactericidas contra ciertas poblaciones de bacilos; la Pirazinamida es activa contra los bacilos del interior de los macrófagos. El Etambutol es un medicamento bacteriostático que se utiliza en asociación con fármacos más potentes para evitar la aparición de bacilos resistentes (8).

Los niños requieren mayores dosis de los medicamentos en comparación con los adultos para alcanzar la misma concentración sanguínea. Hoy en día se recomiendan dosis de Isoniazida a 10mg/kg (7-15mg/kg) máximo 300mg, Rifampicina 15mg/kg (10-20 mg/kg) máximo 600mg, Pirazinamida 35mg/kg (30-40mg/kg), Etambutol 20mg/kg (15-25mg/kg) y Estreptomicina 15mg/kg (12-18mg/kg) (4).

La OMS recomienda que en niños con TB pulmonar o con linfadenitis periférica tuberculosa confirmada que viven en una zona de baja prevalencia de HIV o baja prevalencia de resistencia a

isoniazida y en niños VIH negativos se traten con un esquema de 3 drogas (isoniazida, rifampicina, pirazinamida) por 2 meses seguido de 4 meses con isoniazida y rifampicina (15).

En niños con TB pulmonar, linfadenitis periférica tuberculosa confirmada y/o enfermedad pulmonar diseminada que viven en una zona de alta prevalencia de HIV o alta resistencia a isoniazida y en niños HIV positivos se traten con un esquema de 4 drogas (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) por 2 meses seguido de 4 meses con isoniazida y rifampicina (15).

En los casos de TB meníngea o en los casos de niños con TB osteoarticular confirmada se deben tratar con un régimen de 4 drogas (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol) por 2 meses seguido de 10 meses con isoniazida y rifampicina, para un total de 12 meses de tratamiento (15). En el SNC el tratamiento adyuvante con corticoesteroides incrementa la sobrevida y es usualmente recomendado (22).

Existen otras drogas que se utilizan concomitantemente cuando hay evidencia de resistencia al tratamiento básico, ejemplo de ellas son la Amikacina, Fluoroquinolonas como la Levofloxacina, Etionamida, Cicloserina, Linezolid, Claritromicina, Amoxicilina con Ácido clavulánico y el Imipenem. En cuanto a duración del tratamiento hay poca evidencia en niños, depende de la extensión de la enfermedad; en la mayoría de los casos la fase intensiva dura al menos 8 meses y el tratamiento total dura al menos 10 meses (15).

En los últimos años se han realizado esfuerzos importantes buscando nuevas vacunas para la TB. Existen algunos modelos de vacunas que se encuentran en la fase preclínica, realizándose en modelos animales para ser aprobadas en la fase I en humanos. Este concepto se basa en inducir inmunidad con nuevas proteínas o péptidos, ADN o vectores de vacunas atenuados (23).

JUSTIFICACIÓN

La tuberculosis extrapulmonar y miliar en niños es una patología que ha ido en aumento en los últimos años, tanto a nivel mundial como en nuestro país, sin embargo todavía falta mucha información que permita analizar más detalladamente esta enfermedad en la población pediátrica.

El diagnóstico es difícil de realizar, principalmente en niños, de ahí alta sospecha clínica que el médico debe tener, además de poder conocer cuales son las principales herramientas diagnósticas y la importancia del tratamiento temprano y oportuno.

El propósito de este estudio es poder conocer cuáles son las características demográficas y clínicas de la población pediátrica de Costa Rica con el diagnóstico de TB extrapulmonar y miliar en el período de enero del 2003 hasta junio del 2014 y compararlo con los datos que se presentan a nivel mundial según muestra la OMS y con los datos obtenidos del HNN en años previos.

En nuestro país actualmente no existe un estudio reciente sobre la TB extrapulmonar y miliar en la población pediátrica. Al ser el HNN el centro de referencia de todos los casos de TB extrapulmonar y miliar de la población pediátrica del país, los datos obtenidos se podrán generalizar a la población pediátrica costarricense, por lo que tendrá un impacto importante en valorar cuál es el comportamiento de esta enfermedad en los últimos años.

OBJETIVOS

Objetivo general:

-Conocer las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar y miliar en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, en el período de enero del 2003 hasta junio del 2014.

Objetivos específicos:

- Describir cuáles son las características demográficas de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar y miliar en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, en el período de enero del 2003 hasta junio del 2014.

-Describir cuáles son los síntomas que presentan los pacientes con tuberculosis extrapulmonar y miliar en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, en el período de enero del 2003 hasta junio del 2014.

-Describir cuáles son los hallazgos al examen físico de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar y miliar en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, en el período de enero del 2003 hasta junio del 2014.

- Describir los hallazgos de laboratorio y gabinete para el diagnóstico de tuberculosis en los pacientes con tuberculosis extrapulmonar y miliar en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, en el período de enero del 2003 hasta junio del 2014.

-Conocer cómo se realizó el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar o miliar en los pacientes con tuberculosis extrapulmonar y miliar en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, en el período de enero del 2003 hasta junio del 2014.

-Conocer el tipo y la duración del tratamiento que recibieron los pacientes con tuberculosis extrapulmonar y miliar en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, en el período de enero del 2003 hasta junio del 2014.

-Describir cuáles fueron las complicaciones (morbimortalidad) que presentaron los pacientes con tuberculosis extrapulmonar y miliar en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, en el período de enero del 2003 hasta junio del 2014.

-Describir cuáles son los tipos de tuberculosis extrapulmonar en los pacientes del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, en el período de enero del 2003 hasta junio del 2014.

-Conocer el número de pacientes por cada tipo de tuberculosis extrapulmonar y miliar en los pacientes del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, en el período de enero del 2003 hasta junio del 2014.

-Conocer cuántos pacientes con tuberculosis extrapulmonar y miliar ameritaron un manejo ambulatorio u hospitalario en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, en el período de enero del 2003 hasta junio del 2014.

-Conocer cuántos pacientes tuvieron un diagnóstico positivo de HIV concomitantemente con el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar y/o miliar en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, en el período de enero del 2003 hasta junio del 2014.

-Conocer cuántos niños recibieron previamente la vacuna de BCG con el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar y/o miliar en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, en el período de enero del 2003 hasta junio del 2014.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo, en el cual se revisaron expedientes clínicos del Hospital Nacional de Niños (HNN), Dr Carlos Sáenz Herrera, en el periodo de enero del 2003 hasta junio del 2015. Este estudio fue aprobado por el Comité local de Bioética en Investigación (CLOBI) código 003-2015.

Para poder obtener la lista de pacientes se contó con la colaboración de la Clínica de Tuberculosis y del Centro de Estadística e Informática del Hospital Nacional de Niños.

Se utilizó el sistema electrónico de laboratorio, expedientes microfilmados, escaneados y físicos para obtener los datos.

En cuanto al análisis estadístico se utilizó el programa Excel 2011 y el paquete estadístico Epi info v7 para obtener medidas de frecuencia como proporciones, medidas de tendencia central, mediana y promedio.

La recolección de los datos se realizó en una hoja que incluía la información más relevante de cada paciente, tanto la ficha de identificación, antecedentes personales, signos y síntomas, estudios de laboratorio y gabinete así como también el tratamiento.

Los casos de tuberculosis extrapulmonar y miliar se clasificaron según las definiciones de la WHO. Se definieron por la presencia de *Micobacterium tuberculosis* evidenciado por tinciones positivas por Auramina o Ziehl Neelsen y cultivo positivo en medio Loewenstein-Jensen en tejidos o fluidos específicos, en asociación con datos clínicos, de laboratorio, imágenes u otros hallazgos histopatológicos que evidencia infección micobacteriana, fuera del parénquima pulmonar. En casos de cultivos o tinciones negativas el diagnóstico se definió por historia clínica, hallazgos al examen físico, estudios de laboratorio y gabinete, PPD positiva, hallazgos histológicos, respuesta favorable posterior al tratamiento antituberculoso y exclusión de otras enfermedades.

La PPD se interpretó como positiva al ser leída a las 48-72 horas luego de la inyección y que el diámetro de la induración fuera mayor a 10 mm o mayor a 5 mm en el paciente desnutrido según las recomendaciones de la WHO.

Se realizó una descripción y análisis exhaustivo de las características de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar y miliar en el HNN durante el periodo de estudio y se comparó con estudios previos realizados en el HNN y en otros países del mundo.

Las variables del estudio incluyen desde edad, sexo, nacionalidad, población indígena, contacto positivo con tuberculosis (combe), provincia, comorbilidades, manejo ambulatorio u hospitalario, condición de egreso, distribución de casos según años, tipos de tuberculosis, hallazgos clínicos y al examen físico; estudios de líquidos cefalorraquídeo (LCR), jugos gástricos, esputos, lavado bronquioalveolar (LBA), cepillado bronquial, Elisa por VIH; biopsias; estudios de gabinete como Ultrasonidos, TAC, Resonancia magnética (RMN), radiografía de tórax, broncoscopia; dosis y tipo de tratamiento, duración y respuesta al mismo.

Se analizó un total de 54 casos de pacientes con el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar y miliar. El estudio incluyó a niños menores de 13 años de edad, de cualquier etnia o género, hospitalizados o vistos en la consulta externa del HNN. Se descartaron casos de tuberculosis pulmonar sin tuberculosis extrapulmonar ni miliar y expedientes clínicos incompletos en más del 60%.

El número de pacientes elegibles fueron 72, de los cuales se escogieron 54 pacientes para realizar el estudio. Se descartaron 18 pacientes de los cuales 8 no tenían el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar o miliar ya que tres pacientes fueron contacto con tuberculosis sin presentar la enfermedad, un paciente tenía histoplasmosis, dos pacientes tuvieron osteomielitis bacteriana y dos aislaron micobacterias atípicas. De los 10 casos restantes no se logró obtener el expediente por tanto no se pudieron incluir en el estudio.

ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se realizará de acuerdo a las guías nacionales, internacionales e institucionales correspondientes a la investigación observacional y de las buenas prácticas clínicas, así como cumpliendo los principios de autonomía, justicia, beneficencia y no maleficencia.

Principio de autonomía: Se respetará el derecho de autonomía. Sin embargo en este estudio no será necesario la realización del Consentimiento Informado por el carácter retrospectivo del estudio. La autonomía implica responsabilidad y es un derecho irrenunciable, incluso para una persona enferma.

Principio de justicia: Se respetará el principio de justicia donde se mantendrá la equidad.

Principio de beneficencia: Se respetará el principio de beneficencia que consiste en la obligación de actuar en beneficio de otros, promoviendo sus legítimos intereses y suprimiendo perjuicios.

Principio de no maleficencia: Se respetará este principio (*Primum non nocere*) que consiste en abstenerse intencionadamente de realizar acciones que puedan causar daño o perjudicar a otros.

La identidad de los pacientes será estrictamente confidencial y se tomarán las medidas necesarias para que no se afecte su integridad personal. Por lo cual como se mencionó anteriormente la información de cada paciente será estrictamente confidencial, teniendo acceso a ella solo la investigadora principal, no se utilizarán los nombres ni los números de expedientes, de lo contrario se asignó una numeración para identificar a cada paciente, así como el almacenamiento de la información en un lugar aislado al cual solo tendrá acceso la investigadora principal, para salvaguardar la autonomía, minimizar riesgos hacia los pacientes, asegurarse la correcta administración de la información y evitar causar daños o perjudicar a los sujetos de estudio.

Por ser este un estudio retrospectivo de revisión de expedientes clínicos, no se requiere de ningún consentimiento informado.

Los resultados finales del estudio, así como la presentación de abstracto en alguno de los congresos internacionales de Infectología y su publicación final en alguna revista infectológica, serán informados al CLOBI-HNN y se entregarán copias de los mismos.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

DECLARO BAJO LA FE DE JURAMENTO: Que para efectos de cumplir con lo establecido en la *“Modificación y adición normativa para la aprobación de estudios observacionales en los centros asistenciales de la Caja Costarricense de Seguro Social”*, aprobada por la Junta Directiva, en artículo 26° de la Sesión N° 8601, del 20 de septiembre de 2012, que se refiere a las fuentes de financiamiento de la investigación, manifiesto lo siguiente: Que las fuentes de financiamiento de la propuesta de investigación **Caracterización de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar y miliar en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”, en el período de enero del 2003 hasta junio del 2015** son las siguientes: Este estudio es de característica observacional y retrospectivo, en donde se utilizarán únicamente los expedientes clínicos por lo que el financiamiento es propio. No hay fines de lucro por parte de la investigadora, la tutora o los coinvestigadores.

RESULTADOS

Un total de 54 pacientes con tuberculosis extrapulmonar y miliar fueron estudiados en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Sáenz Herrera” en el período de enero 2003 hasta junio 2015.

La determinación de los casos según el tipo de tuberculosis evidenció que la tuberculosis miliar fue la más frecuente en un 37.0 % de los casos seguido de la tuberculosis meníngea en el 25.9% y en menor frecuencia la tuberculosis ganglionar en el 24.1% (Figura 1). Otros tipos de tuberculosis que se presentaron en menor frecuencia fueron la tuberculosis pleural (5.6%), ósea (3.7%), gastrointestinal (1.9%) y cutánea (1.9%).

Características demográficas:

La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 127.3 meses (rango:4.0-298.0) con un promedio para el sexo masculino de 121.7 meses (rango:4.0-298.0) y de 134.8 meses (rango:24.0-288.0) para el sexo femenino (Tabla 1).

La mayoría de los pacientes con tuberculosis extrapulmonar y miliar fueron niños de 0-2 años de edad (31,6%) seguido de niños entre 3-5 años (24%) y 6-8 años (24%). En niños mayores de 8 años hubo un menor número de casos (20.4%). (Tabla 2).

La mediana de edad en niños con tuberculosis ósea fue de 7 años, seguido de tuberculosis ganglionar con 6 años y tuberculosis pleural con 4 años. La mediana de edad de pacientes con tuberculosis miliar y meníngea fue menor (3 años y medio). En tuberculosis cutánea el paciente tenía un año de edad mientras que en tuberculosis gastrointestinal el paciente tenía 12 años de edad.

La distribución según sexo evidenció que el sexo masculino estuvo presente en el 57.4 % de los casos y 42.6% del sexo femenino (Tabla 2).

Al evaluar la distribución de los pacientes según la nacionalidad se evidenció que el 87.0% fueron costarricenses, 9.3% panameños y un 3.7% nicaragüenses (Tabla 2).

La población indígena fue de un 27.8% de los casos (Tabla 2).

Ante la determinación de la prueba de combe se evidenció que fue positiva en el 42.6% de los casos (Tabla 2).

