

HOSPITAL PEDIÁTRICO UNIVERSITARIO CENTRO HABANA

FACULTAD “GENERAL CALIXTO GARCÍA ÍÑIGUEZ”

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA

**LA TUBERCULOSIS
EN MENORES DE 15 AÑOS
CUBA, 1995-2005**

TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS

DRA. GLADYS ABREU SUÁREZ

ASESOR: DrC. EDILBERTO GONZÁLEZ OCHOA

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL “PEDRO KOURÍ”

CIUDAD DE LA HABANA, 2010

AGRADECIMIENTOS

Esta investigación ha sido posible gracias a la Revolución en primer lugar, que me dió la posibilidad de ser médico, de trabajar con niños y dedicarme a un tema apasionante como es la tuberculosis.

Agradezco a mis padres la formación que me dieron, a mis hijos que me apoyan y estimulan siempre, a todos mis profesores que me educaron a lo largo de la carrera y especialmente en mi formación como pediatra.

Gracias a toda mi familia, mi esposo, mis amigos, a todos los colegas que han colaborado en todo el país con los datos, a los profesores que a lo largo de muchos años me han asesorado y ayudado, a todos, mi agradecimiento infinito.

DEDICATORIA

Para los niños, y en especial para mis nietos, porque para ellos trabajamos.

SINTEISIS

Al reemerger la Tuberculosis (TB) en Cuba en 1994, se actualiza el Programa Nacional de Control de la TB (PNCT) y se implementa la estrategia Centro Nacional de Referencia/ Comisiones Provinciales de TB Infantil (CRTB/CPTB). Con el objetivo de describir el comportamiento de la TB a partir de su implementación, se realizó una investigación en servicios y sistemas, en 130 menores de 15 años diagnosticados con TB, comparando las etapas I (1995-99) y II (2000-05). La tasa de TB infantil disminuyó en un 50% durante el estudio. Predominó en niños de 1 a 4 años, y en su localización pulmonar (62,4%). Las formas clínicas se relacionaron significativamente a la ausencia de síntomas clínicos, presencia de fiebre, tos y alteraciones en el examen físico, con pobre confirmación bacteriológica (30,9%). El 5,4% presentó formas graves, y se conoció la fuente de infección en el 72,3%. No se reportó resistencia a drogas ni coinfección con el virus de la Inmunodeficiencia Humana. El diagnóstico se retardó en el 36,9%, se realizó en el control de foco en el 23,1% y post mortem en 3 casos graves, con 4 fallecidos (3%), todos en la I Etapa. Todos los niños recibieron tratamiento supervisado y no hubo casos crónicos, abandonos ni fallos de tratamiento. Se concluye que los indicadores de proceso del PNCT no muestran un resultado favorable durante el periodo de estudio, sin embargo, hay una mejoría sustancial en los indicadores de impacto en la II Etapa, con cifras similares al periodo previo a la reemergencia y a las que muestran países desarrollados, lo cual puede ser expresión de las acciones desarrolladas en el marco del sistema de Salud cubano, a través de la implementación de la estrategia CRTB/CPTB. Se recomienda fortalecer este trabajo, con vistas a eliminar la TB como problema de salud en Cuba para el año 2015.

