



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO



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

**CUAL ES LA PRUEBA DE MAYOR UTILIDAD
DIAGNOSTICA PARA TUBERCULOSIS
EN MENORES DE DOS AÑOS.**

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA.

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

QUE PRESENTA:

DR. JOAQUIN RINCON ZUNO

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGIA PEDIATRICA**

**TUTOR DE TESIS
DR. NAPOLEON GONZALEZ SALDAÑA**

México, D.F.



2007

**CUAL ES LA PRUEBA DE MAYOR UTILIDAD
DIAGNOSTICA PARA TUBERCULOSIS EN MENORES
DE DOS AÑOS.**

REVISION SISTEMATICA DE LA LITERATURA.



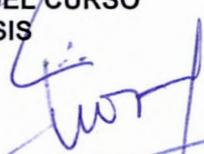
**DR. JOSE REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. NAPOLEON GONZALEZ SALDAÑA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
TUTOR DE TESIS**



**DR. IGNACIO MORA MAGAÑA
JEFE DE DEPARTAMENTO DE METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN**

ANTECEDENTES.

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa granulomatosa crónica, que se desarrolla en un determinado contexto de riesgo ambiental, social, sanitario e individual. Es prevenible, curable y su prevalencia tiende a disminuir naturalmente; sin embargo, en las últimas décadas hubo un aumento, tanto en incidencia como en su severidad. El riesgo de infección de un sujeto depende de la cantidad de enfermos bacilíferos en la población y de factores del individuo (estado inmunitario, edad y experiencia histórica de su grupo poblacional con el bacilo). Cada paciente bacilífero puede infectar entre 10 y 16 personas por año. Cuando en una población existen 60 bacilíferos por cada 100.000 habitantes, el riesgo de infección en la misma es de 1%. En poblaciones con gran cantidad de enfermos bacilíferos, las mayores tasas de incidencia se observan en niños pequeños y adultos jóvenes. El mayor riesgo de infección se encuentra entre los contactos próximos al paciente bacilífero, especialmente aquellos que comparten la vivienda, lo que se agrava cuando existe hacinamiento y falta de ventilación. En estos casos, las tasas de infección pueden llegar al 60% y de estas la presentación extrapulmonar es la frecuente en la etapa pediátrica

Debido a la rápida inactivación del bacilo por los rayos ultravioletas, la posibilidad de contagio en espacios abiertos es baja. En los inmunocompetentes, el riesgo de enfermar es del 10% durante el transcurso de su vida. La progresión hacia la enfermedad es mayor cuanto más cercana es la primoinfección y disminuye con los años.

En las dos últimas décadas a partir de la aparición de la infección por VIH, ha incrementado esta patología convirtiéndose ésta condición en un importante factor de riesgo de enfermar, incluso se ha reportado de 2 a 8% de prevalencia de tuberculosis y HIV en la edad pediátrica siendo la mas alta registrada en el continente africano.

El agente etiológico de la tuberculosis es el *Mycobacterium tuberculosis* o bacilo de Koch. Se trata de un bacilo aerobio estricto, ácido-alcohol resistente, sin movilidad, de crecimiento lento, que se inactiva con rayos ultravioletas y temperaturas mayores de 60° C. Por extensión, se aplica también el nombre de tuberculosis a la enfermedad causada por el *M. bovis*. El bacilo BCG (*M. bovis* atenuado) puede ocasionar una enfermedad indistinguible clínicamente de la tuberculosis en huéspedes severamente inmuno-comprometidos.

La transmisión es fundamentalmente aérea (95% de los casos), a través de secreciones expulsadas por la tos de pacientes bacilíferos. La infección requiere la presencia sostenida de un paciente infeccioso.

Durante varias semanas, 5 a 8 habitualmente (rango de 4 a 90 días), el *M. tuberculosis* crece lentamente y sin impedimentos en el interior de los macrófagos aún inactivos. Por lo general hay un foco único, localizado en los sectores medios o inferiores del pulmón y puede, eventualmente, diseminarse a los vértices y a otras partes del organismo (diseminación linfohematógena prealérgica). Es el período de incubación biológica, que transcurre desde el contagio hasta que sobreviene la reacción inmunológica específica. Una vez alcanzada la carga bacilar suficiente, aparece la reacción inflamatoria y se desencadena la inmunidad celular que frena el crecimiento bacteriano.

En la mayoría de los casos, esta "primoinfección" es controlada por la inmunidad mediada por células, aunque puede quedar un pequeño número de bacilos viables dentro del granuloma.

Alrededor del 10% de los infectados con inmunidad normal desarrollará una tuberculosis activa a lo largo de su vida, la mitad de ellos en los primeros dos años de la infección. Este es el período de incubación clínica que media entre la infección y la enfermedad tuberculosa. Es por ello que todo reactor a la tuberculina es, en potencia, un caso de enfermedad. Cuando la respuesta del huésped frente a la infección resulta inadecuada surge la enfermedad, puesta de manifiesto por la presencia de síntomas y signos clínicos, aunque sólo puede confirmarse por el aislamiento del *M. tuberculosis*. La tuberculosis puede desarrollarse a continuación de la infección cuando fracasan los mecanismos de

la inmunidad adquirida (tuberculosis primaria). Aunque puede presentarse como una forma grave (meningitis, tuberculosis miliar), habitualmente se trata de formas leves neumoganglionares (sólo 1 a 5% bacilíferas) o pleurales.

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO.

El diagnóstico de tuberculosis en la infancia se basa habitualmente en una fuerte presunción, que surge de una suma de elementos: prueba de tuberculina positiva, radiografía de tórax anormal y antecedente de contacto con foco tuberculoso. Pero la única manera de confirmar el diagnóstico es el hallazgo del bacilo tuberculoso en secreciones o tejidos, lo cual es muy poco frecuente en pacientes pediátricos. Por esta razón el diagnóstico debe ser apoyado principalmente de forma clínica y en búsqueda de apoyo paraclínico siempre que sea posible.

Anamnesis

Antecedentes de contacto

El hallazgo del foco de contagio tuberculoso es de gran ayuda para el diagnóstico en pediatría. Cuanto más pequeño es el niño (lactante) mayor es la posibilidad de encontrar la fuente contagiante en el núcleo familiar; sin embargo, la pesquisa del foco bacilífero debe extenderse a todo contacto reiterado (y eventualmente circunstancial), especialmente en los dos últimos años. Una vez hallado el foco, se debe investigar acerca del lugar de atención, estudios bacteriológicos realizados, tratamientos (drogas, duración, abandonos), coinfección con VIH o drogadicción.

Antecedentes personales

- Vacunación BCG previa (NO descarta tuberculosis): determinar el número de dosis, fecha de la primera dosis, evolución del nódulo, presencia de cicatriz.
- Pruebas tuberculínicas previas: en busca de primoinfección no tratada o viraje tuberculínico.
- Inmunodepresión: coqueluche (en los últimos 3 meses), desnutrición, inmunodepresión congénita.