La distribución de casos según la provincia de residencia evidenció que para la provincia de Alajuela así como para la provincia de Limón, presentaron el porcentaje más elevado de casos con 20.8% cada una de las provincias, seguido de la provincia de Puntarenas con un 18.9% de los casos (Tabla 2).

Al evaluar los antecedentes personales patológicos se evidenció que la condición más frecuente fue la desnutrición en el 22.2% de los casos, seguida de la hepatopatía en el 3.7% y en igual porcentaje el asma (Tabla 2).

La duración media de la estancia hospitalaria fue de 23.1 días (rango:0.0-109.0), con un promedio de días previos de 73.1 días (rango:1.0-720.0).

La mayoría de los pacientes tuvieron un manejo hospitalario en un noventa y dos por ciento de los casos (Tabla 2).

La condición de egreso evidenció que el 98.0 % fueron casos de vivos, mientras que el 2% fue de pacientes fallecidos (Tabla 2).

Características Clínicas:

Ante la evaluación de los síntomas presentados en la tuberculosis extrapulmonar y miliar lo más frecuente fue la presencia de fiebre (miliar 75%, ganglionar 46.2%, meníngea 64.3%, pleural 66.7%). En la tuberculosis miliar también fue frecuente la tos crónica (60%) y la pérdida de peso (45%). En la tuberculosis ganglionar la pérdida de peso y la sudoración fueron los segundos síntomas más frecuentes (15.4%). En la tuberculosis meníngea fue frecuente la presencia de convulsiones (64.3%), vómitos (57.1%), hiporexia y alteración del estado mental (42.8% cada uno). En la tuberculosis pleural la tos crónica se presentó en el 100% de los casos, mientras que la hiporexia, fiebre y dolor torácico se presentaron en un 66.7%. En la tuberculosis gastrointestinal el dolor abdominal, sangre en heces y la pérdida de peso se presentaron en un 100%. En la tuberculosis cutánea no hubo síntomas asociados y en la tuberculosis ósea hubo síntomas inespecíficos poco asociados a la patología (Tabla 3).

En cuanto a los signos físicos de la tuberculosis miliar lo más frecuente fue la dificultad respiratoria y la hepatomegalia (35%). En la tuberculosis ganglionar se presentaron adenopatías en el 100% de los casos. En la tuberculosis meníngea lo más frecuente fue la alteración en los pares craneales (78.6%). En la tuberculosis ósea la presencia de edema, eritema y calor local fue del 100% y en la tuberculosis pleural lo más frecuente fue la presencia de crépitos y murmullo vesicular disminuido en un 66.7% de los casos (Tabla 4).

Estudios de laboratorio y gabinete:

A 30 pacientes se les realizaron estudios de líquido cefalorraquídeo de los cuales 14 pacientes (46.6%) corresponden a tuberculosis miliar, 14 pacientes a tuberculosis meníngea (46.6%), un paciente de tuberculosis ósea (3.4%) y un paciente de tuberculosis pleural (3.4%). Los hallazgos en los líquidos cefalorraquídeos de los pacientes con tuberculosis miliar fue de glucorraquia con una media de 49.9 mg/dl, proteínas con una media de 101.9 mg/dl, leucocitos con una media de 49.1 células/ml y eritrocitos con media de 361.8 células/ml. En pacientes con tuberculosis meníngea la glucorraquia tuvo una media de 37.8 mg/dl, proteínas de 225,8 mg/dl, leucocitos en 146.4 mg/dl y eritrocitos con media de 427.1 células/ml (Tabla 5). Todos los LCR realizados tenían tinción por Auramina y Ziehl Neelsen, resultando ambas tinciones positivas en dos pacientes con tuberculosis miliar y un paciente con tuberculosis meníngea. Además a todos los LCR se les realizó cultivo, resultando positivo en un paciente con tuberculosis miliar (3.3%) y en uno con tuberculosis meníngea (3.3%). Se les realizó PCR por *Micobacterium tuberculosis* en 14 pacientes, de los cuales únicamente una fue positiva (7.1%), la cual tenía una tuberculosis miliar (Tabla 6).

Se realizó PPD a 44 pacientes (81.4%) de los cuales 18 resultaron ser positivas (40.9%). Una de las PPD de > 5 mm fue considerada positiva por ser un paciente desnutrido y el resto de las PPD positivas fueron de > 10 mm. Las PPD en pacientes con tuberculosis miliar fueron 15 de los cuales cinco se consideraron positivas (33.3%), en tuberculosis ganglionar fueron nueve pacientes de las

cuales cuatro fueron positivas (44.4%), en tuberculosis meníngea a doce pacientes se les realizó PPD y consideró como positiva en seis de ellos (50.0%), en tuberculosis ósea los dos pacientes tuvieron PPD positiva (100%), se realizó PPD en dos pacientes con tuberculosis pleural las cuales resultaron positivas (100%), en el paciente con tuberculosis cutánea la PPD fue positiva (100%) mientras que en el paciente con tuberculosis gastrointestinal la PPD fue negativa (0.0%) (Tabla 7).

Se realizaron a siete pacientes esputos (12.9%), los cuales correspondieron a cuatro pacientes con tuberculosis miliar (57.1%), uno con tuberculosis ganglionar (14.3%), uno con tuberculosis meníngea (14.3%) y uno con tuberculosis ósea (14.3%). Del total de esputos dos fueron positivos por tinción con Auramina (28.5%) y otro positivo por tinción por Zielh Neelsen (14.3%), ambos pacientes tenían tuberculosis miliar. Un paciente tuvo un cultivo positivo (14.3%) y en otro hubo una PCR positiva (14.3%), ambos de pacientes con tuberculosis miliar (Tabla 7).

A 31 pacientes se les realizó jugos gástricos de los cuales 14 fueron considerados positivos por *Micobacterium tuberculosis* (45.1%). De los 31 jugos gástricos realizados, 14 (45.1%) correspondieron a tuberculosis miliar de los cuales 11 se consideraron positivos (78.5%). Se realizaron jugos gástricos a 5 pacientes (16.1%) con tuberculosis ganglionar de los cuales ninguno resultó ser positivo. De igual forma se realizaron jugos gástricos a 9 pacientes (64.2%) con tuberculosis meníngea, de los cuales resultaron ser positivos en 2 pacientes (22.2%). En los dos pacientes con tuberculosis ósea se realizaron jugos gástricos resultando positivos sólo en uno de ellos (50%). En un paciente con tuberculosis pleural se realizó jugos gástricos que estuvieron negativos. En el paciente con tuberculosis gastrointestinal y tuberculosis cutánea no se realizaron jugos gástricos. Del total de casos positivos, siete pacientes (22.5%) tuvieron cultivo positivo por *Micobacterium tuberculosis*, siete pacientes tenían tinción positiva por Auramina (22.5%), once tenían tinción positiva por Ziehl Neelsen (35.4%) y cinco tuvieron PCR positiva por *Micobacterium tuberculosis* (16.1%) (Tabla 7).

Únicamente se realizó ADA a un paciente, el cual tenía tuberculosis meníngea, resultando estar positiva (Tabla 7).

Se realizó lavado bronquioalveolar (LBA) a veinte pacientes (37.0%), de los cuales doce tenían tuberculosis miliar (60.0%), dos tenían tuberculosis ganglionar (15.3%), cuatro tenían tuberculosis meníngea (28.6%), uno tenía tuberculosis ósea (50.0%) y otro tenía tuberculosis pleural (33.3%). Se consideraron como positivos por *Micobacterium tuberculosis* a siete pacientes (35.0%), seis con tuberculosis miliar (50.0%) y uno con tuberculosis ganglionar (50.0%). Se les realizó tinción por Ziehl Neelsen a 19 pacientes (95.5%), resultando positivo en cuatro de ellos (21.0%) y se realizó tinción por Ziehl Neelsen en 19 pacientes, resultando positiva en 7 casos (36.8%). Se realizó PCR en 17 casos, de los cuales dos resultaron ser positivas (11.7%). En dos pacientes (3.7%) se realizó cepillado bronquial los cuales correspondían a dos casos de tuberculosis miliar (100%), solamente uno tenía cultivo positivo por *Micobacterium tuberculosis* (50%) (Tabla 7).

Se realizó ELISA por VIH en catorce pacientes (25.9%), de los cuales ninguno resultó ser reactiva (Tabla 7).

Se realizó broncoscopia a 14 pacientes (25.9%), 9 pacientes (64.4%) tenían tuberculosis miliar, 1 paciente (7.1%) tuberculosis ganglionar, dos pacientes (14.2%) tenían tuberculosis meníngea, 1 paciente (7.1%) tuberculosis ósea y 1 paciente (7.1%) tuberculosis pleural. Sólo 2 broncoscopias (14.2%) presentaron hallazgos sugestivos con placas granulomatosas y tuberculomas, ambas broncoscopias correspondiendo a tuberculosis miliar. El resto de las broncoscopias no presentan datos sugestivos de tuberculosis (Tabla 8).

Se realizaron 24 Ultrasonidos (US) de Abdomen (44.4%) de los cuales diez (41.6%) correspondieron a tuberculosis miliar, cuatro a tuberculosis ganglionar (16.6%), siete a tuberculosis meníngea (29.1%), uno a tuberculosis ósea (4.1%), uno a tuberculosis pleural (4.1%) y uno a tuberculosis gastrointestinal (4.1%). En los casos de tuberculosis miliar se realizaron diez US de abdomen (71.4%), hubo cuatro que presentaron hepatomegalia (40.0%), uno con nefromegalia (10.0%), en cuatro hay compromiso de bazo (40.0%), todos con granulomas o focalizaciones calcificadas (100%). Se describen adenomegalias mesentéricas, peripancreáticas, en hilio hepático y esplénico, paraaórticas, retrocavas y periportales. En un US hubo hepatopatía crónica y ascitis importante. Se describe en un US engrosamiento cecal que impresiona enfermedad granulomatosa diseminada. En otro US lo que describen es la presencia de parásitos intestinales con ovolos de áscaris. Sólo un ultrasonido se describe como normal (10.0%). En los casos de tuberculosis ganglionar tres de ellos se describen como normales (75.0%) y uno (25.0%) se describe con adenopatías en hilio esplénico, lesión hipocólicas en bazo, adenopatías en hilio esplénico y conglomerado de adenopatías cervicales derechas vascularizadas. En los casos de tuberculosis meníngea cuatro de ellos están descritos como normales (57.1%). En tuberculosis gastrointestinal el US de Abdomen se describe como normal (100%). En los casos de tuberculosis pleural se hicieron tres US de Abdomen (12.5%), dos de los cuales estaban normales (66.6%) y en uno describen derrame pleural de la menos 209 cc (33.3%) (Tabla 8).

Se realizaron tres US de Tórax, uno en un paciente con tuberculosis miliar (33.3%) en donde se describen múltiples lesiones hipocólicas en hígado, bazo, corteza renal de 10 , correspondiendo a granulomas. Dos US (66.6%) de pacientes con tuberculosis pleural describen derrame pleural y en otro US (33.3%) de un paciente con tuberculosis ganglionar se describe aumento de la trama intersticial bilateral predominio peribronquial derecho (Tabla 8).

Se realizaron cinco US de Cerebro, cuatro de pacientes con tuberculosis meníngea (80%) y uno con tuberculosis miliar (20%). En los cinco ultrasonidos se describe hidrocefalia (100%) (Tabla 8).

Se realizaron diez US de cuello, nueve (90.0%) en pacientes con tuberculosis ganglionar y uno (10.0%) en un paciente con tuberculosis miliar, en todas se describen adenopatías cervicales. En dos de ellos (20.0%) se describen adenopatías en parótida, en dos (20.0%) hay adenopatías submandibulares y en uno (10.0%) se describen adenopatías axilares (Tabla 8).

Se realizó US de rodilla en dos pacientes con tuberculosis ósea (100%), en donde se describe aumento de la ecogenicidad y del líquido de la bursa suprapatelar derecha además de extensa masa sólida heterogénea con áreas quísticas con captación periférica (Tabla 8).

Se realizaron siete resonancias magnéticas (RMN) de cerebro, cinco (71.4%) en pacientes tuberculosis meníngea y dos (28.5%) en tuberculosis miliar. Se describen en cuatro RMN (57.1%) ventriculomegalia. Además se describe en dos RMN (28.5%) meningitis granulomatosa, aracnoiditis basal y leptomeninges. En uno (14.2%) se observan lesiones sugestivas de neurocisticercosis vrs tuberculoma. En una RMN (14.2%) se describe lesión en putamen derecho en relación a pequeño a infarto cerebral (Tabla 8).

Hubo dos TAC de Abdomen, uno en un paciente con tuberculosis gastrointestinal (50.0%) en donde se describe un nódulo benigno calcificado en región basal de pulmón derecho, engrosamiento focal de íleon distal y engrosamiento rectal distal con ganglios pararrectales. El otro TAC (50.0%) fue en un paciente con tuberculosis pleural en donde se describe derrame pleural izquierdo y consolidación pulmonar (Tabla 8).

Se realizaron cinco TAC de Tórax, uno en tuberculosis meníngea (20.0%), uno en tuberculosis ganglionar (20.0%), 2 en tuberculosis miliar (40.0%) y 1 en tuberculosis pleural (10.0%). En tuberculosis miliar se describen múltiples lesiones infiltrativas en pulmón e imágenes sugestivas de adenopatías parahiliares. En tuberculosis pleural se describe consolidación derecha, derrame pleural derecho tabicado, neumotórax derecho pequeño y bronquiectasias laminares (Tabla 8).

Se realizaron 18 TAC de cerebro, nueve (50.0%) en pacientes con tuberculosis miliar, ocho (44.4%) en pacientes con tuberculosis meníngea y uno en tuberculosis pleural (5.5%). En tuberculosis miliar, cuatro (44.4%) presentaron ventriculomegalia, dos (22.2%) hipodensidad de ganglios basales, uno (11.1%) presentó una pequeña hiperdensidad central anterior derecha y se describe isquemia, en uno (11.1%) hubo lesiones frontales parasagitales derechas, edema perilesional y leve efecto de masa. En uno (11.1%) se describen imágenes múltiples diseminadas hipercaptantes que se interpretan como granulomas. Un ultrasonido se describe como normal (11.1%). En tuberculosis meníngea dos (25.5%) presentaron higromas bifrontales y parietales, otro tuvo seno recto dilatado (12.5%) y tres presentaron ventriculomegalia (37.5%). Dos se describen como normales (25.0%). En tuberculosis pleural el ultrasonido se describe como normal (0.0%) (Tabla 8).