TABLA DE CONTENIDOS

| | | |
|--------------|--|----|
| CAPITULO I | INTRODUCCIÓN | 2 |
| I.1 | Antecedentes | 2 |
| I.2 | Hipótesis de trabajo | 4 |
| I.3 | Objetivos | 5 |
| I.4 | Novedad científica | 5 |
| I.5 | Valor teórico | 6 |
| I.6 | Valor práctico y social | 6 |
| CAPITULO II | REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA | 9 |
| II.1 | Tuberculosis. Concepto y clasificación | 9 |
| II.2. | Historia de la lucha contra la tuberculosis | 9 |
| II.3. | Agente infeccioso. | 11 |
| II.4. | La tuberculosis | 11 |
| II.4.1. | Manifestaciones clínicas | 11 |
| II.4.2. | Historia natural y Patogénesis | 11 |
| II.4.3. | Patología | 12 |
| II.4.4. | Inmunología | 12 |
| II.4.5. | Diagnóstico | 13 |
| II.4.6. | Tratamiento | 16 |
| II.5. | Epidemiología de la tuberculosis | 18 |
| II.5.1. | Epidemiología molecular | 19 |
| II.5.2. | Situación mundial | 19 |
| II.5.3. | Prevención y control | 20 |
| CAPITULO III | MATERIALES Y METODOS | 23 |
| III.1. | Estrategia general de la investigación | 23 |
| III.2. | Selección de los sujetos | 23 |
| III.2.1 | Criterios de inclusión | 23 |
| III.2.2 | Criterios de exclusión | 24 |
| III.3. | Recolección de la información y variables utilizadas en el estudio | 24 |
| III.4. | Operacionalización de variables | 26 |
| III.5. | Análisis y procesamiento de la información | 33 |
| CAPITULO IV | RESULTADOS | 37 |
| CAPITULO V | DISCUSIÓN | 43 |
| CAPITULO VI | CONCLUSIONES | 78 |

| | | |
|---------------|--|-----|
| CAPITULO VII | RECOMENDACIONES | 80 |
| CAPITULO VIII | BIBLIOGRAFIA | 82 |
| CAPITULO IX | PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DEL AUTOR SOBRE EL TEMA DE LA TESIS | 98 |
| IX.1. | Autobibliografía | 98 |
| IX.2. | Artículos del autor relacionados con el tema de la tesis | 98 |
| IX.3. | Presentaciones en eventos | 98 |
| IX.4. | Investigaciones | 99 |
| ANEXOS | | 101 |
| Anexo I. | Formulario de recogida de datos de TB infantil | 101 |
| Anexo II. | Instrucciones para el llenado del formulario (datos TB infantil) | 102 |
| Anexo III. | Indicadores operacionales y de impacto | 104 |
| Anexo IV. | Diagnóstico de la TB infantil | 106 |
| IV.1. | Historia y síntomas que condujeron al diagnóstico. | 106 |
| IV.2. | Signos e investigaciones usados en el diagnóstico. | 107 |
| Anexo V. | Cuadro 1 | 108 |
| Anexo VI. | Figuras y Tablas | 109 |
| VI. 1. | Figuras | 109 |
| VI. 2. | Tablas | 114 |

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

CAPITULO I INTRODUCCIÓN

I.1 Antecedentes

El propósito fundamental del Programa de Control de la Tuberculosis (PNCT) en Cuba, es eliminar la Tuberculosis (TB) como problema de salud pública, para el año 2015. Para lograr este objetivo, es necesario fortalecer el Sistema Nacional de Salud, e interrumpir la cadena epidemiológica, a través de la detección y curación de los enfermos (PNCT, 1999; González *et al.*, 2009).

Aunque la tuberculosis en la niñez no se considera a menudo una prioridad para los Programas de Control, por su menor incidencia y riesgo de transmisión, ella constituye un indicador de transmisión reciente de TB en la comunidad. Es además un reservorio para futuras reactivaciones (Rieder, 1999; Kimerling *et al.*, 2000; Howie *et al.*, 2005; Marais, 2006; Marais *et al.*, 2006 a; Marais y Pai, 2007; Morcillo, 2007).

Diagnosticar Tuberculosis Pulmonar Primaria en la población pediátrica es difícil, ya que los síntomas son inespecíficos, o están ausentes en la mayoría de los niños afectados (van Rie *et al.*, 1999; Salazar *et al.*, 2001; Nelson *et al.* 2004; Nelson y Wells, 2004; Marais *et al.*, 2006 b; Chan *et al.*, 2007); por otra parte, se dificulta la confirmación microbiológica, que es la piedra angular o el gold standard del diagnóstico de la TB (Salazar *et al.*, 2001; Marais *et al.*, 2006 c; Abreu, 2007 ; Marais y Pai, 2007).