Manifestaciones clínicas

Los lactantes y niños pequeños tienen más probabilidades de presentar síntomas. Los más comunes son fiebre, pérdida o progreso inadecuado de peso, decaimiento y síntomas respiratorios. Estos últimos dependerán de la forma clínica y de la extensión del daño. En la tuberculosis primaria inicialmente son escasos, pero con el agrandamiento de los ganglios mediastínicos pueden hallarse signos de compresión de la vía aérea (tos y sibilancias). Esta descripción es más frecuente en escolares, sin embargo en nuestra revisión la forma extrapulmonar es la más frecuente y los datos clínicos pueden ser inespecíficos. En su presentación pulmonar la información a la población apoya en el diagnóstico cuando se explica en lenguaje sencillo y se muestra video de infecciones de vías respiratorias bajas a las madres de familia toda vez que se considera a la tuberculosis como una de ellas.

Radiología

En la primoinfección tuberculosa puede observarse el complejo primario, compuesto por chancro de inoculación, linfangitis y adenopatía satélite. Aunque el chancro puede localizarse en cualquier parte del territorio pulmonar, es más frecuente en la periferia y en el pulmón derecho. Su tamaño es variable (incluso puede no ser detectable por radiología). Las adenopatías satélites son las que se observan con mayor frecuencia; pueden ser muy ostensibles o apenas detectables. Con la progresión del foco ganglionar o parenquimatoso puede observarse atelectasia, neumonía con derrame pleural o sin él, diseminación intrabronquial o hematogena.

Prueba tuberculina

Es el procedimiento cuantitativo que consiste en la medición cuidadosa de las reacciones de la piel a la inyección intradérmica de una dosis uniforme de tuberculina. Sólo evidencio el contacto previo del individuo con el bacilo. Es utilizada para:

- Diagnosticar infección tuberculosa en un individuo.

- Decidir la necesidad de administrar quimioprofilaxis.
- Como elemento auxiliar en el diagnóstico de tuberculosis en lactantes y niños.

Se ha propuesto por el Dr. Fordhman et al. que cuando hay presentación en forma de adenitis cervical es posible tener diagnóstico etiológico cuando se utiliza la intradermoreacción utilizando PPD y administración de proteína MAC, se logra una sensibilidad diagnóstica del 90% y 83% respectivamente cuando se tiene resultados con induración mayor a 5mm pero teniendo rangos de 19.7 ± 1.4 mm. para PPD y de 10.3 ± 1.5 para proteína MAC, con una especificidad del 100% cuando se compara esta prueba en pacientes previamente conocidos con diagnóstico de tuberculosis confirmado por cultivo positivo para MAC y complejo tuberculosis, realizado en el Departamento de Medicina Respiratoria e Inmunología, de USA; en una población de 42 pacientes.

Brock et al. en Dinamarca estudiaron a 125 contactos estrechos de un caso índice (convivientes en casa y salón de clases) de tuberculosis, analizando la prueba de tuberculina en pacientes vacunados con BCG y no vacunados (85 sin vacuna y 40 con vacuna) encontrando que la especificidad es baja por lo que, se comparo intradermoreacción con la detección de proteínas antigénicas ESAT-10 y CFP-10 no contenidas en la vacuna (QuantIFERON-TB) por método de ELISA con un nivel de corte de 0.35ui/ml con excelentes resultados de correlación de hasta 94% lo que se interpreto como muy sensible para detección de TB latente considerandose desde 2004 como alternativa a la utilización de PPD.

Encabezados por el Dr. Ozuah et al. en una población infantil del sur del Bronx de un total de 413 niños se encontró al menos un factor de riesgo comentado en 14%, de estos se encontró 5.6% (23 niños) con prueba tuberculina positiva. En los pacientes sin factores de riesgo se encontró prueba positiva en 0.16% (4 pacientes), con una sensibilidad del 85.2%, especificidad del 86%; valor predictivo negativo del 99.8%, valor predictivo positivo del 5.4% , con OR de 35.2% (IC del 95% 12.1 - 102.4).

Diagnóstico bacteriológico

Obtención de muestras

a) *Contenido gástrico*: El niño pequeño habitualmente no expectora; por consiguiente, para obtener secreciones broncopulmonares se debe recurrir a la búsqueda de bacilos ácido-alcohol resistente (BAAR) en contenido gástrico. Se introducirá una sonda nasogástrica y se aspirará el contenido gástrico (habitualmente 5 ml). Si no se obtiene material, se instilarán 10 ml de agua destilada y se aspirará nuevamente. La muestra obtenida debe ser procesada antes de las 4 horas. Es conveniente enviar tres muestras en días sucesivos. Las obtenidas por lavado gástrico sólo son útiles para cultivo.

b) *Otras muestras*: Otras muestras pueden ser enviadas para cultivo. En el caso de la orina, se obtendrán dos muestras separadas por 7 días, debiendo remitirse el mayor volumen posible (incluso recolección de varias micciones). En la tuberculosis ganglionar periférica, si el ganglio drena espontáneamente, se aspirará el material con solución salina y técnica estéril; no deben usarse hisopos o torundas de algodón. Si se envían muestras de tejidos o biopsias, debe evitarse la desecación agregando agua destilada estéril. El LCR debe procesarse de inmediato. Sólo se obtendrán muestras de materia fecal en pacientes HIV+, obteniéndose de material fresco.

Biopsia

La presentación extrapulmonar más frecuente en la edad pediátrica es la linfadenopatía, en la cual la biopsia tiene un importante papel de orientación y confirmación diagnóstica. Así por ejemplo se reporta por Pradeep R. et al. que en los menores de 1 año con linfadenopatía, hasta 35% corresponden a TB presentándose predominantemente en la región cervical. Cuando se utiliza la técnica de aspirado con aguja fina o bien con exéresis del ganglio, para frotis y cultivo se tiene una sensibilidad de 94% y especificidad de 100% debiendo tomarse previamente hemograma, VSG, hemocultivo, PPD, RX tórax, para correlacionar. Thomas et al. reporta en el Hospital Universitario Ibadan de Nigeria

que de las linfadenopatías cervicales, la tuberculosis ganglionar se encontró en 25.7%, en el período de 1995 a 1997, utilizando la tinción de Giemsa y Papanicolau en las muestras de biopsias de pacientes pediátricos estudiados por ellos.

El reporte de Ruma Pahwa et al. en Nueva Delhi demuestra que cuando obtenemos muestra por aspirado de aguja fina de pacientes con historia de fiebre, pérdida de peso y linfadenopatía y se compara con cultivo, extracción de DNA y PCR de misma muestra, se logra con la técnica de fluorescencia una sensibilidad del 81.8% pero una especificidad del 28.2%. Cuando utilizamos el método de PCR comparado con el cultivo la sensibilidad encontrada de 89.5 y 86.1% respectivamente, pero con una especificidad del 80% para la PCR.

Examen directo

Baciloscopia

Es un método de detección rápida. En el laboratorio se realiza un extendido del material y, mediante la coloración de Ziehl-Nielsen, se puede evidenciar la presencia de BAAR en las muestras de cualquier líquido o tejido requiere 15 minutos para su lectura. Tiene una sensibilidad que ha reportado Gómez-Pastrana et al. en pediatría del 13% con una especificidad del 96.8% para menores de un año, ya que para obtener un resultado positivo requiere que la muestra presente, como mínimo, 5.000-10.000 bacilos/ ml, lo cual la hace aún menos sensible en pediatría. Otra técnica utilizada es la tinción de auramina-rodamina. El cultivo de jugo gástrico tiene sensibilidad estimada de 32.6%.