Se realizaron 39 radiografías de tórax (72.2%) , diecisiete en tuberculosis miliar (47.2%), siete en tuberculosis ganglionar (41.1%), diez en tuberculosis meníngea (58.8%), dos en tuberculosis ósea (11.7%) y tres en tuberculosis pleural (17.6%). En tuberculosis miliar todas las radiografías estuvieron anormales (100%), se describen trece radiografías con infiltrados de patrón miliar (76.4%), en una hubo cardiomegalia (5.8%) y en dos hubo atelectasias (11.7%). En una (5.8%) se describe ensanchamiento mediastinal. En tuberculosis ganglionar hubo cuatro radiografías descritas como anormales (57.1%), una tuvo adenopatía hilar (14.2%) y cambios intersticiales, en otra (14.2%) se describe Infiltrados mixtos, predominio apical, discreto aumento silueta cardiaca y en otra (14.2%) hubo reforzamiento del trama intersticial. En tuberculosis meníngea cinco radiografías (50.0%) se describen como normales y en cinco hubo presencia de infiltrados (50.0%). En tuberculosis ósea una se describe como normal (50.0%), en la otra sólo hacen mención de estar alterada sin detalles específicos. En tuberculosis pleural las tres (100%) tuvieron derrame pleural y una (33.3%) presentó neumonía extensa (Tabla 8).

Se realizaron siete fondos de ojo (12.9%), seis normales (85.7%) y uno anormal (14.2%) con papiledema bilateral que se presentó en un paciente con tuberculosis meníngea.

Biopsias:

En los pacientes con tuberculosis miliar se realizaron 5 biopsias en ganglios linfáticos (25%), mostrando todas hallazgos de necrosis caseosa y granulomatosis (100%), tres de estas presentaron tinción por Auramina y Ziehl Neelsen positivas (60.0%), todas con cultivo negativo por *Micobacterium tuberculosis* (0.0%). Hubo 4 biopsias hepáticas (20.0%) las cuales mostraron infiltrados granulomatosos (100%), una de ellas presentó tinción por Auramina y Ziehl Neelsen positivas (25.0%) , todas con cultivo negativo (0.0%). Se realizaron dos biopsias pulmonares, de las cuales una presentaba infiltrados granulomatosos en el 100%, tinciones positivas en el 66.6%, cultivo positivo por *Micobacterium tuberculosis* en una de ellas (33.3%) y PCR negativa (0.0%). Una biopsia de bazo mostró infiltrado granulomatosos crónico (100%). Una biopsia de conducto auditivo mostró inflamación granulomatosa crónica, presentaba tinción positiva por Auramina y Ziehl Neelsen (100%). Una biopsia de duodeno presentaba micobacterias en el coriom, con tinciones positivas (100%) (Tabla 9).

En pacientes con tuberculosis ganglionar se realizaron 12 biopsias de ganglios linfáticos, (92.3%) de las cuales en 11 (91.6%) se describen inflamación granulomatosa y sólo una (8.3%) se describe en el expediente como sugestiva de tuberculosis, sin embargo no se logró encontrar la biopsia. Se realizaron tinciones en 9 biopsias (69.2%) de las cuales 8 (88.8%) fueron positivas por *Micobacterium tuberculosis*. Se realizó cultivo en cuatro biopsias el cual resultó ser negativo en todas las muestras (0.0%) (Tabla 9).

En tuberculosis meníngea se realizaron dos biopsias cerebrales (14.2%), una de médula ósea (7.1%) y otra de meninges (7.1%), todas con tinciones y cultivos negativos, ninguna sugestiva de la enfermedad (Tabla 9).

En tuberculosis ósea se realizaron dos biopsias (100%) las cuales mostraron necrosis caseosa y una (50.0%) tuvo tinciones y cultivo positivo por *Micobacterium tuberculosis* (Tabla 9).

En tuberculosis pleural se realizaron dos biopsias pulmonares (66.6%), en una se describe paquipleuritis granulomatosa con cultivo positivo (33.3%) y en otra se describe granulomas y necrosis caseosa con tinciones positivas (33.3%) (Tabla 9).

En tuberculosis gastrointestinal a la biopsia realizada (100%) describe células gigantes multinucleadas y dermatitis granulomatosa compatible con tuberculosis periorificial verrucosa. Presentó tinciones de Auramina y Ziehl Neelsen positivas (100%) (Tabla 9).

En tuberculosis cutánea se describe la biopsia con piel con micobacterias, con tinciones positivas (100%) (Tabla 9).

Tratamiento:

En cuanto a la duración del tratamiento los pacientes con tuberculosis miliar recibieron un promedio de 7 meses de tratamiento (rango:3-12 meses), los de tuberculosis ganglionar un promedio de 6.5 meses (rango:6-12 meses), los de tuberculosis meníngea un promedio de 9 meses (rango:6-12 meses), un paciente con tuberculosis pleural recibió 6 meses, el paciente con tuberculosis cutánea recibió 9 meses y el paciente con tuberculosis gastrointestinal recibió un total de 7 meses de tratamiento.

En la primera fase de tratamiento todos los pacientes con tuberculosis miliar y extrapulmonar recibieron isoniazida pero en la segunda fase sólo se encontró información de 6 pacientes que la recibieron. Todos recibieron rifampicina excepto en un paciente con tuberculosis meníngea en donde no se encontró información en el expediente y no se encontró información de la segunda fase de tratamiento. Cincuenta y dos pacientes recibieron pirazinamida excepto en un paciente con tuberculosis meníngea y otro con tuberculosis ganglionar. Doce pacientes recibieron etambutol y doce recibieron estreptomina.

En la primera fase de tratamiento, la dosis de isoniazida fue en promedio de 13.5 mg/kg/día (rango:5.9-24.8 mg/kg/día) y durante la segunda fase fue de 16,3 mg/kg/día (rango: 10.4-23 mg/kg/día). La dosis de rifampicina fue en promedio de 14.6 mg/kg/día (rango: 5.9-31.5 mg/kg/día) y durante la segunda fase fue de 16.3 mg/kg/día (rango: 10.4-23 mg/kg/día). La dosis de pirazinamida fue en promedio de 25.6 mg/kg/día (rango: 7.1-54 mg/kg/día). La dosis de etambutol fue en promedio de 19.7 mg/kg/día (rango:13-25mg/kg/día). La dosis de estreptomina fue en promedio de 29.1mg/kg/día (rango:17.6-40 mg/kg/día)

Finalmente dos pacientes del total abandonaron el tratamiento (3.7%) , uno con tuberculosis miliar y otro con tuberculosis ósea. Un paciente (1.8%) con tuberculosis miliar murió por lo que no pudieron completar el tratamiento. Veinticuatro pacientes fueron referidos a otros centro de salud (44.4%) y 25 pacientes se catalogaron como curados (46.2%). En dos pacientes (dos con tuberculosis ganglionar y uno con tuberculosis meníngea) no se logró encontrar información (3.7%).

DISCUSIÓN

Históricamente los niños con tuberculosis en general han sido olvidados por médicos, responsables políticos, académicos y defensores. Por primera vez en la historia, en el 2012, la OMS incluyó una estimación de casos de tuberculosis infantil en su informe anual (24).

La Región de las Américas notificó 10,489 casos de tuberculosis en niños menores de 15 años, representando el 5.0% de los casos totales de tuberculosis de la región, y se estima que la incidencia total puede llegar a ser de 25,000 a 29,000 casos para ese mismo año. (25). Estos números lo que reflejan es el gran reto que existe en continuar mejorando el subregistro de casos de tuberculosis pediátricos tanto a nivel mundial como en la Región de las Américas. Hubo aproximadamente 32.501 casos nuevos y 1021 recaídas de tuberculosis extrapulmonar en la región, sin embargo no se describe el número de casos de tuberculosis extrapulmonar en la población pediátrica (25).

La OMS describe que en Costa Rica para el 2014 la prevalencia de los casos de tuberculosis fue de 14 casos por cada 100.000 habitantes, mientras que la incidencia fue de 11 casos por cada 100.00 habitantes, con una detección de casos en todas las formas de aproximadamente el 87%. El total de casos notificados de tuberculosis fue de 469, de los cuales 26 casos correspondieron a niños menores de 15 años de edad (6.0% de los casos de tuberculosis) (25).

El presente estudio demuestra que del total de 54 pacientes, la tuberculosis miliar es la más frecuente en un 37.0% , seguido de la tuberculosis meníngea en un 25.9% y en menor frecuencia la ganglionar en un 24.1%. Llama la atención la carga importante de casos de tuberculosis miliar y meníngea que se presenta en nuestra población en comparación con otros países del mundo.

Si comparamos los 15 casos de tuberculosis extrapulmonar y miliar que hubo en el Hospital Nacional de Niños de enero de 1985 hasta julio de 1995 lo más frecuente fue la tuberculosis miliar (35.7%) y la tuberculosis meníngea (16.6%), y menos frecuente fueron la tuberculosis ósea (12.0%), tuberculosis ganglionar (6.0%) y tuberculosis renal (4.5%). Hubo también un incremento importante de casos de tuberculosis extrapulmonar y miliar en niños en comparación con los años de 1985-1995 en el Hospital Nacional de Niños, que se puede atribuir a las mejoras en los métodos diagnósticos implementados, mayor sospecha clínica por parte del personal de salud y a la mayor notificación de casos (10).

Un estudio retrospectivo realizado en Países Bajos de 1993–2012 en 71 casos de niños con tuberculosis extrapulmonar, presentaron tuberculosis ganglionar (10.0%) y menos frecuentes fueron los casos de tuberculosis meníngea (2.0%), miliar (2.0%) y pleural (2.0%) (26). Por otro lado un estudio realizado en España de 1991-2008 incluyeron 705 casos de tuberculosis extrapulmonar de los cuales la tuberculosis meníngea en los niños menores de 15 años representaron el 13.8% de los casos de tuberculosis (7).

En un estudio realizado en Grecia de 1982 a 1998 con 102 niños con tuberculosis extrapulmonar presentaron tuberculosis ganglionar (47.0%) tuberculosis pleural (26.5%) y menos frecuente fue la tuberculosis meníngea (15.5%) (27).

En un estudio retrospectivo en Benín sobre tuberculosis extrapulmonar en el 2011, los niños representaron el 16.0% de casos (62/383), la tuberculosis ganglionar fue la más frecuente (38.7%) incluso más frecuente en comparación con adultos ($p < 0,001$), mientras que la tuberculosis pleural fue más frecuente en adultos ($p < 0,001$). Se encontraron muy pocos casos de tuberculosis miliar (28). De igual forma en estudios de tuberculosis extrapulmonar la tuberculosis pleural es muy frecuente en adultos (29).

En otro estudio realizado en los Estados Unidos de 1993-2006 que incluyeron 47.293 casos de tuberculosis extrapulmonar y excluyeron tuberculosis miliar, lo más frecuente fue la tuberculosis ganglionar (40.4%), pleural (19.8%), ósea (11.3%), genitourinaria (6.5%), meníngea (5.4%), peritoneal (4.9%) y no clasificada (11.8%). De igual forma hubo un incremento de casos de tuberculosis extrapulmonar del 15.7% en 1993 a un 21.0% para el 2006. (2).

Un estudio en Brazil con 13,989 casos tanto niños como adultos con tuberculosis extrapulmonar, lo más frecuente fue la tuberculosis pleural (42%), tuberculosis ganglionar (21%) y menos frecuente la meníngea (6%) y miliar (8%) (30).

En nuestro estudio las provincias con mayor número de casos de tuberculosis extrapulmonar y miliar fueron Alajuela y Limón, para un 20.8% respectivamente. Por otro lado el estudio sobre tuberculosis realizado en el Hospital Nacional de Niños presentó mayor número de casos en la provincia de Puntarenas y Limón, para un 24 y 22.9% respectivamente. Se desconocen datos específicos sobre tuberculosis extrapulmonar (10). En un estudio realizado en Alemania se relacionan los casos de tuberculosis extrapulmonar con el aumento de la inmigración (31). Se describen también otros factores que pueden estar asociados como la pobreza y pobre acceso a los servicios de salud (32). En nuestro país no hay información sobre cuales son las provincias que presentan más casos de tuberculosis extrapulmonar.

El sexo masculino fue el que predominó en el estudio, con un 57.4% de los casos. En nuestro país el sexo masculino es el más frecuente en casos de tuberculosis tanto pulmonar como extrapulmonar en la población general. De igual forma en el estudio realizado en el HNN de 1985-1995 el sexo masculino predominó con un 61.5% de los casos (10). En otros países el sexo masculino es más frecuente en casos de niños con tuberculosis extrapulmonar (28). Sin embargo en otros estudios se encontró que el sexo femenino fue más frecuente (26). En un estudio en Brazil, aunque los casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar son más frecuentes en hombres, la proporción de mujeres con tuberculosis extrapulmonar fue mayor ($p < 0,001$) (30). Sin embargo no se encontró ningún estudio que determine al sexo como un factor de riesgo para tuberculosis extrapulmonar, por lo que el predominio del sexo masculino en la población en estudio no impresiona ser un factor determinante en los casos de tuberculosis extrapulmonar. Lo cierto es que el riesgo podría variar de acuerdo a la población estudiada ya que en muchos estudios incluyen tanto a población adulto como a niños y no se realiza una estratificación detallada de los casos.

Por otro lado la edad de los pacientes es muy variable y muchas veces puede estar asociada al tipo de tuberculosis extrapulmonar. En nuestro estudio los casos de tuberculosis ósea, ganglionar, cutánea y gastrointestinal se presentaron principalmente en pacientes mayores de 5 años, lo cual concuerda con la literatura en donde se describen que en estos tipos de tuberculosis extrapulmonar es más frecuente que se presente en niños de edad escolar. La mediana de edad de pacientes con tuberculosis miliar y meníngea fue menor 3 años y medio lo cual también se ha visto que es más frecuente los casos de tuberculosis miliar en neonatos y de edad preescolar. Según la literatura en tuberculosis meníngea el 50% de los casos se presentan en niños menores de 2 años de edad y en tuberculosis meníngea el pico de casos se presenta entre los 2-4 años de edad (3,33). En un estudio, el

81% de los casos de tuberculosis meníngea se presentaron en niños menores a 5 años de edad (34).

En nuestro estudio los niños con mayor cantidad de casos fueron los de 0-2 años de edad (31,6%) seguido de la población de 3-5 años y de 6-8 años (24% cada uno). En el estudio realizado en el HNN de 1985-1995 la población más afectada fueron niños de 0-4 años con más de la mitad de los casos (52.4%), seguido del grupo de 4 a 8 años con 15 pacientes (24,6%), sin embargo este estudio incluyó a niños tanto con tuberculosis pulmonar como extrapulmonar, sin realizarse diferenciación según cada tipo de tuberculosis por lo que dificulta el realizarse comparación (10). Según la literatura los niños pequeños de menos de 2 años de edad tienen un mayor riesgo de infección, diseminación y mortalidad por tuberculosis debido a una mayor inmadurez del sistema inmunológico. En ausencia de intervención alguna los niños pequeños tienen un riesgo del 50-60% de contraer la enfermedad luego de estar infectados por el bacilo. Es por ello que pueden haber factores determinantes en este grupo etario para presentar mayor susceptibilidad a la enfermedad (11).