En Cuba, antes de 1959, la tuberculosis en la niñez constituía un grave problema de salud, morían diariamente entre 2 a 3 niños por esa causa y existía una alta incidencia de sus formas graves. A partir de 1962-63 se implanta y perfecciona el Programa Nacional de Control de la Tuberculosis (PNCT) y se realizan esfuerzos por lograr coberturas de vacunación con Bacilo Calmette Guérin (vacuna BCG) mayores del 85%. A partir de

1970 disminuyen las formas graves. Entre 1972 y 1979, el número de casos nuevos notificados de todas las edades, disminuye en un 24%. De 1979 a 1991 la incidencia se reduce anualmente un 4% (Abreu *et al.*, 2007; Abreu *et al.*, 2009).

A fines del siglo pasado se produce una reemergencia de la enfermedad en el mundo (Hesseling *et al.*, 2002). En Cuba, a partir de 1991, se produce un significativo incremento de los casos nuevos de tuberculosis, de forma que casi se triplican las cifras en 1994 (Marrero *et al.*, 2000; González *et al.*, 2007). Este incremento se relacionó con problemas en la ejecución del PNCT y al agravamiento de las condiciones socioeconómicas (PNCT, 1999; Marrero *et al.*, 2000), asociadas a la caída del campo socialista y el recrudecimiento del bloqueo, con una caída del Producto Interno Bruto (PIB) per-cápita en un 37% (Rodríguez *et al.*, 2008; Benítez, 2009).

En 1994, con recursos limitados para el estudio y diagnóstico de los casos, se revisa el PNCT y se establecen nuevos lineamientos de trabajo, con el objetivo de disminuir las tasas de incidencia (González *et al.*, 2007). En el caso de la edad pediátrica, en 1994 se define una nueva estrategia: la creación de un Centro Nacional de Referencia para la TB infantil (CRTB) que radica en el Hospital Pediátrico Centro Habana y del cual la autora es su responsable (PNCT, 1995). A partir de la creación de este centro, se crearon Comisiones Provinciales (CPTB) con los pediatras dedicados a la atención de niños con problemas respiratorios, en los hospitales pediátricos provinciales (Servicios de Enfermedades Respiratorias). Al inicio del periodo se realizó un Taller Nacional de Capacitación a estas Comisiones, y se diseñó una estrategia de trabajo. Estas comisiones se encargan de monitorear, de forma directa o a través de casos referidos para estudio, los niños menores de 15 años, en controles de foco de casos TB adultos, en cada

provincia. También evalúan a los niños con síntomas sospechosos de TB que acuden a recibir atención médica, aunque no tengan contacto conocido. Los casos probables con dudas diagnósticas, o los casos diagnosticados por las provincias, son interconsultados y ratificados por la Comisión Nacional. Las provincias de Ciudad Habana y La Habana son controladas directamente por el Centro Nacional, dada su ubicación geográfica. En el momento del diagnóstico, se confecciona un formulario con los datos obtenidos de las fichas clínicas de los enfermos y se envía copia al CRTB. Los casos infantiles siguen el mismo protocolo unificado de tratamiento, en la atención primaria de salud. El alta es ratificada por las Comisiones Provinciales/Nacional, de acuerdo a la evolución.

Se realiza un curso nacional de capacitación, dirigido a los CPTB, todos los años y se replica al resto de los pediatras en las provincias.

Después de 11 años de trabajo al frente del CRTB/CPTB, y asumiendo el reto que significa eliminar la TB como problema de salud para el 2015, nos surgió la interrogante de cual es el valor de esta estrategia, y en que medida ha contribuido al diagnóstico y control de la TB infantil, por lo que nos hemos motivado a realizar esta investigación.

I.2 Hipótesis de trabajo

La implementación del Centro de Referencia Nacional/Centros Provinciales de TB (CRTB/CPTB) infantil en Cuba, constituye una estrategia novedosa y efectiva que permite evaluar el comportamiento de la tuberculosis en menores de 15 años, así como realizar un diagnóstico y manejo colegiado por un grupo multidisciplinario de expertos en TB infantil.

I.3 Objetivos

Objetivo general:

Describir el comportamiento de la TB en menores de 15 años e indicadores seleccionados de su programa de control, a partir de la implementación de la estrategia CRTB/CPTB, Cuba 1995-2005.