Cultivo

Es el método de elección para el diagnóstico e identificación del bacilo, ya que es la técnica de mayor sensibilidad en la detección de *M. tuberculosis* por requerir la presencia de sólo 10 bacilos/ml en la muestra para obtener un resultado positivo.

En las formas de tuberculosis extrapulmonar es quizás la única forma de diagnóstico bacteriológico disponible. También se utiliza el medio de cultivo de Lowestein-Jensen y los métodos radiométricos como MGIT.

Otros métodos diagnósticos

- *Técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (PCR y otras):* Estas técnicas permiten la detección rápida (en pocas horas) de muestras positivas para tuberculosis, aun con escaso número de bacilos por mililitro de muestra. No han sido estandarizadas para tuberculosis a nivel mundial y presentan inconvenientes por falta de sensibilidad, especificidad y reproducibilidad en muestras pediátricas, por su alto costo y por requerir laboratorios de alta complejidad con personal especializado. Organismos internacionales como OPS/OMS y UICITER no aconsejan su utilización en forma indiscriminada; su utilidad queda restringida a la definición rápida de la especie micobacteriana o de resistencia a la medicación en casos en que fuera necesaria esta determinación (por ejemplo: coinfección VIH-tuberculosis). Como único método no son suficientes para confirmar diagnóstico de tuberculosis.

- *Los otros nuevos métodos de diagnóstico, como sonda ADN, ELISA-PPD, ácidos micólicos y ácidos tuberculoesteáricos, pueden ser útiles en circunstancias especiales para ayudar al diagnóstico o confirmar la presencia de una determinada especie micobacteriana. Son de alto costo, requieren infraestructura especial y personal entrenado.*

- ° *Autopsia, El número de estudios comparativos clínicos y diagnóstico por autopsia es muy limitado, sin embargo Veress Béla ha reportado en dos períodos de tiempo de 1977-78 (período I) y 1987-88 (período II) un total de 3042 autopsias de las cuales hasta en 30% las causas de muerte fueron infecciosas y dentro de ellas los casos de tuberculosis, no tuvo correlación clínica en 36% durante período I y notándose incremento hasta 72% en período II de los estudios realizados en el Departamento de Patología, del Instituto de Karolinska (Hospital Universitario) en Suiza.*

TRATAMIENTO:

Actualmente el manejo de los pacientes con tuberculosis sigue presentando retos debido a la resistencia reportada globalmente, ya que el incumplimiento en los esquemas de manejo medico ha desarrollado una resistencia global del 2.4% a los tratamientos primarios por lo que los organismos de salud mundial han establecido plan de manejos supervisados lo que se espera disminuya las resistencias y por lo tanto están atentos a los desarrollos de nuevas drogas antituberculosas de segunda línea como alternativa a los esquema tradicionales para dar cumplimiento con el manejo de 4 drogas en fase intensiva y dos en fase de mantenimiento con hasta el momento resultados alentadores.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa en la que intervienen agentes etiológicos del genero *Mycobacterium*, la cual se caracteriza por múltiples manifestaciones clínicas dependientes del órgano y tejido afectado localizándose fundamentalmente en el pulmón.

Persiste como una enfermedad endémica en nuestro país constituyendo un grave problema de Salud Publica. El diagnóstico en menores de dos años continua siendo a pesar de la nueva tecnología de diagnostico un gran reto por la variedad de manifestaciones clínicas que van desde un espectro tan sutil como astenia y adinamia o bien perdida de peso, hasta fiebre de larga evolución y manifestaciones respiratorias o bien especificas del órgano afectado siendo el crecimiento ganglionar y las manifestaciones neurológicas las presentaciones clínicas más frecuentes en los menores de dos años.

En nuestro medio no contamos con métodos diagnósticos específicos de tuberculosis en menores de dos años, por lo que el objetivo de esta revisión es conocer la prueba diagnóstica de mayor utilidad en esta población de estudio así como dar a conocer a la comunidad medica los datos clínicos y de laboratorio útiles para el diagnostico a través del análisis comparativo con reportes en la literatura.

PREGUNTA

¿Cual es la prueba de mayor utilidad diagnóstica para tuberculosis en menores de dos años reportada en la literatura?

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Se seleccionaron los artículos en texto completo que se encontraran con la metodología de búsqueda propuesta y que hablaran de las características de la población estudiada y que incluyera menores de dos años, de los cuales se explicara el diseño de estudio utilizado así como la clasificación y forma de evaluación. Se selecciono los estudios de casos y controles, así como cohortes prospectivos y retrospectivos así como también se consideró el método diagnóstico de comparación

MEDIDAS DE IMPACTO MÁS IMPORTANTES

Se evaluó de los artículos incluidos la medidas de impacto que pudieran ser reproducidas como sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y confiabilidad así como intervalo de confianza.

CRITERIOS DE BUSQUEDA

Los criterios de búsqueda fueron todos los artículos que hablaran de población estudiada que cumpliera características de edad en estudio y que señalara la técnica del método diagnóstico utilizado así como comparado para que nos pudiera dar elementos de reproducción así como estimación de las medidas de impacto ya comentadas.

METODOLOGIA DE LA BUSQUEDA

Se realizo la búsqueda de la literatura en las bases de datos de PUBMED, LILAC's, IMBIOMED, OVID y abstracts de artículos aun sin publicar que bajo la palabra clave "Tuberculosis", encontrándose 156340 artículos limitando la

búsqueda con palabras clave "diagnostic", "birth-23 months, Humans" en cualquier fecha, encontrándose 92 artículos, logrando recuperar 53 artículos en texto completo donde se señala métodos diagnósticos realizando la integración de una base de datos con un formato estandarizado que especifica calidad (nivel de evidencia), método de diagnóstico utilizado, estándar de referencia, características de población, prevalencia, sensibilidad y especificidad, los estándares de reporte de precisión diagnóstica así como otros criterios publicados que se consideraron para evaluar los estudios. En las bases de datos de IMBIOMED y LILACS se busco uno a uno bajo la palabra clave de "tuberculosis" y se considero los artículos que hablaran de métodos de diagnóstico de tuberculosis en población pediátrica siendo auxiliado por el asesor metodológico.

ARTICULOS EXCLUIDOS

Se excluyeron de éste estudio los artículos que no se consiguieron en texto completo, así como los que solo correspondían a casos clínicos comunicados o que solo fueran editoriales. También los que no especificaran la edad de los pacientes estudiados y que no incluyeran pacientes con edad menor de 2 años. Los artículos que no hablaran del método diagnóstico o que solo hablaran del diagnóstico de tuberculosis como un hallazgo y solo se comentaran como diagnóstico diferencial en los textos leídos. También se excluyo los artículos que no se pudieran leer completos por que la impresión electrónica no permitiera en forma detallada entender el estudio realizado.