Una vez que el *Micobacterium tuberculosis* ingresa al cuerpo es fagocitado por macrófagos y células dendríticas. Este proceso activa mecanismos antimicrobianos, que sirven para limitar el crecimiento del bacilo y reclutar células inmunitarias adicionales. Los bacilos se procesan y son presentados por las células presentadoras de antígenos a las células T. La secreción de citoquinas, tales como IL-12, hace que las células T CD4 + proliferen y secreten IFN γ , que activa los macrófagos para ser microbicidas (11).

Aunque los niños tienen un número similar de macrófagos alveolares a los adultos la fagocitosis es deficiente y la función de reclutamiento deficiente afecta la respuesta específica de antígenos. Los niños pequeños también tienen una menor cantidad de células dendríticas y su funcionamiento es deficiente, especialmente en los primeros 2 años de vida (11). Por otro lado, los componentes del complemento son relativamente bajos en el período neonatal y los niveles adecuados se alcanzan hasta los 6 meses de edad (35).

En neonatos las células CD4 son intrínsecamente deficientes en su capacidad de expresar función Th1 resultando en una disminución de la respuesta de IFN- γ y en comparación con adultos. Estos hallazgos plantean que las respuestas inmunes específicas de antígeno a micobacterias podrían afectar a niños pequeños que los hace más susceptibles a las infecciones por *Micobacterium tuberculosis* (11,35). Además entre 4 y 7 meses de vida ocurre hipogamaglobulinemia fisiológica la cual se prolonga en pacientes inmunocomprometidos (10). La respuesta inmune contra bacterias se desarrolla completamente hasta los 2 años de edad y se obtienen niveles de IgG e IgM de adulto hasta los 5-7 y 10-14 años respectivamente (10).

En nuestro país hay población indígena que muchas veces no tienen acceso cercano a servicios de salud por lo que puede aumentar el riesgo de enfermedad por tuberculosis. En nuestro estudio el 27.8% de los casos fueron pacientes indígenas.

En zonas no endémicas la mayoría de los niños con tuberculosis en su mayoría pequeños adquieren el bacilo por un contacto de la casa. Estudios describen que alrededor del 64% de los niños pueden tener antecedentes de contactos de tuberculosis, por tanto, un caso índice adulto conocido es clave en los sistemas de puntuación para la tuberculosis infantil. La probabilidad de que un niño se infecte por un contacto externo aumenta conforme los niños crecen y en casos de regiones endémicas (36).

En nuestro estudio la prueba de combe fue positiva en el 42.6%. en nuestro estudio el 42.6% de los pacientes tienen historia de contacto con familiares con tuberculosis. En el estudio realizado en el

HNN describe contacto con familiares con tuberculosis en el 54% de los casos (10).

La estancia hospitalaria fue de 23.1 días (rango:0.0-109.0), con un promedio de días previos de 73.1 días (rango:1.0-720.0). No se encontraron estudios que analizaran esta variable ya que las estancias hospitalarias en los pacientes pueden ser muy variables.

Al evaluar los antecedentes personales patológicos se evidenció que la condición más frecuente fue la desnutrición en el 22.2% de los casos, seguida de la hepatopatía en el 3.7% y en igual porcentaje el asma. Otros estudios han encontrado otras comorbilidades asociadas como diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica (37).

El síntoma más frecuentes fue la fiebre (miliar 75%, ganglionar 46.2%, meníngea 64.3%, pleural 66.7%). En otros estudios la fiebre también es uno de los síntomas más frecuentes en la tuberculosis extrapulmonar, hasta en un 56% de los casos (38).

En los casos de tuberculosis miliar el segundo síntoma más frecuente fue la tos crónica (60%) y la pérdida de peso (45%). Según la literatura la mayoría de los niños con tuberculosis miliar presentan fiebre y otros síntomas constitucionales. (3,18). Otros estudios describen la presencia de fiebre hasta en un 86% y pérdida de peso hasta en un 71%. (38). La tos crónica también se describe como un síntoma frecuente el cual también fue un síntoma frecuente en nuestro estudio (32).

En la tuberculosis ganglionar la pérdida de peso y sudoración se presentaron en un 15.4% cada uno. Se describe que pueden presentarse síntomas sistémicos hasta en un 50% de los casos. (11).

La meningitis tuberculosa aunque representa alrededor del 1% de los casos de tuberculosis es de gran relevancia debido a la morbimortalidad que puede producir. En muchas partes del mundo constituye la causa más frecuente de meningitis, de ahí la importancia de su diagnóstico oportuno (33).

La presencia de los síntomas de meningitis depende del estadio en que se encuentre cada paciente, por lo que pueden ser muy variables. Se han descrito III estadios en la tuberculosis meníngea. Inicialmente se presentan síntomas constitucionales no específicos y cefalea. En el estadio II hay alteración de pares craneales e inflamación meníngea. En el estadio final hay alteración del estado mental debido al aumento de la presión intracraneana y a las vasculitis (pediatrics in review). En nuestro estudio las convulsiones al igual que la fiebre fueron los síntomas más frecuentes en un 64.3%, seguido de los vómitos en un 57.1% de los casos. La cefalea estuvo presente en la mitad de los pacientes. Además la alteración del estado mental esta presente en un 42.9% de los casos. En un estudio realizado en Vietnam se describe que en la tuberculosis meníngea la presencia de fiebre fue el síntoma más frecuente en un 83% de los casos, seguido de la alteración del estado mental (58%), convulsiones y cefaleas que se presentaron en un 42% de los casos.(38). En nuestro estudio la pérdida de peso en estos pacientes no fue tan importante, para un 7.1% de los casos, mientras que en otros estudios esta presente hasta en 91%. En zonas endémicas la pérdida de peso es un hallazgo crucial de sospecha de tuberculosis meníngea, el cual se puede presentar desde semanas hasta meses antes de presentarse los síntomas (34). Síntomas inespecíficos como mal estado general se presentaron en un 14.1% y tos en un 32.7%. La mayoría de los síntomas descritos corresponden al estadio II, lo cual refleja que el diagnóstico temprano de tuberculosis meníngea es difícil, con consecuencias muy negativas para el paciente por lo que siempre se debe sospechar. Ocasionalmente la tuberculosis meníngea se presenta en forma aguda sin un previo pródromo (34).

A nivel mundial se describe que la tuberculosis pleural es la causa de tuberculosis extrapulmonar y de derrame pleural más frecuente, sin embargo muchos estudios no hacen diferencia

entre niños y adultos (39). Los síntomas más característicos de afección pleural son fiebre y dolor torácico. Puede presentarse además disnea, tos y anorexia. Fiebre, tos e hiporexia en un 66.7%. En nuestro estudio los casos de tuberculosis pleural presentaron tos crónica en el 100%, mientras que la fiebre, hiporexia y dolor torácico se presentaron en un 66.7%. La disnea se presentó en menor porcentaje (33%).

Existen otras formas de tuberculosis como la gastrointestinal que son más difíciles de diagnosticar por su baja frecuencia y síntomas tardíos y éstos mismos se pueden traslapar con otras enfermedades. En el estudio el paciente presentó dolor abdominal, la pérdida de peso y la sangre en heces los cuales son síntomas muy inespecíficos en el diagnóstico de tuberculosis gastrointestinal.

La tuberculosis cutánea es otra forma rara de tuberculosis, la cual se presenta hasta en un 1-2% de los casos. La forma más frecuente es la escrofulodermia, la cual se presenta inicialmente como un nódulo subcutáneo durante meses síntomas asociados (21). En el paciente del estudio no presentó síntomas asociados a la patología lo cual concuerda con la literatura.

En cuanto a los signos físicos de la tuberculosis miliar lo más frecuente fue la dificultad respiratoria y la hepatomegalia (35%).

En la tuberculosis ganglionar la presencia de adenopatías se presentó en el 100% de los casos. Las adenopatías superficiales son las formas más frecuentes de tuberculosis extrapulmonar en niños a nivel mundial. La localización más frecuente son las adenopatías cervicales (11). En el estudio las adenopatías cervicales constituyeron un 84.6% de los casos, seguido de las axilares e inguinales (15.3%) y menos frecuentes las intraparotídeas (7.7%).

En la tuberculosis meníngea lo más frecuente fue la alteración en los pares craneales (78.6%) el cual no es un signo tan frecuente en otros estudios realizados en tuberculosis meníngea el cual estuvo presente en un 26.8% en un estudio (34). El segundo signos más frecuente fue la ataxia para un 42.9%, similar a otros estudios realizados que estuvo presente en el 39% de los casos (34). De igual forma datos de irritación meníngea como rigidez nuchal estuvo presente únicamente en un 14.3% de los casos, mientras que en otros estudios estuvo de un 75-98% (32,34). Esto hace pensar que dependiendo del estadio en que se encuentre el paciente así se van a ir presentando los diferentes signos clínico. Por otro lado, al ser un estudio retrospectivo podría dar cabida a no se hayan descrito todos los signos del paciente o que no se haya realizado un examen neurológico adecuado.

En la tuberculosis ósea todas las afecciones fueron por artritis de rodilla, sin embargo en la literatura se describe que la mayoría de las afecciones son por espondilitis o enfermedad de Pott, hasta en un 30-50% de los casos. La artritis de rodilla usualmente puede presentarse como resultado de una infección sinovial aislada o ser secundaria a enfermedad diseminada de fémur o tibia. Usualmente los síntomas y signos se instauran en forma lenta (40). En el estudio la presencia de edema, eritema y calor local se presentaron en todos los pacientes, lo que refleja lo avanzado de la enfermedad al momento del diagnóstico.

La prueba de tuberculina (PPD) estuvo positiva en el 40.9% de los casos, la mayoría de más de 10 mm de diámetro. En otros estudios fue similar, con un 51% de positividad. (38). La respuesta de la prueba de tuberculina puede variar de acuerdo a la edad del paciente, vacunación con Bacillo Calmette-Guérin, estado nutricional, inmunodeficiencias y a la técnica de administración (41). Inicialmente puede haber falsos negativos debido a la anergia o si se trata de una infección reciente. Se conoce que la prueba de tuberculina no puede distinguir entre una infección activa de una infección

latente por tuberculosis, por lo que no se debe mal interpretar ni utilizar en forma aislada (39). Tampoco indica la presencia o extensión de la enfermedad, sin embargo en niños puede ser de utilidad en el diagnóstico. Puede positivarse hasta 3 a 4 meses desde el momento en que se desarrolla la infección. En un estudio se describe que más de un 90% de los niños con tuberculosis confirmada bacteriológicamente tuvieron una PPD positiva (42).

En el estudio de tuberculosis meníngea la PPD fue positiva en el 50% de los casos, el cual es un porcentaje muy similar a lo que se describe en la literatura y puede variar desde un 10% hasta un 50%, pero en individuos de zonas endémicas pueden tener una PPD positiva por una enfermedad no relacionada por lo que se pueden presentar falsos positivos (34).

En tuberculosis miliar la PPD fue positiva en el 29.4 %. Se describe que en pacientes con tuberculosis miliar la PPD es poco sensible debido a la anergia que pueden presentar estos pacientes (11).

Los casos de tuberculosis cutánea y pleural tuvieron una PPD positiva en el 100%, sin embargo la muestra de casos estudiados es pequeña y poco significativa. De igual forma hubo un porcentaje bajo en el resto de las tuberculosis. Otras referencias describen que la PPD es positiva en la mayoría de los pacientes con tuberculosis ganglionar, pleural y ósea, sin embargo esto puede ser muy variable según cada literatura (11).

La alteración del líquido cefalorraquídeo es común en niños con tuberculosis meníngea. Usualmente son líquidos incoloros con moderada pleocitosis entre 50 a 500 células/mL de predominio linfocítico de más de un 50%, con elevación de las proteínas mayor a 1 g/L y baja concentración de glucosa, usualmente menos de la mitad de la glucosa sérica. Se diferencian de una meningitis bacteriana en que en ésta el líquido generalmente es opaco con pleocitosis importante de predominio de neutrófilos y la reducción de glucosa es mas marcada, generalmente por debajo de 5 mg/dL (43).

En el estudio los pacientes con tuberculosis meníngea tienen una mediana de glucorraquia en 37.8 mg/dl, proteínas en 225,8 mg/dl y leucocitos en 146.4 células/ml lo cual evidencia la alteración importante del líquido cefalorraquídeo con características acordes a los pacientes con tuberculosis meníngea. En el estudio no se encontró en la mayoría de los pacientes la glicemia concomitante por lo que no se incluyó este dato. En tuberculosis miliar la glucorraquia tuvo una mediana de 49.9 mg/dl, proteínas de 101.9 mg/dl y leucocitos con una media de 49.1 células/ml. En la tuberculosis miliar puede haber una afección del sistema nervioso central de hasta un 20% de los casos (11).

La búsqueda del bacilo es crucial para el diagnóstico rápido de tuberculosis meníngea, el cual se realiza a través de las tinciones de Auramina y Ziehl Neelsen. La literatura sugiere que pueden estar positivas hasta en un 15-20% en niños. Se describe que el cultivo del líquido céfalorraquídeo es más sensible que la microscopía con tinciones en el diagnóstico de tuberculosis meníngea. Mientras que la microscopía requiere alrededor de 5.000 bacilos/mL para ser positiva, el cultivo requiere alrededor de 100 bacilos/mL (36), sin embargo puede durar más de 2 semanas en positivizarse por lo que es de poca ayuda a la hora de tomar una decisión asertiva en el manejo de estos pacientes. Una vez que se comienza el tratamiento la sensibilidad del cultivo y de las tinciones cae rápidamente (41). En el estudio únicamente un 10% de todos los LCR tuvieron tinciones positivas por Auramina y Ziehl Neelsen y en un 6.6% cultivo positivo. Esto evidencia que no se puede realizar el diagnóstico de tuberculosis meníngea únicamente en base a las tinciones o el cultivo por su baja sensibilidad.