Objetivos específicos:

1. Identificar la tendencia de la incidencia de la TB infantil a partir de la creación del CRTB/CPTB.
2. Describir la incidencia de la TB de acuerdo a variables demográficas: edad, sexo, provincia de residencia y formas de presentación de la misma, en las etapas (1995-1999) y (2000-2005).
3. Valorar la posible relación entre las formas de presentación de la TB con el grupo etario, las manifestaciones clínicas, el estado nutricional, el conocimiento de la fuente de infección y los estudios que condujeron al diagnóstico.
4. Evaluar los indicadores de proceso y de impacto para el control y la eliminación de la TB en menores de 15 años, en Cuba, en ambas etapas del estudio.

I.4 Novedad científica

- La estrategia de trabajo CRTB/CPTB, es un elemento novedoso y efectivo, ya que ningún otro PNCT tiene un grupo de expertos a lo largo del país, que trabaja en equipo, con un control centralizado y una capacitación sistemática, y que, aplicando los métodos clínico y epidemiológico, evalúa a cada niño sospechoso de TB.

- La valoración clínica colegiada de cada caso con enfermedad probable por equipo de expertos ha permitido el monitoreo de los niños en control de foco, el cumplimiento de los criterios de administración de quimioprofilaxis, el control del tratamiento y la ratificación del alta al finalizar el mismo.
- La implementación de esta estrategia de trabajo ha permitido además, reunir toda esta valiosa información clínico-epidemiológica, para conocer desde un punto de vista general, el comportamiento de la TB en los niños cubanos.

I.5 Valor teórico

- Se caracterizó por primera vez en Cuba el comportamiento de la tuberculosis en los diferentes grupos de edades pediátricas, desde el punto de vista clínico-epidemiológico y de estudios complementarios.
- Se identificaron los indicadores operacionales o de proceso del PNCT del año 1999, aplicables en la edad pediátrica.
- Se realizó una evaluación de estos indicadores y se identificaron además algunos de los errores más frecuentes que se cometen durante el estudio y tratamiento de los enfermos.

I.6 Valor práctico y social

- Esta estrategia de trabajo jerarquizado y al mismo tiempo, descentralizado en todo el país, permitió un mejor diagnóstico y seguimiento de los menores de 15 años, por un grupo de pediatras y otros especialistas, expertos en TB.
- El conocimiento adquirido nos permitirá, en primer lugar, elaborar otras acciones para perfeccionar esta estrategia de trabajo (CRTB/CPTB) y en segundo lugar desarrollar una capacitación más adecuada a nuestros médicos, que contribuya a

agilizar el diagnóstico y manejo de los niños afectados de TB, contribuyendo así a eliminar esta enfermedad como problema de salud en Cuba.

- Los resultados incluidos en esta tesis se presentaron en varios eventos científicos nacionales e internacionales y han sido publicados en dos libros, una revista nacional, y una revista extranjera. Ver bibliografía y producción científica del autor.
- Desde 1995 hemos coordinado e impartido diferentes actividades de capacitación sobre TB infantil, exponiendo además en ellos las experiencias obtenidas en el trabajo del Centro Nacional de Referencia.

3 Talleres Nacionales de TB infantil: 1995, 1996, 2009

4 Talleres Provinciales de TB infantil: 1997, 2002 y 2009 (Provincia Habana); 2009 (Ciudad Habana [CH]).

Módulo de TB en Diplomado Nacional de Infectología Pediátrica, 2006.

11 Cursos Nacionales de Infecciones Respiratorias Agudas (IRA), asma y TB (1998 [3], 1999, 2000, 2001, 2002, 2004, 2005, 2006, 2008).

10 Cursos Provinciales de IRA, asma y TB (2 en 1999: Cienfuegos y CH; 1 en el 2000: CH; 1 en el 2002: CH; 2 en el 2004; CH y Camaguey; 1 en el 2005: Ciego de Avila; 3 en el 2008: 1 en Sancti Spíritus y 2 en Ciego de Avila).