ARTICULOS INCLUIDOS

Se incluyeron para efectos de éste estudio los artículos conseguidos en su totalidad de texto completo, que fueran prospectivos y retrospectivos de casos y controles, transversales o descriptivos con las características de la población estudiada que incluyera pacientes en edad menor de dos años, en los que se explicara el método diagnóstico utilizado así como la técnica del estudio realizado y la comparación realizada con otra. También los que señalaban los criterios de clasificación utilizados.

MEDIDAS DE IMPACTO PRIMARIO

Las medidas de impacto descritas en los artículos seleccionados se describen como valor predictivo positivo y valor predictivo negativo que nos permitieran hacer una evaluación concreta del método diagnóstico disponible y utilizado en los reportes de la literatura y que resultaran concretos para ser utilizados universalmente.

SELECCIÓN DE ARTICULOS

La selección de artículos se realizó por el tesista y el asesor de tesis una vez que se obtuvo la búsqueda en las bases de datos de PUBMED en la que se obtuvo el listado de búsqueda, se recopiló de las revistas que publicaron los artículos en el Centro de Investigación y Documentación del Instituto Nacional de Pediatría, se escribió e-mail. a los autores de los artículos que no se pudo obtener. En las bases de datos de LILAC,s e IMBIOMED se revisó uno a uno los artículos publicados bajo la palabra clave "tuberculosis" leyendo los títulos y resúmenes de los mismos y, se buscó los que incluyeran población en estudio diagnóstico con edad menor de 2 años. Al ser obtenidos se discutió si el estudio tenía relevancia y no estaba ya incluida en la base de datos PUBMED

RESULTADOS DE LA BUSQUEDA

- En ésta revisión se obtuvo 41 artículos útiles que cumplieran con los criterios de selección y de inclusión.
- 97% de los artículos contenía la edad de la población estudiada
- 70% de los estudios son prospectivos
- 24% fueron estudios retrospectivos
- 5% solo descriptivos
- 78% de los artículos estableció diagnóstico por métodos microbiológicos.

- 48% se apoyo en metodos de gabinete para diagnóstico
- 8% utilizó solo criterios clínicos en le diagnóstico
- 14% aplico criterios diagnósticos por histopatología
- 100% describe el tamaño de la muestra
- 70% señalo la sensibilidad del método diagnóstico
- 70% describe la especificidad de la prueba diagnóstica utilizada
- 15% habla del valor predictivo positivo de la prueba utilizada
- 15% considero el valor predictivo negativo de la prueba utilizada
- 58% de los artículos señala el análisis estadístico realizado
- 100% señalo la situación demografica de la población estudiada
- 100% habla de los criterios diagnósticos de clasificación

RELATORIA Y DISCUSION

El diagnóstico de tuberculosis como otras patologías tiene sustento clínico demostrado, sin embargo al ser una entidad con un espectro clínico tan amplio se ha estudiado el valor diagnóstico de los hallazgos clínicos en diferentes series. Al hablar específicamente en la población menor de dos años Kauchali S. et al. en *Tropical medical and Intemacional Health*. 2004 (1) señalan que la educación a las madres en lenguaje claro y preciso hace que los diagnósticos de infecciones de vías respiratorias inferiores entre las que se incluye la tuberculosis, se puedan detectar a tiempo toda vez que la factibilidad de que acudan a servicio médicos favorece la detección oportuna por el medico. Ozuah et al. *JAMA* 2001 (2) con un cuestionario detecto factores de riesgo y cuando encontró al menos uno, realizo PPD saliendo positivo en 23 (5.6%) de 413. De los que no presentaban ningún factor de riesgo solo 4 (0.16%) fueron positivos para PPD. Hill. Philip C et al. en *CID* 2004 (3) en su estudio retrospectivo encontró que la principal presentación clínica a esta edad pediátrica es la forma diseminada, que el inicio de tratamiento en pacientes hospitalizados fue en promedio a los 6 días, notando incremento de secuelas directamente proporcional a la tardanza en el inicio de tratamiento. Saitoh A et al. *Pediatric Infect Dis J*. 2005 (4) reporta que otra de las formas de presentación mas frecuente a esta edad es la MTB con una mortalidad muy elevada, estudiando los criterios predictivos de secuelas neurológicas de Lincoln

et al. comparando con la escala de TBAN para secuelas neurológicas en los días 0 y 3 de diagnóstico y tratamiento basado en electroencefalograma siendo estadísticamente superior ésta última. Kumar et al. Arch Dis Child. 1999 (5) estudio a pacientes con diagnóstico de meningoencefalitis evaluando una escala predictiva con cinco hallazgos clínicos de la exploración física y resultados de estudio de citológico que orientaran al diagnóstico (estado prodrómico \leq a 7 días, atrofia de nervio óptico, déficit neurológico focal, movimientos anormales, LCR con menos de 50% de polimorfonucleares) en una comunidad de la India, realizada de agosto 1994 a febrero 1997 en 232 niños de los cuales 110 con MTB, 94 con meningitis bacteriana y 28 indeterminadas, reportando alta sensibilidad cuando se considera esta escala, señalando que con tres criterios la especificidad alcanza valores de hasta 98.3%. Narayan S. et al. Indian J Pediatr 2003 (6) estudió niños de 2m a 12 años en el Instituto JIPMER de la India aplicando el Score de Keith-Edwards a pacientes con fiebre de mas de 7 días de evolución, con ascitis o tumoración abdominal, convulsiones, crisis convulsivas, desnutrición, hipoactividad y linfadenopatía, a 101 pacientes de los cuales 65 tenían evidencia de tuberculosis confirmada, comparándose con estudios bacteriológico, histológico, neuroimagen y radiografía de tórax; resultando la escala con una sensibilidad de 91 % y una especificidad de 88% lo cual revela que solo es un apoyo diagnóstico y requiere de más estudio. Berggren P. I. en Pediatr Infect Dis J. 2002 (7) en estudio de cohorte prospectivo de niños de 0 a 14 años de Etiopia con sospecha de TB con un total de 517 de los cuales 58 se encontró seropositivos para HIV se les realizó diagnóstico clínico, microbiológico y radiológico de acuerdo a los criterios diagnósticos de la OMS comparando los subgrupos y registrando que la presentación pulmonar fue la mas frecuente, de las formas extrapulmonares predomina la linfadenopatía, asociándose desnutrición en seronegativos en 48% contra 60% en seropositivos, cuando se compara la prueba de tuberculina se noto positiva hasta en 80% en seropositivos contra 20% en seronegativos. Radiologicamente las alteraciones en tórax se encontraron hasta 97% en HIV positivos y 82% en negativos con un promedio de respuesta al tratamiento menor en seropositivos contra seronegativos 58% y 89% en seronegativos.