La amplificación de ácido nucleico (PCR) tiene una sensibilidad del 56% (95% CI 46–66) y especificidad del 98% (97–99) en el diagnóstico de tuberculosis de acuerdo a un metanálisis realizado en el 2002. La PCR permite detectar el bacilo hasta 1 mes luego de iniciado el tratamiento. Las guías recomiendan su uso para confirmar el diagnóstico, sin embargo no puede descartarlo. Información más reciente sugiere que la sensibilidad podría mejorar a través de nuevas técnicas como Xpert MTB/RIF, el cual es un estudio de PCR en tiempo real, que tiene una sensibilidad de hasta un 80.4% en comparación con el cultivo y hasta 12 veces más sensible que la microscopía, y es la técnica diagnóstica de tuberculosis actualmente recomendada por la WHO. En el estudio realizado la PCR fue positiva únicamente en un 7.1% de los casos, sin embargo no se puede descartar el diagnóstico de tuberculosis meníngea con este análisis (33,41).

En general la detección del bacilo en la microscopía es importante en el diagnóstico temprano de tuberculosis, y su positividad es altamente específica. Sin embargo en niños, menos de un 20% de los esputos son positivos comparado con un 70% en adultos. Mientras que la microscopía requiere alrededor de 5.000 bacilos/mL para ser positivo, en cultivo se requiere alrededor de 100 bacilos/mL (36).

En el estudio, de los esputos realizados el 28.5% detectó los bacilos en la microscopía. En los casos de tuberculosis miliar, el 50% de los esputos realizados fueron positivos en la detección del bacilo. En niños menores de 12 años difícilmente pueden producir esputo y voluntariamente espectorarlo. Es por ello que se prefiere realizar jugos gástricos en niños menores a 6 años, presumiendo que han deglutido las secreciones bronquiales.

Los jugos gástricos en pacientes hospitalizados son tan efectivos como el aspirado bronquialveolar (39). La mayor cantidad de jugos gástricos realizados fueron en pacientes con tuberculosis miliar, esto debido a la afección pulmonar que pueden presentar. De los 14 jugos gástricos realizados en tuberculosis miliar fue positivo un porcentaje de 78.5%, lo cual demuestra una importante sensibilidad de este método diagnóstico en esta patología. El 38.5% tuvo cultivo positivo, en la literatura se describe que hasta en un 50% el cultivo en jugos gástricos puede estar positivo (11). En un estudio realizado el cultivo de los jugos gástricos fue positivo en el 56% de los casos (44).

La realización de actividad de adenosina deaminasa (ADA) es un test rápido que representa la proliferación y diferenciación de linfocitos como resultado de la activación de células mediadoras de inmunidad posterior a la infección del bacilo (41). En el estudio se realizó ADA en un paciente con tuberculosis meníngea, la cual resultó presentar elevación de la actividad de adenosina deaminasa. Sin embargo este estudio tiene pobre especificidad ya que se puede presentar actividad elevada en otras patologías como en meningitis bacteriana, brucelosis, malaria y linfomas. *Diagnosis and therapy of tuberculous meningitis in children.*

El LBA es relevante en la tuberculosis miliar. El 30.0% de los casos con LBA fueron positivos, con cultivo positivo en el 100% de los casos, tinción por Auramina positiva en el 33.3 %, tinción por Ziehl Neelsen positiva en 46.2% y PCR positiva en el 20% de los casos. En los casos con tuberculosis ganglionar el 50% de los LBA fueron positivos de los cuales el 50% tuvieron cultivo y tinción por Ziehl Neelsen positiva. Esto hace pensar que estos pacientes pudieron haber presentado síntomas pulmonares sugestivos de tuberculosis miliar.

Los niños que presenta VIH tienen mayor riesgo de desarrollar tuberculosis, además de presentar importante progresión y morbimortalidad. Se debe ofrecer ELISA por VIH en todos los niños con enfermedad por tuberculosis o sospecha, principalmente si se trata de una zona endémica

(15). En el estudio únicamente se encontró que 14 pacientes (25.9%) tenían estudio por VIH, lo cual nos obliga a mejorar el tamizaje por esta patología. En nuestro estudio ningún paciente tuvo ELISA por VIH positiva.

En cuanto a los laboratorios como hemograma o control metabólico no hubo ninguna variable significativa en la literatura que los relacione con tuberculosis extrapulmonar.

En el estudio el 100% de las biopsias realizadas en tuberculosis miliar tanto en tejido ganglionar, hepático y esplénico presentaron alteraciones histológicas como granulomas y necrosis caseosa sugestivas de tuberculosis. Según la literatura los absesos y granulomas en hígado y bazo son frecuentes en la enfermedad miliar (46). Dos biopsias pulmonares presentaban infiltrado granulomatoso con tinciones positivas (66.6%) y una biopsia tuvo cultivo positivo (33.3%). No se encontró información suficiente que describa el porcentaje de biopsias que pueden salir alteradas en la tuberculosis miliar en niños.

En el estudio la presencia de granulomas y paquipleuritis tuberculosa fue de un 66.6% de los casos y hubo cultivo positivo en el 33.3% de los casos. La biopsia de la pleura pulmonar es un test invasivo pero muy sensible en el diagnóstico de tuberculosis pleural. Los hallazgos de granulomas con tejido necrotizante es altamente sugestivo de tuberculosis. Se puede demostrar la presencia de granulomas con o sin necrosis caseosa en un 57-97% de los casos y el cultivo de la biopsia puede ser positivo hasta en un 39-80% de los casos. Cuando se utiliza la histología y el cultivo la probabilidad diagnóstica es de hasta un 60-95%. Los bacilos se observan en un 10% de los casos (39).

En tuberculosis ganglionar es principalmente útil la realización de biopsia del ganglio afectado, el cual puede presentar células gigantes y granulomas caseosos (45). En el estudio, hubo un porcentaje elevado del 91.6% con necrosis caseosa e infiltrado granulomatoso. Las tinciones fueron positivas también en un porcentaje alto del 66.6%.

La escrofulodermia usualmente es el resultado de extensión contigua de un ganglio linfático. Inicialmente se forma un nódulo café el cual se vuelve caseificante y forma trayectos con posterior drenaje de material purulento (45). Histopatológicamente muestra granulomas tuberculosos y necrosis caseosa. Los bacilos son fáciles de observar en la biopsia (46). En el estudio la forma clínica encontrada fue la escrofulodermia que es la más frecuente. Presentó bacilos en la microscopía electrónica además de tinción positiva. En niños, adolescentes y personas mayores hay un mayor riesgo de adquirir esta forma de tuberculosis. Es raro que se presente luego de vacunación por BCG, pero se han reportado casos (46).

En tuberculosis ósea el diagnóstico también se puede confirmar con la biopsia de hueso, la cual puede presentar alteraciones como granulomas, sin embargo pueden estar ausentes hasta en una tercera parte de los casos (45). La presencia de leucocitos distingue una infección de la contaminación (47). La afección más frecuente luego de la enfermedad de Pott es la artritis, usualmente de predominio monoarticular y en articulaciones que sostienen mayor peso. En nuestro estudio todos los pacientes tuvieron artritis de rodilla. La microscopía directa muestra una positividad muy baja de hasta un 27% de los casos. En nuestro estudio el 33.3% de los pacientes tuvieron tinción positiva. La positividad del cultivo es muy variable, puede ir desde un 11%-60%. En el estudio un 33.3% tuvo cultivo positivo.

En tuberculosis gastrointestinal la biopsia realizada fue del recto y se describen células gigantes multinucleadas y dermatitis granulomatosa. Presentó tinciones de Auramina y Ziehl Neelsen positivas. La tuberculosis gastrointestinal es muy poco frecuente. La afección del colon ocurren en un 10.8% de

los casos. Su localización varía en forma importante. En un estudio realizado se describe que a nivel colorrectal lo más frecuente fue la afección en colon transverso, recto y colon ascendente. Su incidencia aumenta en el paciente inmunocomprometido. Se pueden encontrar al bacilo en menos de un 3% de los casos y el cultivo positivo solo en un 20% (48).

En nuestro estudio la broncoscopia aportó hallazgos sugestivos con placas granulomatosas y tuberculomas en dos pacientes únicamente (14.2%). La broncoscopia es importante principalmente en la tuberculosis miliar. La confirmación a través del cultivo y esputo de las muestras respiratorias ronda en alrededor del 46.8% (49). En nuestro estudio solo se encontraron datos sobre la histología de las lesiones, no así sobre el cultivo o tinciones.

El 62.5% de los TAC de cerebro estuvieron alterados y se demostró que el hallazgo más frecuente fue la presencia de hidrocefalia en el 37,5%. Según describe la literatura en tuberculosis meníngea los principales estudios de imagen son el TAC y la Resonancia Magnética de cerebro. El hallazgo radiológico más frecuente es la hidrocefalia la cual se puede presentar en más de un 80% de los casos. También es frecuente el engrosamiento de ganglios basales el cual se puede observar en el 75% en niños pequeños, sin embargo estos hallazgos no se encontraron en los pacientes en estudio. Un porcentaje no despreciable del 22.2% presentó hipodensidad de ganglios basales, lo cual podría sugerir zonas de infartos. Los infartos y los tuberculomas se pueden presentar en alrededor del 20% de los casos (41). En alrededor del 30% de los niños con meningitis tuberculosa temprana tendrán un TAC de cerebro normal (43,45). En general en nuestro estudio de todos los pacientes con tuberculosis meníngea a los que se les realizó estudios de imagen, el 60% se describe con hidrocefalia.

Un estudio describe que de los hallazgos más frecuentes fueron la hidrocefalia en el 82%, lucencia periventricular en el 57%, infartos en el 32% y engrosamiento de ganglios basales en el 75% (34). Otro estudio se describe que la combinación de la hidrocefalia, afección de ganglios basales e infartos fueron específicos en el 100% y sensibles en el 41% de los casos (41).

Con la Resonancia Magnética el 80% de los pacientes presentan hidrocefalia y el 25% presentan meningitis granulomatosa, aracnoiditis basal y leptomeningitis. La Resonancia magnética cerebral es superior en comparación con el TAC de cerebro para definir lesiones características de la meningitis tuberculosa, especialmente cuando son infratentoriales. A su vez permite detectar tempranamente infartos y zonas de encefalitis (33, 41). La resonancia magnética muestra la características típicas de las lesiones del anillo con zonas de edema y permite distinguirlas de otras lesiones bacterianas como abscesos, neurocisticercosis, toxoplasmosis o neoplasias (41). Hay que aclarar que las imágenes no fueron realizadas en los mismos pacientes por lo que no se puede comparar la sensibilidad de la definición de imagen de la Resonancia Magnética vrs del TAC de cerebro.

A través del US de Abdomen se encontró un porcentaje del 40% de afección hepática principalmente hepatomegalia y afección esplénica, con datos de granulomas y focalizaciones calcificadas. Se describe que los abscesos o granulomas en el hígado o el bazo se observan con frecuencia en la enfermedad miliar y son más frecuentes en niños en comparación con los adultos (45). El US de abdomen permite demostrar además adenopatías, las cuales se presentaron en un 20% en el estudio, principalmente peripancreáticas y de hilio esplénico.

El TAC de Tórax en la tuberculosis miliar revela el patrón miliar clásico, incluso cuando la radiografía de tórax se ve aparentemente normal. Se puede presentar engrosamiento septal interlobular por la presencia de tubérculos en los septos interlobulillares y las paredes alveolares, nódulos centrolbulillares y ramificación de estructuras lineales que producen una apariencia de árbol. El TAC de tórax con medio de contraste se utiliza principalmente para detectar linfadenopatías intratorácicas,

calcificaciones y lesiones pleurales (50). En el estudio los hallazgos del TAC de Tórax describen múltiples lesiones infiltrativas características del patrón miliar, además de imágenes sugestivas de adenopatías parahiliares

En el TAC y Resonancia Magnética de cerebro se describen hallazgos principalmente de infartos cerebrales, isquemia, edema y tuberculomas. La meningitis tuberculosa se ha descrito en el 10-30% de los pacientes con tuberculosis miliar (50).

En la tuberculosis ósea la resonancia magnética es la técnica diagnóstica de elección y puede demostrar lesiones 6 meses antes que con las radiografías simples. Puede haber lesiones líticas irregulares y osteopenia (45). En ambos pacientes se les realizó US de rodilla el cual muestra datos inespecíficos para tuberculosis ósea, con lo cuales no se podría basar el diagnóstico.

En tuberculosis gastrointestinal el TAC de Abdomen es la técnica de imagen de elección, ya que permite evaluar el grosor de la pared intestinal, la presencia de ascitis y la afección de las vísceras abdominales. En etapas tempranas de la enfermedad los hallazgos pueden ser inespecíficos. Se describe que el hallazgo más común es linfadenopatía, principalmente de los ganglios linfáticos mesentéricos y aórticos (45). Otros estudios describen que en tuberculosis rectal es frecuente la presencia de estenosis (45). En el estudio el paciente con tuberculosis gastrointestinal se describen con engrosamiento focal de íleon distal y engrosamiento rectal distal con ganglios pararrectales.

En la tuberculosis pleural el US de Tórax puede ayudar en demostrar la presencia de septos, quistes pleurales, nódulos, derrame o engrosamiento pleural. El TAC de Tórax puede mejorar la probabilidad de encontrar hallazgos en parénquima y mediastino. Sin embargo debido a la radiación tan importante muchas veces no es necesario realizarlo (39). En el estudio dos pacientes (66.6%) presentaron derrame pleural.

En la tuberculosis ganglionar los hallazgos por imagen suelen ser inespecíficos. En el estudio en general la mayor parte de los pacientes presentaron adenopatías cervicales en el US de cuello las cuales son las más frecuentes en cuanto a localización.

El patrón miliar en la radiografía de tórax es distintivo de la tuberculosis miliar. Algunos pacientes pueden tener inicialmente una radiografía de tórax normal lo cual hace énfasis en realizar periódicamente radiografías a pacientes que presentan fiebre de origen desconocido. Se describe que el patrón miliar puede no ser evidente hasta en un 50% de los casos. El patrón miliar representa la suma de las densidades de los tuberculomas que están alineados mientras que el patrón reticulonodular es el resultado de tuberculomas no alineados. Es rara la apariencia en vidrio esmerilado (49). En el estudio realizado la mayoría (76,4%) de los pacientes con tuberculosis miliar tuvieron una radiografía con patrón miliar.

Otras lesiones parenquimatosas como consolidados y distribución asimétrica de nódulos se observan en un 10-30% de los casos y en aproximadamente un 5% pueden presentar derrame pleural, derrame pericárdico o adenopatías mediastinales o hiliares (45). Estos hallazgos son similares a los encontrados en nuestro estudio.

En los pacientes con tuberculosis meníngea el 50% de quienes se les realizó radiografía de tórax se describen con consolidados. En la literatura se describe que la radiografía de tórax puede estar anormal hasta en un 90% de los casos y puede presentar desde adenopatías hiliares, infiltrados pulmonares y patrón miliar (45).