3 Cursos Municipales de IRA, asma y TB en CH: 1998, 2001 y 2009.

CAPITULO II REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

CAPITULO II REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

II.1 Tuberculosis. Concepto y clasificación

La Tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa de evolución aguda, subaguda o crónica producida por bacterias del complejo *Mycobacterium Tuberculosis* (González *et al.*, 2009). Afecta con mayor frecuencia los pulmones, aunque puede existir tuberculosis extrapulmonar, en prácticamente cualquier órgano o tejido de la economía (Morcillo, 2007); puede desarrollarse siguiendo a la infección inicial (TB primaria), o en etapas posteriores: TB post-primaria (Caminero, 2003).

II.2. Historia de la lucha contra la tuberculosis

La lucha antituberculosa en Cuba ha atravesado 3 etapas, la primera, anterior a 1959; la segunda, desde 1959 hasta 1970; y la última, posterior a 1970. En la primera etapa se realizaban acciones de atención médica sanatorial y dispensarial a cargo del Consejo Nacional de Tuberculosis, con poco apoyo estatal y escasa cobertura (González *et al.*, 1993; Abreu *et al.*, 2009)). La lucha antituberculosa surgió oficialmente en nuestro país a partir de 1890, cuando surge en Santiago de Cuba la primera Liga Antituberculosa, la cual se hizo Nacional en 1902; aunque ésta tuvo un carácter privado. Con la fundación de la República en 1902, se reorganizan los servicios públicos de Sanidad. En 1936 se funda el Consejo Nacional de Tuberculosis. En esta etapa se construyeron dispensarios y hospitales sanatorios en todas las capitales provinciales y ciudades importantes (Beldarraín, 1998).

En Cuba, la vacunación con BCG se inició en 1928, pero dejó de ser aplicada. En 1942 el Consejo Nacional de Tuberculosis acordó ponerla en práctica de forma gratuita, pero abarcaba un segmento pequeño de la población infantil (Beldarraín, 1998).

La segunda etapa (a partir de 1959) se caracterizó por la atención médica gratuita a cargo del Sistema Nacional de Salud (SNS), con una cobertura completa de toda la población. Estaba organizada en forma de programa vertical, con policlínicos, dispensarios y hospitales generales y antituberculosos. En 1962-63 se implantó el Programa Nacional de Control de la Tuberculosis (PNCT) y la vacunación con BCG (Marrero *et al.*, 2000).

El rasgo principal de la tercera etapa consistió en el desarrollo de acciones preventivo-asistenciales, completamente integradas dentro de los servicios generales de salud y cobertura completa de toda la población. Estaba basado en la localización de casos, a partir de los sintomáticos respiratorios, con confirmación del diagnóstico por baciloscopia, o cultivos de *M tuberculosis*. A partir de 1971, se establece el tratamiento ambulatorio y estrictamente supervisado por un personal de salud; se introduce la rifampicina en el esquema, en 1982 en la primera fase y en 1986 en ambas fases, y se acorta el tratamiento a 7 meses (Marrero *et al.*, 2000).

La reemergencia de la TB en el mundo es de origen multifactorial, y se asocia al incremento de los problemas económicos y sociales, la confluencia con el virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), la aparición de resistencia a las drogas antituberculosas y el abandono de los Programas de Control (Caminero, 2003). En Cuba se asocia a problemas económicos-sociales, pero sobre todo a deficiencias operacionales en el PNCT. Es por esto que en 1994 se revisa el PNCT, se establecen nuevas estrategias con el objetivo de estabilizar el comportamiento de la TB, reducir la incidencia y tener ya cumplidas las metas de la OMS para el año 2000, en el control de la TB. En 1999, lograda esta meta, se actualiza el programa y se establece como prioridad reducir la

morbilidad y la transmisión de la enfermedad en Cuba, hasta obtener la eliminación de la TB, como problema de salud pública (PNCT, 1999).

II.3. Agente infeccioso.

El complejo *M. tuberculosis* está integrado por cuatro microorganismos: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* y *M. microtti*, los que se incluyen, taxonómicamente, en el orden *Actinomycetales* y en la familia *Mycobacteriaceae* (Caminero, 2003).