Simones S Jean MD et al. *Pediatr Infect Dis J* 1997 (8) reportó un estudio longitudinal prospectivo de 1984 a 1992 en pacientes de 1 mes a 93 meses de vida comparando 111 pacientes HIV positivos contra 111 HIV negativos, provenientes de cualquier clase económica, con sintomatología clínica, en una población de Haití buscando la asociación de TB y HIV, de acuerdo a los criterios clínicos de la OMS y estatificando el estado inmunológico de acuerdo a los criterios establecidos por la CDC para pacientes HIV positivos encontrando una prevalencia de 8% por lo que concluye se deba considerar la profilaxia con isoniaciada a pacientes con HIV en etapa pediátrica. Graham S. M. et al. *Lancet* 1997 (9) en su estudio prospectivo descriptivo en niños de 4 meses a 12 años que presentaban hallazgo clínico de dedos hipocráticos (finger clubbing) en niños de Malawi encontrando 52 niños y cuando se diagnóstica tuberculosis por criterios de la OMS, este hallazgo se asocio en 57% con TB pulmonar, sin embargo debe descartarse neumopatía crónica como principal etiología. Marais B. J. et al. *Arch Dis Child*. 2005 (10) publicaron estudio realizado en niños de 0-13 años con tos de dos semanas de evolución que no respondían a tratamiento convencional de antibioticoterapia en los suburbios de Sudáfrica, aplicando un cuestionario a 151 pacientes sobre tos, fatiga y fiebre, encontrándose con una sensibilidad de 93.8, 81.3% y 25% respectivamente y una especificidad de 98.5% en tos y de 99.3 en fatiga sin embargo a pesar de estos resultados solo se confirmó tuberculosis en 16 niños lo cual es una muestra pequeña y no permite una buena evaluación y por tanto la especificidad para TB es baja cuando utilizamos estos criterios clínicos.

Con respecto a la prueba de tuberculina Von Reyn et al. *Clinical Infectious Disease* 1994 (11) en su estudio retrospectivo transversal en pacientes de 1 año a 84 años con diagnóstico de tuberculosis confirmado por cultivo y tipificada la micobacteria como del complejo MAC y Tuberculosis ya conocidos, se les aplicó PPD con proteínas de *M. avium* y *M. bovis* en el departamento de medicina respiratoria e inmunología a 22 pacientes encontrando una especificidad para cada prueba en 100% comparada con controles que se les aplicó prueba cutánea de candida y paperas.

En cuanto a los estudios de gabinete Kumar R et al. Indian pediatric enero 1996 (12) reporto de una serie de casos de un hospital escuela en la India los hallazgos tomograficos en 154 pacientes de los cuales 94 se confirmo MTB reportando que los hallazgos de engrosamiento basal, tuberculoma, ventriculomegalia, infarto y colección subdural tuvo sensibilidad de 82.7%, 23.6%, 80.6%,19.3% y 13.4% respectivamente y una especificidad de 100%, 100%, 55.7%, 92.3% y 98.9% respectivamente para cada hallazgo descrito con valor predictivo positivo de 100% en engrosamiento basal y tuberculosa pero con bajo valor predictivo negativo. Swingler G H et al. Arch Dis Child 2005 (13) en su estudio prospectivo transversal analizó los resultados de 100 pacientes con sospecha de tuberculosis con estudio radiográfico de tórax valorado por médicos de primer contacto y pediatras, encontrando que la sensibilidad diagnóstica de los primeros fue mayor comparado con los segundos, siendo global de 47% en comparación con la confirmación diagnóstica con estudio tomografico. Britton K E et al. J Clin Pathol 2002 (14) en su estudio multicentrico prospectivo de 879 pacientes con fiebre de origen desconocido con sospecha de proceso infeccioso se les realizo estudio de gammagrama óseo marcado con Tc99-Ciprofloxacino tomando imágenes a 1 hr., 4 hrs y 24 hrs. encontrándose tuberculosis de acuerdo a los criterios de la OMS en 131 pacientes confirmados por cultivo en 52, mostrando que esta prueba denominada Infeccon tiene una sensibilidad global de 81.7% para TB pero una especificidad de 72% concluyendo que es solo un apoyo en el diagnóstico de tuberculosis.

Los estudios de confirmación histopatológica que pudiéramos considerar como el Gold Estándar de las pruebas diagnósticas en tuberculosis depende de la muestra tomada así como de las técnicas utilizadas para su interpretación, así por ejemplo Nassem A. Ansari et al. Pediatr Infect Dis J, 2003 (15) en su análisis de serie de 47 autopsias en niños de 1mes a 13 años una prevalencia de 11% de tuberculosis en niños HIV positivos y 8% en HIV negativos por metodos radiológicos y hallazgos patológicos. M.Pradeep Reddy et al. Indian Journal of Pediatrics 2002 (16) estudio 100 niños con linfadenopatía, practicándoles biopsia por aspiración tomada bajo sedación con diacepam a los 30 minutos y 60 minutos post-sedación realizando diagnóstico por hallazgos histopatológicos confirmado por cultivo obteniéndose una sensibilidad de 94% y especificidad de 100%. Thomas et al.

Diagn Cytopathol. 1999 (17) en su estudio retrospectivo de pacientes con linfadenopatía cervical en Hospital Universitario de Nigeria, que se les realizó biopsia aspiración y fueron analizadas por tinción de GIEMSA y Papanicolau registro una sensibilidad de 79.5% y especificidad de 100% demostrando que es una prueba útil y de bajo costo que ofrece diagnóstico confiable y diferencial.

Con el tiempo los avances en pruebas microbiológicas y las novedosas técnicas de biología molecular han venido a revolucionar el diagnóstico rápido en los padecimientos de origen infeccioso sin embargo, en tuberculosis aun es discutible sus resultados, así tenemos que R. Pahwa et al. Journal of Medical Microbiology 2005 (18) estudio prospectivamente 100 biopsias de pacientes en la India que presentaban fiebre, anorexia, pérdida de peso y anorexia realizándoles biopsia por punción y comparando resultados de extracción de DNA por PCR con frotis bajo técnica de tinción Auramina-Rodamina y cultivo tradicional, observando una sensibilidad de 89.5% y especificidad de 86.1% con una exactitud de la prueba de 80%. Hill. Philip C et al. CID. 2004 (19) en una comunidad de Gambia busco contactos de pacientes conocidos con diagnóstico de tuberculosis con dos muestras de esputo positivas y los clasifíco en bajo y de alto riesgo según el tiempo de exposición, registrando 143 casos índice y 135 familias con 856 participantes comparando la prueba serológica ELISPOT contra la prueba de PPD menor de 10 mm. encontrándose con mayor sensibilidad y especificidad. Muñoz C et al. Anales Españoles de Pediatría 1997 (20) publica en su estudio retrospectivo realizado en un Hospital de universitario Barcelona, de 64 muestras enviadas para búsqueda de micobacterias 41 fueron muestras de jugo gástrico para cultivo encontrando una sensibilidad de 33.3% y especificidad de 100%, pero cuando se comparo esta técnica con la reacción en cadena de polimerasa se observo sensibilidad ligeramente superior al cultivo cuando se utiliza técnica adecuada y se utiliza el test con Amplicor PCR M Tb (r) sin embargo no es útil para diferenciar entre infección y enfermedad, pero aun con sus limitaciones en diagnóstico es una herramienta mas, con una entrega de resultados rápida hasta de 9 horas. Smith K C et al. Pediatrics Febrero 1996 (21) en su estudio prospectivo realizado en 4 centros hospitalarios de Texas, 2 públicos y 2 privados, practico un tamizaje abierto a 65 pacientes que contaban en su estudio con muestreo biológico para poder realizar búsqueda e identificación de secuencia de