Ningún paciente presenta hallazgos sugestivos de tuberculomas coroidales, los cuales sugieren el

diagnósticos de tuberculosis miliar. Este hallazgo se considera patognomónico de tuberculosis miliar (49,50). Solo un paciente con tuberculosis miliar presentó papilledema al fondo de ojo.

Es importante que los pacientes con sospecha de tuberculosis extrapulmonar reciban un tratamiento oportuno y sin demora. En muchas zonas los pacientes no reciben tratamiento hasta esperar la confirmación bacteriológica lo cual es un error ya que como bien se sabe en niños hay un alto porcentaje de casos en donde el diagnóstico se puede realizar únicamente en forma clínica. Se conoce que es mayor el riesgo de recibir el tratamiento vs los efectos adversos los cuales son muy poco frecuentes.

El tratamiento se realiza en base a la localización de la tuberculosis, resistencia a Isoniazida o estar en una zona endémica. La recomendación en niños según la OMS en tuberculosis ganglionar en pacientes con una baja prevalencia de VIH o baja resistencia a Isoniazida es que reciban un total de 6 meses de tratamiento inicialmente con 3 *drogas* (Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida) por 2 meses, seguido de 2 *drogas* (Rifampicina, Isoniazida) por 4 meses (15).

En el caso de TB ganglionar con alta prevalencia de VIH o alta resistencia a Isoniazida se añade el Etambutol en la primera fase de tratamiento, el cual es un medicamento bacteriostático que se utiliza en asociación con fármacos más potentes para evitar la aparición de bacilos resistentes. En nuestro estudio se encontró información en 10 pacientes con tuberculosis ganglionar, los cuales recibieron tratamiento con una duración promedio de 6.5 meses (rango: 6-12 meses) el cual es una duración aceptable pero presenta un rango muy amplio, esto posiblemente se deba a que algunos pacientes aún persistían con cultivos positivos luego de completar los 6 meses de tratamiento. Todos los pacientes recibieron isoniazida, rifampicina y pirazinamida en los primeros 2 meses. Sólo el 23% de los casos recibieron etambutol y ninguno recibió estreptomina. En las últimas guías de la OMS de tuberculosis en niños se recomienda el uso de etambutol en los primeros 2 meses y ya no se recomienda el uso de la estreptomina y sólo en ciertas circunstancias (15).

En el caso de tuberculosis ganglionar se añadió etambutol posiblemente por la pobre respuesta al tratamiento ya que no se describen pacientes VIH positivos o que presentaran resistencia a Isoniazida.

En el caso de pacientes con tuberculosis miliar o diseminada lo recomendado son 4 *drogas* (Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida, Etambutol) por 2 meses y luego 2 *drogas* (Rifampicina, Isoniazida) por 4 meses, para un total de 6 meses de tratamiento. En el estudio únicamente se encontró la duración del tratamiento en el 64.2% de los casos con TB Miliar, presentando un promedio de 7 meses de tratamiento (rango:3-12 meses) (15). Sólo un paciente recibió 3 meses de tratamiento, el cual abandonó el tratamiento. El 78,5% continuaron su tratamiento en otro centro de salud. Todos recibieron isoniazida, rifampicina y pirazinamida en los primeros 2 meses. El 25% de los casos recibió etambutol y el 30% estreptomina. Hay que recordar que el cambio de uso de estreptomina a etambutol es relativamente reciente por lo que muchos de los pacientes que recibían estreptomina lo hicieron en base a las guías utilizadas en ese momento. Además el uso del etambutol en tuberculosis miliar actualmente es independiente si el paciente es VIH o alta resistencia a la Isoniazida.

El 35% se describe como curados, el 55% fueron pacientes referidos los cual hace difícil hacer un seguimiento oportuno de los mismos, el 5% abandonó el tratamiento y el 5% falleció sin embargo se desconoce la duración de tratamiento en este paciente fallecido.

Tanto en TB Meníngea como TB Ósteoarticular se recomienda utilizar 4 *drogas* (Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida, Etambutol) por 2 meses y 2 *drogas* (Rifampicina, Isoniazida) por 10 meses,

para un total 12 meses de tratamiento (15).

En pacientes con tuberculosis meníngea se encontró información de la duración del tratamiento en el 64.2% de los pacientes. Los mismos recibieron un promedio de 9 meses de tratamiento (rango:6-12 meses) con un rango de igual forma muy amplio en donde algunos pacientes recibieron menos de lo recomendado que son 12 meses de tratamiento. El 57,1% de los pacientes se curaron y el resto de los pacientes (42.8%) fueron referidos a otros centros por lo que se desconoce como fue la respuesta al tratamiento de estos pacientes, principalmente de los que recibieron menos de 12 meses. El 28,5% recibieron etambutol y el 42,8% estreptomocina.

La tuberculosis pleural se trata de la misma forma que la tuberculosis pulmonar en cuanto a duración del tratamiento por lo que en caso de baja prevalencia de VIH o baja Resistencia a isoniazida se usan 3 drogas (Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida), por 2 meses y 2 drogas (Rifampicina, Isoniazida) por 4 meses, para un total 6 meses (39). En caso contrario se añade etambutol en los primeros 2 meses. Se encontraron datos únicamente en un paciente con tuberculosis pleural que recibió 6 meses, el 66.6% fueron referidos a otros centros de salud y el 33.3% se catalogó como curado. Ninguno ameritó estreptomocina.

En el estudio no se pudo obtener la información de la duración del tratamiento de los pacientes con tuberculosis ósea. Todos recibieron isoniazida, estreptomocina y pirazinamida en los primeros 2 meses y el 50% fue referido a otro centro mientras que el otro 50% abandonó el tratamiento.

La tuberculosis cutánea se maneja con el mismo esquema de la tuberculosis pulmonar (46). En este caso el paciente recibió 9 meses de tratamiento, lo cual es una duración que cubre contra el bacilo. Recibió isoniazida, rifampicina y estreptomocina en los primeros 2 meses y no ameritó estreptomocina ni etambutol y fue referido a otro centro de salud.

El paciente con tuberculosis gastrointestinal recibió un total de 7 meses de tratamiento. De igual forma recibió isoniazida, rifampicina y estreptomocina en los primeros 2 meses y no ameritó estreptomocina ni etambutol y catalogado como curado.

La dosis recomendada de tratamiento puede variar según la edad del paciente. Las nuevas recomendaciones de la OMS es iniciar la isoniazida a 10mg/kg (rango 7–15 mg/kg), principalmente en niños menores de 5 años de edad (15). Esto se debe a que en niños menores de 5 años pueden no alcanzar un nivel adecuado del medicamento en sangre en comparación con niños mayores o en adultos. Se ha reconocido que algunos niños pueden responder bien a dosis de 7 mg/kg , por lo que la OMS amplió el rango de tratamiento de 7-15 mg/kg con una media de 10 mg/kg. La evidencia sugiere que estas dosis son seguras y no están asociadas con un aumento de la toxicidad, incluyendo hepatotoxicidad por la isoniazida y pirazinamida o neuritis óptica por etambutol (15).

En el estudio se encontró información de la dosis en 53 pacientes (98.1%) de los cuales recibieron de isoniazida un promedio de 13.5 mg/kg/día (rango:5.9-24.8 mg/kg/día) y durante la segunda fase fue de 16,3 mg/kg/día (rango: 10.4-23 mg/kg/día) por lo que la mayoría de los pacientes recibieron una dosis adecuada de tratamiento a pesar que las nuevas recomendaciones se realizaron a partir del 2010. De igual forma para la rifampicina el promedio fue de 14.6 mg/kg/día (rango: 5.9-31.5 mg/kg/día) y durante la segunda fase fue de 16.3 mg/kg/día (rango: 10.4-23 mg/kg/día), las cuales son dosis que se acercan a las recomendadas (15mg/kg/día). La dosis de pirazinamida fue en promedio de 25.6 mg/kg/día (rango: 7.1-54 mg/kg/día) con un rango muy amplio ya que la recomendación es de 30-40mg/kg/día. La dosis de etambutol fue en promedio de 19.7 mg/kg/día (rango:13-25mg/kg/día), similar a la recomendada.

Se presentó una mortalidad del 1,9%. El 44.4% se catalogó como curado, otro 44,4 % fue referido a otros centros de salud, 3.7% abandonó el tratamiento y un 5.6% se desconoce su evolución.

En un estudio sobre tuberculosis extrapulmonar se reportó una mortalidad en el 1.8% de los casos. El porcentaje de pacientes referidos fue del 44.4%. El alto porcentaje de pacientes referidos del Hospital Nacional de Niños a otros centros de salud hace difícil conocer la respuesta al tratamiento y los posibles efectos adversos de los mismos. Sin embargo en pacientes que tuvieron un seguimiento en el HNN no se describe ningún efecto adverso asociado. La mayor cantidad de pacientes se catalogan como curados, en un 46.2% de los casos.

CONCLUSIONES

La tuberculosis extrapulmonar y miliar en niños es una patología que ha ido en aumento en los últimos años, a diferencia de la tuberculosis pulmonar que ha ido en descenso. Esto se debe posiblemente a la mayor capacidad diagnóstica por parte del personal en salud, mayor notificación de casos y mejora en las pruebas diagnósticas, sin embargo aún queda muchos esfuerzos por realizar.

Nuestro estudio demuestra el aumento en los casos notificados de esta patología los últimos años en nuestro país. Se encontró un mayor número de casos reportados de tuberculosis miliar y meníngea a diferencia de lo reportado a nivel del mundo. Éstos casos se presentaron principalmente en menores de 5 años de edad, igual que lo descrito a nivel mundial.

Se conoce que el diagnóstico es difícil de realizar, principalmente en la población pediátrica, de ahí la sospecha clínica que el médico pediatra debe tener. Hay que preguntar siempre por personas en la familiar que presenten tuberculosis ya que el riesgo de contagio aumenta significativamente en la población pediátrica.

En nuestro estudio hubo un predominio del sexo masculino, sin embargo no se encontró ningún estudio que relacione al sexo como factor de riesgo para tuberculosis extrapulmonar y miliar.

Los niños pequeños son los más susceptibles a patologías como tuberculosis debido a su sistema inmunológico inmaduro, por lo que era esperable encontrar mayor cantidad de casos en este grupo etario.

Se encontró que el 27.8% de los casos fueron en pacientes indígenas que muchas veces no tienen acceso a servicios de salud por lo que debemos mejorar la situación de salud en este grupo particular.

La mortalidad en nuestra población de estudio fue baja (1.8%) en comparación con años anteriores.

La fiebre es un síntoma muy sensible en pacientes con tuberculosis extrapulmonar, por lo que ante casos de fiebre de origen oscuro hay que descartarla siempre.

Es importante recalcar que se debe sospechar de tuberculosis meníngea antes síntomas y signos sugestivos, ya que aunque es poco frecuente, presenta una morbimortalidad importante.

Por otro lado en todos los pacientes con sospecha de tuberculosis extrapulmonar y miliar se debe realizar tamizaje por VIH ya que podría cambiar en forma importante el manejo de los pacientes. En nuestro estudio ningún paciente presentaba VIH positivo, pero la mayoría presentaban como factor asociado algún grado de desnutrición.

La prueba de tuberculina es una prueba complementaria con otros estudios y su negatividad no descarta la enfermedad.

El LCR puede ser de especial ayuda diagnóstica en los pacientes con tuberculosis miliar y meníngea.

En caso de sospecha de tuberculosis extrapulmonar y miliar se debe iniciar tempranamente el tratamiento y no esperar a estudios de laboratorio como cultivos o tinciones positivas ya que la sensibilidad en los diferentes tejidos es baja, principalmente en la población pediátrica.

El beneficio de iniciar tempranamente los antibióticos es mayor que el riesgo de presentar efectos adversos.

La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento con 3 o 4 drogas, en una dosis y duración adecuada según el tipo de tuberculosis.

Existen nuevas recomendaciones de la OMS para tuberculosis extrapulmonar y miliar en niños que debemos tomar en cuenta a la hora de manejar a estos pacientes, con cambios importantes tanto en los métodos diagnósticos como en el tratamiento.

LIMITACIONES Y SESGOS DEL ESTUDIO

Por la naturaleza retrospectiva de este estudio y constar únicamente en el análisis de expedientes clínicos y registros electrónicos de laboratorio, las mayores limitaciones fueron la pérdida y falta de información de los expedientes clínicos. Por otro lado no fue posible realizar estudios de tazas ya que algunos pacientes con tuberculosis extrapulmonar y miliar son valorados en otros centros de salud. Finalmente pueden haber errores operador dependiente que pueden afectar los datos del estudio.

RECOMENDACIONES

Como profesionales de la salud debemos velar para que los datos en el expediente clínico sean los más completos posibles para sacar mayor provecho a la hora de realizar un estudio retrospectivo.

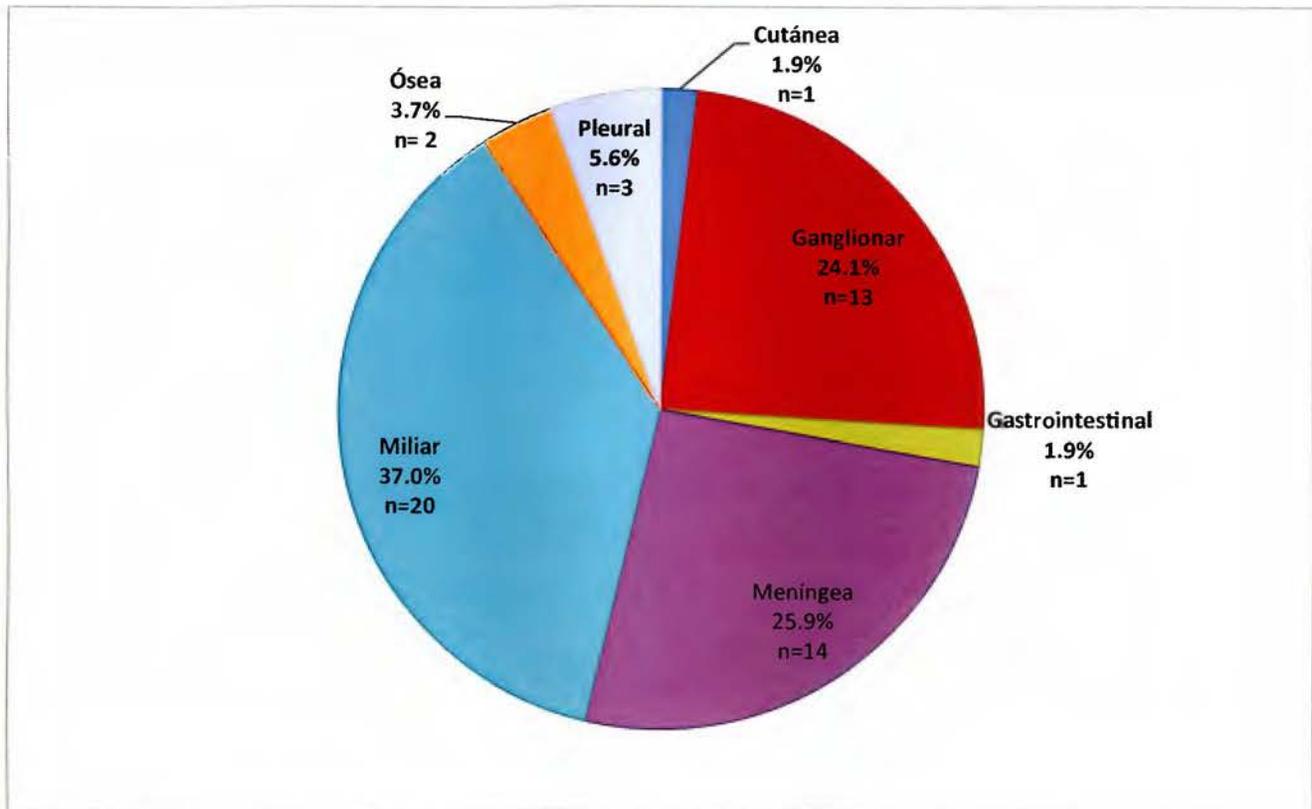
Por otro lado es importante relizar un estudio prospectivo sobre Tuberculosis Extrapulmonar y Mliar en la población pediátrica ya que todavía nos quedan muchos datos por conocer y analizar, entre ellos está las tasa de incidencia de casos en nuestra población.