Son bacilos curvos entre 1-10 μm de longitud y 0.2 - 0.6 μm de ancho, inmóviles, no esporulados, aerobios estrictos y una pared bacteriana muy rica en lípidos lo que reduce su permeabilidad, dificulta su tinción y caracteriza su resistencia a la decoloración con ácidos: bacilo ácido alcohol resistente (BAAR). Esta característica es la herramienta primaria para el diagnóstico de la Tuberculosis, a través de la baciloscopia o examen directo de una muestra de esputo (Barrera, 2007).

II.4. La tuberculosis

II.4.1. Manifestaciones clínicas

Aunque la TB se reporta como una simple entidad, ella representa un diverso espectro de patología (Marais *et al.*, 2005 c; Marais *et al.*, 2006 f). Las manifestaciones clínicas son muy variadas, no existe una clínica patognomónica de TB (Starke, 2004; Golden y Vikram, 2005; Hopewell, 2005; Morcillo, 2007; Shingadia y Burgner, 2008).

II.4.2. Historia natural y Patogénesis

Una persona adulta, con TB pulmonar cavitada, puede diseminar la infección como promedio a 10 ó 15 personas (NFID, 2006). Los niños expuestos en el hogar, experimentan el mayor riesgo de infestarse y posteriormente desarrollar la enfermedad

(Lienhardt *et al.*, 2003; Marais *et al.*, 2004 a; Abreu, 2005; Marais *et al.*, 2006 b; Nakaoka *et al.*, 2006; Abreu, 2007). La infección pulmonar ocurre cuando los bacilos tuberculosos, provenientes de un contacto enfermo, son inhalados y logran eludir las defensas del organismo y llegan a los alvéolos. Se produce una inflamación neumónica localizada, que es el foco primario parenquimatoso (nódulo de Ghon), con pase de bacilos por vía linfática a los nódulos linfáticos regionales, todo lo cual constituye el Complejo Primario. Hay diseminación hematogena desde los ganglios regionales, que producen “siembras” en distintos órganos. La respuesta inmune que se produce en el tejido linfoide, activa los macrófagos alveolares para la destrucción de los bacilos y la contención de la infección en estos focos granulomatosos (Abreu, 2005).

II.4.3. Patología

En el estudio anatomopatológico se observan granulomas caseificantes, con células de Langhans, altamente sugestivas de afectación por TB, pero no son patognomónicos. En los enfermos con SIDA, es muy raro que se forme la lesión granulomatosa típica, por el profundo trastorno inmunitario (Sterling *et al.*, 2007; Rubin, 2009).

II.4.4. Inmunología

La respuesta inmune contra el *M. tuberculosis* juega un rol fundamental en la historia natural de la enfermedad, ya que la mayoría, aproximadamente el 90-95% de las personas que se infectan, no desarrollan nunca enfermedad activa (Marais *et al.*, 2005 c; Jin *et al.*, 2009).

En los nódulos linfoides regionales, los macrófagos alveolares presentan los antígenos tuberculosos a linfocitos T CD4, los que experimentan expansión clonal de varias estirpes celulares, fundamentalmente linfocitos T auxiliares o helpers tipo 1

(Respuesta inmune tipo Th 1). Se producen citoquinas que activan al macrófago alveolar para destruir a los bacilos (García *et al.*, 2009). Una vez activados los macrófagos, a nivel de la lesión inicial y en las siembras, se establece la lesión granulomatosa, con un centro caseoso, en el intervalo de 3 a 8-12 semanas, el llamado período de incubación. Si este proceso inmune es rápido y equilibrado, la lesión cicatriza y se fibrosa, con calcificaciones en muchos casos, aunque pueden quedar bacilos viables, quiescentes, dando lugar a una enfermedad latente. Simultáneamente, se desarrolla la hipersensibilidad retardada a los bacilos TB, que puede ser medida con una prueba de tuberculina. Si la respuesta inmune es lenta, o predomina la respuesta destructiva, necrotizante, se liberan enzimas que licúan el caseum y este es vertido a la luz bronquial, donde se producen “siembras” broncogénas. En la cavidad resultante, los bacilos tienen condiciones de aerobiosis para una rápida multiplicación, con la progresión de la enfermedad, la producción de esputo y la posibilidad de transmitir la TB a otras personas. (Tufariello *et al.*, 2003; Hernández-Pardo *et al.*, 2007; Sterling *et al.*, 2007).