inserción IS 6110 para M tuberculosis reportando sensibilidad de 40% y especificidad de 80%, concluyendo que son comparables los resultados entre cultivo y este método de diagnóstico utilizado pero por si solas no son suficiente para establecer diagnóstico. Delacourt C. et al. *The Journal of pediatrics*. May 1995 (22) en su estudio llevado a cabo en el Instituto Pasteur, Francia en 68 niños con sospecha de TB se obtuvo 199 muestras de jugo gástrico realizándoles cultivo y PCR, clasificando en pacientes asintomáticos y con enfermedad activa reportando sensibilidad de 38.9% y 83% respectivamente cuando se utilizó la partícula Chelex (Francia) en lugar de guanidina isotiocinato para la extracción de DNA. Montenegro S H et al. *CID*. 2003 (23) en Perú utilizó PCR en muestras seriadas observando un incremento en sensibilidad pero no se justifica su uso rutinario por costo y sensibilidad, comparando con estudios de BAAR, cultivo y escala de Stegen Toledo. Johansen I. S. et al. *Journal of Clinical Microbiology* Julio 2004 (24) en Dinamarca analizó 65 LCR de 58 pacientes con sospecha de MTB compara la PCR modificada de estándar Probe Tee y cultivo reportando sensibilidad de 84.7% y especificidad de 100% siendo una prueba rápida con resultados en 3-4 hrs. Bonnington A. et al. *Journal of Clinical Microbiology*. 1998 (25) estudio en Sudáfrica un muestreo de 83 especímenes de LCR en pacientes con sospecha de meningitis, practicándoles PCR Amplicor, BAAR, cultivo y las características del citoquímico siendo mayor la sensibilidad con PCR Amplicor obteniendo una sensibilidad de 60% y especificidad de 100%. P.H. Hwang, J. S. Kim. *Journal of Korean Medical Science*. 1993 (26) mostró con sus estudios en la Escuela de Medicina de Korea en el laboratorio de referencia, que midiendo los niveles séricos de IgG y subclases para PPD específica bajo técnica de ELISA en 256 pacientes de los cuales 212 eran portadores de TB y 44 sujetos sanos, demostrando una sensibilidad de 81% y especificidad de 100%, con VPP de 100% y VPN 52% no viéndose afectado los resultados en pacientes vacunados con BCG o prueba de Mantoux pero observando disminución en sensibilidad en pacientes tratados posterior a 6 meses. Delacourt C. MD. Et al. *Chest* August 1993 (27) demostró en su estudio realizado en el Departamento de Pediatría del Hospital Necker-Enfants Malades de Paris Francia, que los resultados de tamizaje en detección en suero de Antígeno 60 por método de ELISA en 245 pacientes de los cuales 31 presentaban enfermedad y 16 solo infección, comparándolos con 198 controles sanos, que los niveles de corte varían de acuerdo edad, etnia, PPD

y vacuna BCG. Julian E. et al. *Journal of Clinical Microbiology*. 2002 (28) en España señala que al estudiar por método de ELISA determinaciones de IgA e IgG son estos los mejores marcadores para TB en especial para cualquiera de los Antígenos utilizados como diaciltrialosa, triaciltrialosa, factor cordón y sulfolípido 1, y cuando se utiliza las dos determinaciones se incrementa la sensibilidad y especificidad de la prueba hasta 81% y 93.7% respectivamente. Araujo Z. et al. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro*. Agosto 2004 (29) reporta en población de Venezuela en 80 pacientes indios nativos Warao a los que les realizó prueba de ELISA en suero y saliva, sanos y con probable tuberculosis comparando los resultados contra clasificación los criterios diagnósticos de la OMS, teniendo sensibilidad de 26.5% a 38.2% y una especificidad de 77.6 a 97% cuando se utilizo el kit comercial Omega (Ac contra Ag IgG anti PPD, IgE y anti 38kDa s IgA) por lo que en poblaciones que no se pueda contar con equipo de Rayos X se puede apoyar el clínico en esta herramienta sumado a la clínica y estudio epidemiológico. Gupta V. et al. *Indian Pediatrics*. 1994 (30) en su estudio de 150 muestras de LCR de pacientes que cumplieran diagnóstico de tuberculosis por clínica, RX, PPD, y características de LCR, provenientes de pacientes con meningitis bacteriana, MTB y dudoso para MTB considerando el Test de Levinson modificado y utilizando al técnica de exposición de LCR con cloruro de mercurio y acido sulfacililico mostrando una sensibilidad de esta prueba hasta 93.7%, concluyendo que la relación de precipitado 3:1 se interpreta como positiva resulta mejor cuando se incuba y además previamente se da baño maria. O. P. Mishra et al. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2003 (31) encontró estudiando 95 paciente con meningitis con muestras de LCR midiendo los niveles de lisosima considerando nivel de corte de >26U/L como positivo para TB con una sensibilidad de 93.7 considerandolo como el mejor test individual para diagnóstico de MTB. Kumar P.H. et al. *Indian J. Pediatr* 1996 (32) comparo niveles de corte de PCR en LCR encontrando una sensibilidad de 100% y especificidad de 97% cuando tenemos MTB pero cuando se busca en suero la sensibilidad en suero solo es positiva en 53% por lo que debe determinarse en LCR preferentemente. Mishra O. P. et al. *Indian Pediatrics* 1995 (33) estudio las muestras de LCR de 27 pacientes con MTB y 8 con meningitis bacteriana parcialmente tratada, midiendo niveles de ADA y PCR cualitativa en LCR, encontrando que niveles ≥ 5 UI/L ayudan a dilucidar entre MTB y bacteriana, siendo una herramienta rápida con una sensibilidad de

62.5% y 75% para ADA y PCR respectivamente así como especificidad de 75 y 100%. Mishra O.P. et al. *Journal of Tropical Pediatrics* 1996 (34) estudio niveles de corte de ADA en LCR estandarizada por Giusti estableciendo niveles de corte de 5UI/L para diferenciar MTB de otras etiologías como viral o bacteriana, en una población de 66 niños con una sensibilidad de la prueba del 89% y especificidad de 92% comparada como prueba única contra PPD, cultivo y citoquímico. Burgess. Burgess. L. B et al. *Thorax*. 1995 (35) publico el estudio realizado con determinaciones de ADA en fluidos pleurales analizados de 462 pacientes de los cuales 154 eran portadores de TB confirmados por criterios de la OMS considerando niveles de corte de 50UI/L resultando una sensibilidad de 90% y especificidad de 89%, VPP de 81%, VPN de 94% considerando útil esta prueba para el diagnóstico de TB con derrame pleural. Este mismo autor publica en *Chest*. febrero 1996 (36) lo observado en un hospital de Sudáfrica analizando las muestras de exudado pleural bajo la búsqueda de ADA y ADA + criterios de Light de 472 pacientes de los cuales 143 eran portadores de TB con niveles de corte de 50UI/L observando una sensibilidad de 91%, especificidad de 81%, VPP 84%, VPN 89% cuando se combina criterios de relación linfos/neutrofilos mayor a 0.75 + ADA con los niveles ya señalados. Vekemans J et al. *Infection and Immunity*. 2004 (37) explica los resultados de estudios realizados a neonatos vacunados con BCG danesa y no vacunados teniendo controles de adultos, a los que midió niveles de interferón gamma específico para subunidades en 29 pacientes. Lo que midió fue la respuesta celular con niveles de interferón gamma contra antígenos específicos contenidos en la vacuna que son Mth8.4, Mth 32-C, Mth 39a, Mth 9.9A, Mth 32-N pero no Mth 11(CFP 10) ni Mth 16 (alfa cristalín) los cuales serían candidatos a ser considerados en la vacuna o inmunodiagnóstico. Garcia-De-Lomas J, Navarro D. *Pediatr Infect Dis J*. 1997 (38) concluye que a pesar de los métodos diagnósticos ya publicados la posibilidad de aislamiento en cultivos no supera al 30% y la biología molecular que tiene alta especificidad tiene baja sensibilidad dependiendo de la muestra obtenida.