A la hora de abordar estos casos es importante que los exámenes de laboratorio y gabinete vayan orientados según el tipo de tuberculosis extrapulmonar. Debemos basarnos en la literatura para realizar el mejor método diagnóstico sin necesidad de realizar métodos invasivos o irradiar innecesariamente a los pacientes.

Existen nuevos métodos diagnósticos recomendados por la OMS para el diagnóstico de tuberculosis por lo que nuestro sistema de salud debe estar enterado de las nuevas recomendaciones para valorar la posibilidad de su acceso a futuro.

ANEXOS

Figura 1. Distribución de pacientes con tuberculosis Extrapulmonar y Miliar según información general de tipos de tuberculosis. Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera". Enero, 2003-Junio, 2015 (N = 54).



Fuente: Expediente clínico, HNN

Tabla 1: Determinación de media de edad en pacientes con tuberculosis extrapulmonar y miliar según sexo. Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”.Enero,2003-Junio, 2015 (N=54).

Edad (meses)	N	Media	Rango
Masculino	31	121.7	4.0-298.0
Femenino	23	134.8	24.0-288.0
General	54	127.3	4.0-298.0

Fuente: Expediente clínico, HNN.

Tabla 2. Características de los pacientes con Tuberculosis Extrapulmonar y Miliar. Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera". Enero, 2003 - Junio, 2015 (N = 54).

Características	N	%
Edad, años		
0-2	17	31.6
3-5	13	24.0
6-8	13	24.0
> 8	11	20.4
Sexo		
Masculino	31	57.4
Femenino	23	42.6
Nacionalidad		
Costarricense	47	87.0
Panameño	5	9.3
Nicaragüense	2	3.7
Población Indígena	15	27.8
Combe		
Positivo	23	42.6
Negativo	31	57.4
Provincia		
San José	9	17.0
Alajuela	11	20.8
Cartago	6	11.3
Heredia	4	7.6
Guanacaste	2	3.8
Puntarenas	10	18.9
Limón	11	20.8

Fuente: Expediente clínico, HNN.

Tabla 2. (Continúa).

Características	N	%
Antecedentes		
Desnutrición	12	22.2
Hepatopatía	2	3.7
Asma	2	3.7
Inmunodeficiencia	1	1.8
Malignidad	1	1.8
Diabetes	1	1.8
Neumopatía	1	1.8
Otros	6	11.1
Manejo		
Ambulatorio	4	8.0
Hospitalización	50	92.0
Condición de egreso		
Vivo	54	98.1
Fallecido	1	1.8

Fuente: Expediente clínico, HNN.

Tabla 3. Distribución de pacientes con tuberculosis extrapulmonar y miliar según tipo de tuberculosis y según sintomatología. Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero, 2003-Junio, 2015 (N=54)

Tipo de tuberculosis	Miliar		Ganglionar		Meningea		Osea		Pleural		Cutánea		Tracto Gastrointestinal	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
N	20		13		14		2		3		1		1	
Fiebre	15	75.0	6	46.2	9	64.3	0	0.0	2	66.7	0	0.0	0	0.0
Tos crónica	12	60.0	1	7.7	5	35.7	1	50.0	2	66.7	0	0.0	0	0.0
Pérdida de peso	9	45.0	2	15.4	1	7.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0
Disnea	6	30.0	0	0.0	2	14.3	0	0.0	1	33.3	0	0.0	0	0.0
Hiporexia	5	25.0	1	7.7	6	42.9	0	0.0	2	66.7	0	0.0	0	0.0
Mal EG	4	20.0	1	7.7	1	7.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Dolor Abdominal	4	20.0	0	0.0	2	14.3	0	0.0	1	33.3	0	0.0	1	100.0
Cefalea	3	15.0	0	0.0	7	50.0	0	0.0	1	33.3	0	0.0	0	0.0
Vomitos	2	10.0	0	0.0	8	57.1	0	0.0	1	33.3	0	0.0	0	0.0

Fuente: Expediente clínico, HNN.

Tabla 3. (Continúa).

Tipo de tuberculosis	Miliar		Ganglionar		Meningea		Osea		Pleural		Cutánea		Tracto Gastrointestinal	
	N	20	N	13	N	14	N	2	N	3	N	1	N	1
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Alt EM	2	10.0	0	0.0	6	42.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Convulsiones	2	10.0	0	0.0	9	64.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
EDA	2	10.0	1	7.7	3	21.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Fatiga	1	5.0	0	0.0	4	28.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Sudoración	1	5.0	2	15.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Disfagia	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Dolor torácico	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	166.7	0	0.0	0	0.0
Artralgias	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	50.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Sangre en heces	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0

Fuente: Expediente clinico, HNN.

Tabla 4. Distribución de pacientes con tuberculosis extrapulmonar y miliar según tipo de tuberculosis y signos. Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero, 2003-Junio, 2015 (N=54).

Tipo de tuberculosis	Miliar		Ganglionar		Meníngea		Ósea		Pleural		Cutánea		Tracto Gastrointestinal	
N	20		13		14		2		3		1		1	
Signos	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Dificultad Respiratoria	7	35.0	0	0.0	2	14.3	0	0.0	1	33.3	0	0.0	0	0.0
Hepatomegalias	7	35.0	0	0.0	1	7.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Linfadenopatías	5	25.0	13	100.0	2	14.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0
Otros	5	25.0	0	0.0	5	35.7	1	50.0	2	66.7	0	0.0	1	100.0
Alteración de pares	2	10.0	0	0.0	11	78.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hemiparesia o monoparesia	2	10.0	0	0.0	3	21.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Dolor abdominal	2	10.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	33.3	0	0.0	1	100.0
Edemas	2	10.0	0	0.0	0	0.0	2	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Esplenomegalia	1	5.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Rigidez Nucal	1	5.0	0	0.0	2	14.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Fuente: Expediente clínico, HNN.

Tabla 4. (Continúa).

Tipo de tuberculosis	Miliar		Ganglionar		Menígea		Ósea		Pleural		Cutánea		Tracto Gastrointestinal	
Brudzinski	1	5.0	0	0.0	2	14.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Espasticidad	1	5.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Ascitis	1	5.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Cianosis	0	0.0	0	0.0	1	7.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hidrocefalia	0	0.0	0	0.0	5	35.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Kerning	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Ataxia	0	0.0	0	0.0	6	42.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Peritonismo	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Lesión cutánea	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	100.0	0	0.0
Eritema	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	100	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Calor local	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	100	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Fuente: Expediente clínico, HNN.

Tabla 5. Determinación de condiciones en LCR de pacientes con tuberculosis extrapulmonar y miliar según tipo de tuberculosis. Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero, 2003-Junio, 2015 (N=54).

	Miliar	Ganglionar	Meníngea	Ósea	Pleural	Cutánea	Tracto Gastrointestinal
	20	13	14	2	3	1	1

Glucorraquia	N	14.0	0.0	14.0	1.0	1.0	0.0	0.0
	Media	49.9	0.0	37.8	53.0	66.0	0.0	0.0
	DE	18.3	0.0	20.9	--	--	0.0	0.0
Proteinas	N	13.0	0.0	14.0	1.0	1.0	0.0	0.0
	Media	101.9	0.0	225.8	16.0	13.0	0.0	0.0
	DE	175.5	0.0	390.0	--	--	0.0	0.0
Leucocitos	N	14.0	0.0	14.0	1.0	1.0	0.0	0.0
	Media	49.1	0.0	146.4	0.0	20.0	0.0	0.0
	DE	98.3	0.0	281.5	--	--	0.0	0.0
ER	N	14.0	0.0	14.0	1.0	1.0	0.0	0.0
	Media	361.8	0.0	427.1	0.0	20.0	0.0	0.0
	DE	763.9	0.0	934.2	0.0	0.0	0.0	0.0

Esta obra es propiedad de
SIBDI - UCR

Fuente: Expediente clinico, HNN.

Tabla 6. Determinación de pruebas en LCR de pacientes con tuberculosis extrapulmonar y miliar según tipo de tuberculosis. Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero,2003-Junio, 2015 (N=54).

Tipo de tuberculosis	Miliar		Ganglionar		Menígea		Ósea		Pleural		Cutánea		Tracto Gastrointestinal	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
TA	2	10.0	0	0.0	1	7.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
TZN	2	10.0	0	0.0	1	7.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Cultivo	1	5.0	0	0.0	1	7.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
PCR	1	5.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Gram	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

Fuente: Expediente clínico, HNN.

Tabla 7. Determinación de estudios realizados en pacientes con tuberculosis extrapulmonar y miliar según tipo de tuberculosis. Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero, 2003-Junio, 2015 (N=54).

Tipo de tuberculosis	Miliar	Ganglionar	Meningea	Osea	Pleural	Cutánea	Tracto Gastrointestinal
N	20	13	14	2	3	1	1
EGO	10	2	9	0	3	1	1
<i>% Realizado</i>	50.0	15.4	64.3	0.0	100.0	100.0	100.0
<i>Positivos (Casos)</i>	0	0	0	0	0	0	0
<i>% Positivos</i>	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Hemocultivos	11	2	10	1	1	0	0
<i>% Realizado</i>	55.0	15.4	71.4	50.0	33.3	0.0	0.0
<i>Positivos (Casos)</i>	1	0	0	0	0	0	0
<i>% Positivos</i>	9.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Urocultivo	3	1	8	0	0	0	0
<i>% Realizado</i>	15.0	7.7	57.1	0.0	0.0	0.0	0.0
<i>Positivos (Casos)</i>	1	0	0	0	0	0	0
<i>% Positivos</i>	33.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
PPD	15	9	12	2	2	1	1
<i>% Realizado</i>	187.5	69.2	85.7	100.0	66.6	100.0	100.0
<i>Positivos (Casos)</i>	5	4	6	2	2	1	0
<i>% Positivos</i>	29.4	44.4	50.0	100.0	100.0	100.0	0.0

Fuente: Expediente clínico y labcore, HNN.

Tabla 7. (Continúa).

Tipo de tuberculosis	Miliar	Ganglionar	Meningea	Osea	Pleural	Cutánea	Tracto Gastrointestinal
N	20	13	14	2	3	1	1
Espuito							
<i>% Realizado</i>	25.0	7.6	7.1	50.0	0.0	0.0	0.0
<i>Positivos (Casos)</i>	2	1	0	0	0.0	0	0
<i>% Positivos</i>	50.0	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Espuito TA	20	12	14	1	3	1	1
<i>% Realizado</i>	100.0	92.0	100.0	50.0	0.0	0.0	0.0
<i>Positivos (Casos)</i>	1	0	0	0	0	0	0
<i>% Positivos</i>	5.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Espuito TZN	4	1	1	0	0	0	0
<i>% Realizado</i>	50.0	7.6	7.1	0.0	0.0	0.0	0.0
<i>Positivos (Casos)</i>	1	0	0	0	0	0	0
<i>% Positivos</i>	25.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Espuito PCR	3	1	1	0	0	0	0
<i>% Realizado</i>	15.0	7.6	7.1	0.0	0.0	0.0	0.0
<i>Positivos (Casos)</i>	0	0	0	0	0	0	0
<i>% Positivos</i>	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Fuente: Expediente clinico y labcore, HNN.

Tabla 7. (Continúa).

Tipo de tuberculosis	Miliar	Ganglionar	Meningea	Osea	Pleural	Cutánea	Tracto Gastrointestinal
N	20	13	14	2	3	1	1
Jugos	14	5	9	2	1	0	0
<i>% Realizado</i>	45.1	35.7	14.2	100.0	33.1	0.0	0.0
<i>Positivos (Casos)</i>	11	0	2	1	0.0	0	0
<i>% Positivos</i>	78.5	0.0	22.2	50.0	0.0	0.0	0.0
Cultivo MB	13	5	9	2	0	0	0
% Realizado	65.0	1.2	64.2	100.0	0.0	0.0	0.0
<i>% Realizado</i>	5	0	1	1	0	0	0
<i>Positivos (Casos)</i>	38.5	0.0	11.1	50.0	0.0	0.0	0.0
Jugos TA	13	5	7	2	1	0	0
<i>% Realizado</i>	65.0	35.7	50.0	100.0	66.6	0.0	0.0
<i>Positivos (Casos)</i>	1	0	0	0.0	0.0	0	0
<i>% Positivos</i>	6.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Jugos TZN	13	5	7	2	1	0	0
<i>% Realizado</i>	65.0	38.4	50.0	100.0	66.6	0.0	0.0
<i>Positivos (Casos)</i>	10	0	0	1	0	0	0
<i>% Positivos</i>	76.9	0.0	0.0	50.0	0.0	0.0	0.0

Tabla 7. (Continúa).

Fuente: Expediente clínico y labcore, HNN

Tipo de tuberculosis	Miliar	Ganglionar	Meningea	Osea	Pleural	Cutánea	Tracto Gastrointestinal
N	20	13	14	2	3	1	1
Jugos PCR	12	5	8	2	1	0	0
<i>% Realizado</i>	60.0	38.4	66.6	100.0	66.6	0.0	0.0
<i>Positivos (Casos)</i>	4	0	0	0	0	0	0
<i>% Positivos</i>	33.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
ADA	0	0	1	0	0	0	0
<i>% Realizado</i>	0.0	0.0	7.1	0.0	0.0	0.0	0.0
<i>Positivos (Casos)</i>	0	0	1	0	0	0	0
<i>% Positivos</i>	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0
LBA	12	2	4	1	1	0	0
<i>% Realizado</i>	60.0	15.3	28.6	50.0	33.3	0.0	0.0
<i>Positivos (Casos)</i>	6	1	0	0	0	0	0
<i>% Positivos</i>	50.0	50.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
LBA TA	12	1	4	1	1	0	0
<i>% Realizado</i>	60.0	7.1	200.0	50.0	0.0	0.0	0.0
<i>Positivos (Casos)</i>	4	0	0	0	0	0	0
<i>% Positivos</i>	33.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Expediente clinico y labcore, HNN.

Tabla 7. (Continúa).

Tipo de tuberculosis	Miliar	Ganglionar	Meningea	Osea	Pleural	Cutánea	Tracto Gastrointestinal
N	20	13	14	2	3	1	1
LBA TZN	13	2	4	1	1	0	0
<i>% Realizado</i>	65.0	15.3	28.5	50.0	33.3	0.0	0.0
<i>Positivos (Casos)</i>	5	1	0	0	0	0	0
<i>% Positivos</i>	38.4	50.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
LBA Cultivo	5	2	4	1	1	1	0
<i>% Realizado</i>	25.0	15.8	28.6	50.0	0.0	33.3	0.0
<i>Positivos (Casos)</i>	5	1	0	0	0	0	0
<i>% Positivos</i>	10.0	50.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
LBA PCR	10	1	4	1	1	1	0
<i>% Realizado</i>	50.0	7.1	28.6	50.0	0.0	33.3	0.0
<i>Positivos (Casos)</i>	2	0	0	0	0	0	0
<i>% Positivos</i>	20.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Cepillado Bronquial MT	2	0	0	0	0	0	0
<i>% Realizado</i>	10.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
<i>Positivos (Casos)</i>	1	0	0	0	0	0	0
Laboratorios HIV	8	1	3	0	1	1	0
<i>% Realizado</i>	40.0	7.1	21.4	0.0	7.1	7.1	0.0
<i>Positivos (Casos)</i>	0	0	0	0	0	0	0
<i>% Positivos</i>	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Expediente clínico y labocore, HNN.

Tabla 8. Determinación de estudios de gabinete realizados en pacientes con tuberculosis extrapulmonal y miliar según tipo de tuberculosis. Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera". Enero, 2003-Junio, 2015 (N=54).

Tipo de tuberculosis	Miliar	Ganglionar	Meningea	Ósea	Pleural	Cutánea	Tracto Gastrointestinal
N	20	13	14	2	3	1	1
Broncoscopia							
% Realizado	45	0.0	7.1	0.0	0	0.0	0.0
Positivos (Casos)	2	0	1	0	1	0	0
% Positivos	22.2	0.0	100.0	0.0	100.0	0.0	0.0
US Abdomen							
% Realizado	50	23.0	35.7	50	0.0	0.0	100
Positivos (Casos)	7	0	0	0.0	0	0	0
% Positivos	70	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
US Cerebro							
% Realizado	5.0	0.0	35.7	0.0	0.0	0.0	0.0
Positivos (Casos)	1	0	5	0	0	0	0
% Positivos	100	0.0	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0
US Cuello							
% Realizado	5.5	69.2	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Positivos (Casos)	1	9	0.0	0	0	0	0
% Positivos	100	100	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
US Rodilla							
% Realizado	100	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
Positivos (Casos)	2	0.0	0	0	0	0	0
% Positivos	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

Fuente: Expediente clinico, HNN.

Tabla 8. (Continúa).

Tipo de tuberculosis	Miliar	Ganglionar	Meningea	Ósea	Pleural	Cutánea	Tracto Gastrointestinal
N	20	13	14	2	3	1	1
US Tórax							
% Realizado	5.0	7.6	0.0	0.0	33.3	0.0	0.0
Positivos (Casos)	1	0	0	0	1	0	0
% Positivos	100	0.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0
RMN Cerebro							
% Realizado	10.0	0.0	35.7	0.0	0.0	0.0	0.0
Positivos (Casos)	1	0	4	0	0	0	0
% Positivos	100.0	0.0	80	0.0	0.0	0.0	0.0
TAC Abdomen							
% Realizado	0.0	0.0	0.0	0.0	33.3		100.0
Positivos (Casos)	0	0	0	0	1		1
% Positivos	0.0	0.0	0.0	0.0	100.0		100.0
TAC Cerebro							
% Realizado	50.0	0.0	57.1	0.0	0.0	0.0	0.0
Positivos (Casos)	6	0	5	0	0		0
% Positivos	60.0	0.0	62.5	0.0	0.0	0.0	0.0
TAC Tórax							
% Realizado	10.0	7.6	7.1	0.0	33.3	0.0	0.0
Positivos (Casos)	2	1	0	0	1	0	0
% Positivos	100.0	100.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0
Radiografías Tórax							
% Realizado	85.0	53.8	71.4	100.0	100.0	0.0	0.0
Positivos (Casos)	17	3	5	1	3	0	0
% Positivos	100.0	42.8	50.0	50.0	100.0	0.0	0.0

Fuente: Expediente clinico, HNN.

Tabla 9. Distribución de pacientes con tuberculosis extrapulmonar y miliar según tipo de tuberculosis y sitio de toma de muestra para biopsia. Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”. Enero, 2003-Junio, 2015 (N=54).

Tipo de tuberculosis/Sitio de toma de muestra para biopsia	N	%
Miliar	20	
<i>Linfático</i>	<i>5</i>	<i>25.0</i>
<i>Hígado</i>	<i>4</i>	<i>20.0</i>
<i>Pulmonar</i>	<i>2</i>	<i>10.0</i>
<i>Bazo</i>	<i>1</i>	<i>5.0</i>
<i>Médula ósea</i>	<i>1</i>	<i>5.0</i>
<i>Oseo</i>	<i>1</i>	<i>5.0</i>
<i>Conducto auditivo</i>	<i>1</i>	<i>5.0</i>
<i>Duodeno</i>	<i>1</i>	<i>5.0</i>
<i>Epiplón</i>	<i>1</i>	<i>5.0</i>
Linfático	12	
<i>Cerebral</i>	<i>2</i>	<i>16.6</i>
<i>Médula ósea</i>	<i>1</i>	<i>8.3</i>
<i>Meninges</i>	<i>1</i>	<i>8.3</i>

Fuente: Expediente clínico, HNN.

Tabla 9. (Continúa).

Tipo de tuberculosis/Sitio de toma de muestra para biopsia	N	%
Ósea	2	
<i>Oseo</i>	<i>2</i>	<i>100.0</i>
Pleural	3	
<i>Pleural</i>	<i>3</i>	<i>100.0</i>
Cutánea	1	
<i>Piel</i>	<i>1</i>	<i>100.0</i>
Tracto Gastrointestinal	1	
<i>Gastrointestinal-ano</i>	<i>1</i>	<i>100.0</i>

Fuente: Expediente clinico, HNN.

Fuente: Expediente clinico, HNN.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2013. Geneva: World Health Organization. 2013.
2. Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, LoBue PA, Armstrong LR. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993–2006. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 49:1350–7.
3. Cruz A, Starke J. Pediatric tuberculosis. *Pediatrics in Review*. 2010; 31: 13-26.
4. Graham SM. Treatment of paediatric TB: Revised WHO guidelines. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2011;12: 22–6.
5. Yang Z, Kong Y, Wilson F, Foxman B, Fowler A, Marrs C, et al. Identification of risk factors for extrapulmonary tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 38: 199–205.
6. Rigouts L. Diagnosis of childhood tuberculosis. *Eur J Pediatr*. 2009; 168: 1285–90.
7. García J, Álvarez H, Lorenzo M, Mariño A, Fernández A, Sesma P. Extrapulmonary tuberculosis: Epidemiology and risk factors. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(7):502–9.
8. Ministerio de Salud. Caja Costarricense del Seguro Social. Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud. Manual de Normas de Atención y Vigilancia para el Control de la Tuberculosis. Costa Rica. 2003; 1-90.
9. Ministerio de Salud. Caja Costarricense del Seguro Social. Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud. Ministerio de Justicia Paz. Norma para la vigilancia y el control de la tuberculosis. Costa Rica. 2012; 1-85.
10. Valverde K, Quirós M, Umaña M, Castro O. Tuberculosis: Revisión de los últimos 10 años en el Hospital Nacional de Niños. *Acta pediátr. Costarric*. 1999; 13 (1): 17-22.
11. Jones C, Whittaker E, Bamford A, Kampmann B. Immunology and pathogenesis of childhood TB . *Paediatric Respiratory Reviews* . 2011; 12: 3–8.
12. Datta M, Swaminathan S. Global aspects of tuberculosis in children. *Paediatric respiratory reviews*. 2001; 2: 91–6.
13. Scott A, Shandera W. The extrapulmonary dissemination of tuberculosis: A meta-analysis. *International Journal of Mycobacteriology*. 2014; 3: 9–16.
14. Hui Q, Lin S, Ya-Qiong J, Chen S, Ping C, Sheng-Feng W, et al. rs2243268 and rs2243274 of Interleukin-4 (IL-4) gene are associated with reduced risk for extrapulmonary and severe tuberculosis in Chinese Han children. *Infection, Genetics and Evolution*. 2014; 23: 121–8.

15. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva: World Health Organization. 2014.
16. Mukherjee A, Lodha R, Kabra SK. Recent advances in diagnosis of tuberculosis. *Pediatric Infectious Disease*. 2012; 4(2): 45-50.
17. Tappeiner G. Tuberculosis e infecciones por micobacterias atípicas. Fitzpatrick. *Dermatología en medicina general*. 7 ed. Madrid. Editorial médica panamericana. 2009; 7 (3): 1768-78.
18. Carrol ED, Clark JE, Cant AJ. Non-pulmonary tuberculosis. *Paediatric respiratory reviews*. 2001; 2: 113–19.
19. Starket J, Smith M. Tuberculosis. Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 2nd ed. Philadelphia. 1999;1196-1231.
20. Principi N, Susanna Esposito S. Diagnosis and therapy of tuberculous meningitis in children. *Tuberculosis*. 2012; 92: 377-83.
21. Sethuraman G, Ramesh V. Cutaneous tuberculosis in children. *Pediatric Dermatology*. 2013; 30 (1): 7–16.
22. Wood K. Tuberculosis Meningitis. *Hospital Pediatrics*. 2012; 2:111-14.
23. Mitsuyama M, McMurray D. Tuberculosis: Vaccine and drug development. *Tuberculosis* 2007; 87:10–13.
24. Seddon, J. Epidemiology and disease burden of tuberculosis in children: a global perspective. *Infection and Drug Resistance*. 2014; 7:153–165.
25. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015. Geneva: World Health Organization. 2015. The burden of tuberculosis disease in children. *Lancet*. 2014; 1343.
26. Erkens, C. The epidemiology of childhood tuberculosis in the Netherlands: still room for prevention. *BMC Infectious Diseases* 2014, 14 (295):1-9.
27. Maltezou, H. Extra-pulmonary tuberculosis in children. *Arch Disease Child*. 2000; 83:342-346.
28. Serge Ade, A. National Profile and Treatment Outcomes of Patients with Extrapulmonary Tuberculosis in Bénin. *BMC Infectious Diseases*. 2014; 14 (295): 1-8.
29. Brenes, M. Epidemiología de la tuberculosis extrapulmonar en el Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia: 2009-2013. *Revista médica de la Universidad de Costa Rica*. volumen 8. Número 1. 2014. 39-48.
30. Gomes, T. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in Brazil: a hierarchical model. *BMC Infectious Diseases*. 2014; 14: 1-9.
31. Yıldız Sevgi, D. Extrapulmonary tuberculosis: 7 year-experience of a tertiary center in Istanbul.

European Journal of Internal Medicine. 2013; 26: 864–867.

32. Maltezou, H. Extra-pulmonary tuberculosis in children. *Arch Dis Child* 2000; 83:342–346.
33. Thwaites, G. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. *Lancet Neurol.* 2013; 12: 999–1010.
34. Van Well, G. Twenty Years of Pediatric Tuberculous Meningitis: A Retrospective Cohort Study in the Western Cape of South Africa. *Pediatrics* 2009;123: 1-8.
35. Newton, SM. Paediatric Tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8(8): 498–510.
36. Rigouts. L. Diagnosis of childhood tuberculosis. Clinical practice. *Eur J Pediatr.* 2009; 168:1285–1290.
37. Sunnetcioglu, A. Comparative analysis of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis of 411 cases. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials.* 2015; 14 (34): 1-4.
38. Blount, R. Childhood Tuberculosis in Northern Viet Nam: A Review of 103 Cases. *Childhood Tuberculosis in Northern Viet Nam.* 2014; 9 (5): 1-8.
39. Fischer, G. Mini-Symposium: Childhood TB in 2010. Pleural Tuberculosis in Children. *Paediatric Respiratory Reviews.* 2011; 12: 27–30.
40. Arathi, N. Osteoarticular Tuberculosis-A Three Years' Retrospective Study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2013;10: 2189-2192
41. Naik, N. Diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in children. *Pediatric Infectious Disease.* 2012; 4 (2): 51–56.
42. Shingadia D, Novelli. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Lancet Infect Dis.* 2003; 3:624–632.
43. Principi, N. Diagnosis and therapy of tuberculous meningitis in children. *Tuberculosis.* 2012; 9: 377-383
44. Schuit, K. Miliary tuberculosis in children. Clinical and laboratory manifestations in 19 patients. *Am J Dis Child.* 1979; (133): 583-585.
45. Cruz, A. Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatric respiratory reviews.* 2007; (8): 107–117.

46. Belo dos Santos, J. Cutaneous tuberculosis: epidemiologic, etiopathogenic and clinical aspects. *An Bras Dermatol.* 2014; 89(2):219-28.
47. Pigrau-Serrallach ,C. Bone and joint tuberculosis. *Eur Spine J.* 2013; 22 (4): 556–566.
48. Uma, D. Abdominal tuberculosis of the gastrointestinal tract: Revisited. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(40): 14831-14840.
49. Sharma, S.Challenges in the diagnosis & treatment of miliary tuberculosis. *Indian J Med Res.* 2012:703-730.
50. Sharma, S. Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis.* 2005; 5: 415–30.
Lancet Infect Dis 2005; 5: 415–30.