CONCLUSIONES

1. La prueba de mayor utilidad varía de acuerdo a la presentación clínica de la enfermedad.
2. Ninguna prueba diagnóstica por si sola es suficiente para establecer diagnóstico.
3. En enfermedad diseminada la prueba de mayor utilidad diagnóstica es la PCR en LCR.
4. En linfadenopatía localizada el estudio de biopsia aspiración y cultivo es la prueba con mayor sensibilidad y especificidad
5. La prueba de PPD y búsqueda de BAAR en jugo gástrico es una prueba con baja sensibilidad pero con buena especificidad.
6. Las escalas clínicas y criterios clínicos son lo fundamental para sospechar e investigar la enfermedad
7. El estándar de oro sigue siendo el aislamiento en cultivos aunque la sensibilidad es limitada.
8. Los estudios radiográficos tienen baja sensibilidad y especificidad.
9. Sigue siendo un reto diagnóstico.

BIBLIOGRAFIA

1111
CENTRO DE INFORMACIÓN
Y DOCUMENTACIÓN

- 1: Kauchali S, Rollins N, Bland R, Van den Broeck J; Child Health Group. Maternal perceptions of acute respiratory infections in children under 5 in rural South Africa. *Trop Med Int Health*. 2004 May;9(5):644-50.
2. Ozuah PO, Ozuah TP, Stein RE, Burton W, Mulvihill M. Evaluation of a risk assessment questionnaire used to target tuberculin skin testing in children. *JAMA*. 2001 Jan 24-31;285(4):451-3.
3. Hill Philip C. et al . Large-Scale Evaluation of Enzyme-Linked Immunospot Assay and skin Test for Diagnosis of Mycobacterium tuberculosis Infection again a gradient of Exposure in the Gambia. *CID* 2004, 38. 966:73.
4. Saitoh A, Pong A, Waecker NJ Jr, Leake JA, Nespeca MP, Bradley JS. Prediction of neurologic sequelae in childhood tuberculous meningitis: a review of 20 cases and proposal of a novel scoring system. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 Mar;24(3):207-12. Review.
5. Kumar R, Singh SN, Kohli N. A diagnostic rule for tuberculous meningitis. *Arch Dis Child*. 1999 Sep;81(3):221-4.
6. Narayan S, Mahadevan S, Serane VT. Keith Edwards score for diagnosis of tuberculosis. *Indian J Pediatr*. 2003 Jun;70(6):467-9.
7. Berggren P I *Pediatr Infect Dis* 1997
8. Simones S Jean MD et al *Pediatr Infect Dis J* 1997
9. Graham SM, Daley HM, Ngwira B. Finger clubbing and HIV infection in Malawian children. *Lancet*. 1997 Jan 4;349(9044):31.
- 10 .Marais BJ, Gie RP, Obihara CC, Hesselning AC, Schaaf HS, Beyers N. Well defined symptoms are of value in the diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child*. 2005 Nov;90(11):1162-5.

11. Von Reyn CF, Green PA, McCormick D, Huitt GA, Marsh BJ, Magnusson M, Barber TW. Dual skin testing with *Mycobacterium avium* sensitin and purified protein derivative: an open study of patients with *M. avium* complex infection or tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 1994 Jul;19(1):15-20.
12. Kumar R, Kohli N, Thavnani H, Kumar A, Sharma B. Value of CT scan in the diagnosis of meningitis. *Indian Pediatr*. 1996 Jun;33(6):465-8.
13. Swingler GH, du Toit G, Andronikou S, van der Merwe L, Zar HJ. Diagnostic accuracy of chest radiography in detecting mediastinal lymphadenopathy in suspected pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child*. 2005 Nov;90(11):1153-6.
14. Britton KE, Wareham DW, Das SS, Solanki KK, Amaral H, Bhatnagar A, Katamihardja AH, Malamitsi J, Moustafa HM, Soroa VE, Sundram FX, Padhy AK. Imaging bacterial infection with (99m)Tc-ciprofloxacin (Infecton). *J Clin Pathol*. 2002 Nov;55(11):817-23.
15. Ansari NA, Kombe AH, Kenyon TA, Mazhani L, Binkin N, Tappero JW, Gebrekristos T, Nyirenda S, Lucas SB. Pathology and causes of death in a series of human immunodeficiency virus-positive and -negative pediatric referral hospital admissions in Botswana. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Jan;22(1):43-7.
16. Reddy MP, Moorchung N, Chaudhary A. Clinico-pathological profile of pediatric lymphadenopathy. *Indian J Pediatr*. 2002 Dec;69(12):1047-51.
17. Thomas JO, Adeyi D, Amanguno H. Fine-needle aspiration in the management of peripheral lymphadenopathy in a developing country. *Diagn Cytopathol*. 1999 Sep;21(3):159-62.
18. Pahwa R, Hedau S, Jain S, Jain N, Arora VM, Kumar N, Das BC. Assessment of possible tuberculous lymphadenopathy by PCR compared to non-molecular methods. *J Med Microbiol*. 2005 Sep;54(Pt 9):873-8.

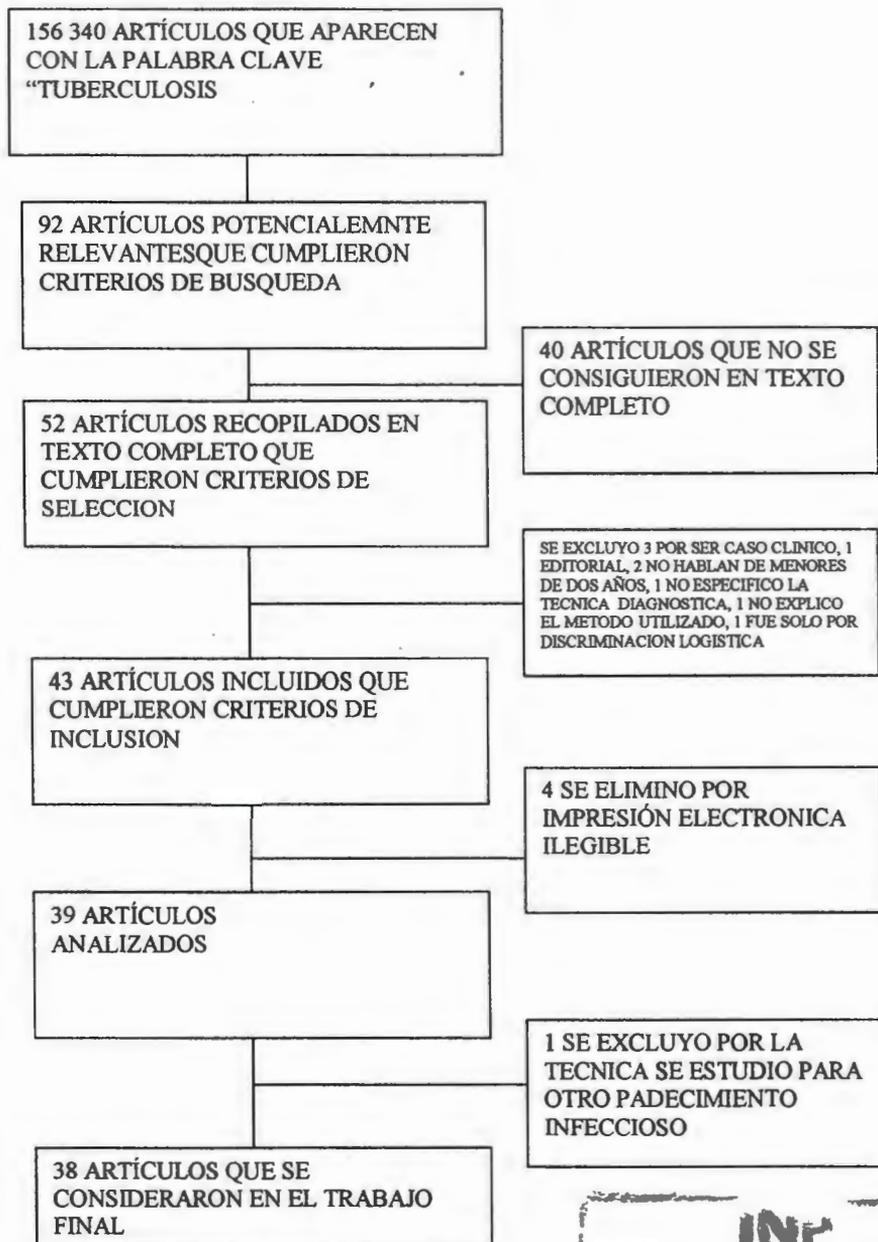
19. Hill Philip C et al. CID 2004
20. Munoz C, Gene A, Perez I, Mira A, Roca J, Latorre C. [Diagnosis of tuberculosis in children. Evaluation of the PCR technique] *An Esp Pediatr.* 1997 Oct;47(4):353-6.
21. Smith KC, Starke JR, Eisenach K, Ong LT, Denby M. Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in clinical specimens from children using a polymerase chain reaction. *Pediatrics.* 1996 Feb;97(2):155-60.
22. Delacourt C, Poveda JD, Chureau C, Beydon N, Mahut B, de Blic J, Scheinmann P, Garrigue G. Use of polymerase chain reaction for improved diagnosis of tuberculosis in children. *J Pediatr.* 1995 May;126(5 Pt 1):703-9.
23. Montenegro SH, Gilman RH, Sheen P, Cama R, Caviedes L, Hopper T, Chambers R, Oberhelman RA. Improved detection of *Mycobacterium tuberculosis* in Peruvian children by use of a heminested IS6110 polymerase chain reaction assay. *Clin Infect Dis.* 2003 Jan 1;36(1):16-23.
24. Johansen IS, Lundgren B, Tabak F, Petrini B, Hosoglu S, Saltoglu N, Thomsen VO. Improved sensitivity of nucleic acid amplification for rapid diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol.* 2004 Jul;42(7):3036-40.
25. Bonington A, Strang JI, Klapper PE, Hood SV, Rubombora W, Penny M, Willers R, Wilkins EG. Use of Roche AMPLICOR *Mycobacterium tuberculosis* PCR in early diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol.* 1998 May;36(5):1251-4.
26. Hwang PH, Kim JS. PPD-specific IgG and IgG subclasses in the sera of pulmonary tuberculosis patients. *J Korean Med Sci.* 1993 Feb;8(1):1-9.
27. Delacourt C, Gobin J, Gaillard JL, de Blic J, Veron M, Scheinmann P. Value of ELISA using antigen 60 for the diagnosis of tuberculosis in children. *Chest.* 1993 Aug;104(2):393-8.

28. Julian E, Matas L, Perez A, Alcaide J, Laneelle MA, Luquin M. Serodiagnosis of tuberculosis: comparison of immunoglobulin A (IgA) response to sulfolipid I with IgG and IgM responses to 2,3-diacyltrehalose, 2,3,6-triacyltrehalose, and cord factor antigens. *J Clin Microbiol.* 2002 Oct;40(10):3782-8.
29. Araujo Z, Waard JH, Fernandez de Larrea C, Lopez D, Fandino C, Maldonado A, Hernandez E, Ocana Y, Ortega R, Singh M, Ottenhoff TH, Arend SM, Convit J. Study of the antibody response against *Mycobacterium tuberculosis* antigens in Warao Amerindian children in Venezuela. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2004 Aug;99(5):517-24.
30. Gupta V, Agarwal VK, Mathur S, Tripathi VN, Agarwal A, Bhalla M, Khadwal A. Modified Levinson's test in rapid diagnosis of tuberculous meningitis. *Indian Pediatr.* 1994 Mar;31(3):301-4.
31. Mishra OP, Batra P, Ali Z, Anupurba S, Das BK. Cerebrospinal fluid lysozyme level for the diagnosis of tuberculous meningitis in children. *J Trop Pediatr.* 2003 Feb;49(1):13-6.
32. Kumar P H et al. *Indian J Pediatr* 1996.
33. Mishra OP, Loiwal V, Ali Z, Nath G, Chandra L, Das BK. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity and C-reactive protein in tuberculous and partially treated bacterial meningitis. *Indian Pediatr.* 1995 Aug;32(8):886-9.
34. Mishra OP, Loiwal V, Ali Z, Nath G, Chandra L. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase activity for the diagnosis of tuberculous meningitis in children. *J Trop Pediatr.* 1996 Jun;42(3):129-32.
35. Burgess Lesley J. et al. Use of adenosine deaminase as a diagnostic tool for tuberculosis pleuresy. *Thorax* 1995, 50: 672-674..
36. Burgess LJ, Maritz FJ, Le Roux I, Taljaard JJ. Combined use of pleural adenosine deaminase with lymphocyte/neutrophil ratio. Increased specificity for the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Chest.* 1996 Feb;109(2):414-9.

37. Vekemans J, Ota MO, Sillah J, Fielding K, Alderson MR, Skeiky YA, Dalemans W, McAdam KP, Lienhardt C, Marchant A. Immune responses to mycobacterial antigens in the Gambian population: implications for vaccines and immunodiagnostic test design. *Infect Immun.* 2004 Jan;72(1):381-8.
38. Garcia-de-Lomas J, Navarro D. New directions in diagnostics. *Pediatr Infect Dis J.* 1997 Mar;16(3 Suppl):S43-8.

INE
CENTRO DE INFORMACION
DOCUMENTACION

GRAFICA DE RESULTADOS DE BUSQUEDA



INP
CENTRO DE INFORMACION
Y DOCUMENTACION