Por otro lado, si en etapas posteriores de la vida, en la enfermedad latente, disminuyen por cualquier causa las defensas inmunes, que contienen a estos bacilos en las lesiones cicatrizadas, puede producirse la replicación de los mismos. Esto da lugar a una enfermedad secundaria post primaria, por reactivación (Cruz y Starke, 2007).

II.4.5. Diagnóstico

El diagnóstico de la TB infantil, en el mundo en general, se basa en el uso de una combinación de criterios clínicos y epidemiológicos, resultados de estudios radiológicos y reactividad tuberculínica (Salazar *et al.*, 2001; Enarson *et al.*, 2005; Theart *et al.*, 2005; Marais, 2006; Marais *et al.*, 2006 a; Alto a la TB, 2006; Cruz y Starke, 2007).

II.4.5.1. Diagnóstico Clínico

Las manifestaciones clínicas en el niño, se deben a una profunda respuesta inflamatoria y escasa carga de bacilos (Cruz y Starke, 2007). En países de baja prevalencia de TB, como el nuestro, el objetivo primario es identificar niños con infecciones comenzantes, casi siempre asintomáticos o con poca expresividad clínica (Barrera, 2007).

Se han propuesto diferentes algoritmos diagnósticos para la TB infantil, debido a la dificultad en la confirmación bacteriológica de la infección por *M tuberculosis* y la escasez de otros recursos diagnósticos en los países pobres, que son precisamente los de más alta carga TB (Stegen *et al.*, 1969; Migliori *et al.*, 1992; Salazar *et al.*, 2001; Hesselning *et al.*, 2002; Donald *et al.*, 2007; Pedroso *et al.*, 2009).

II.4.5.2. Diagnóstico por estudios complementarios

Estudios microbiológicos:

La baciloscopia y el cultivo del esputo: Son estudios convencionales. La baciloscopia constituye un método sencillo y poco costoso, para detectar a los enfermos mayores excretores de bacilos (bacilíferos, BAAR +, BK + [Bacilo de Koch +]); permite evaluar la respuesta al tratamiento. El cultivo tiene un mayor costo y complejidad, aunque puede detectar menor cantidad de bacilos. Permite practicar pruebas que confirmen el tipo de *Mycobacteria* encontrada y su sensibilidad a las drogas antituberculosas. Se estudian además otras muestras respiratorias, como el contenido gástrico en ayunas y el lavado bronco-alveolar, así como muestras obtenidas de otros líquidos biológicos o tejido extrapulmonar afectado (ISTC, 2006 a; Barrera, 2007; Waard y Robledo, 2007). La sensibilidad se incrementa usando microscopio de fluorescencia y métodos de concentración de esputo (Davies y Pai, 2008).

Las pruebas de sensibilidad a drogas estudian la aparición de resistencia. La multidrogorresistencia (MDR) se describe cuando hay resistencia a las dos principales drogas: isoniacida y rifampicina (Drobac *et al.*, 2006; Montoro *et al.*, 2009). A partir del año 2005, comienzan a reportarse cepas de *m tuberculosis* extensivamente resistentes (XDR) que exhiben resistencia a isoniacida y rifampicina (MDR), además de quinolonas y drogas inyectables de segunda línea, y dan lugar a altas tasas de mortalidad en corto tiempo (Raviglione y Smith, 2007; Montoro *et al.*, 2009).

Los estudios no convencionales son más rápidos, pero más costosos, inaccesibles para los países no desarrollados (Tortoli y Palomino, 2007).

Identificación molecular a través de sondas genéticas: se han descrito una amplia variedad de marcadores genéticos. El método estándar utilizado, por su poder de discriminación y reproducibilidad es IS6110 Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP). Otro método utilizado es el ‘spoligotyping’, marcador filogenético del complejo *M. tuberculosis*. Los estudios de amplificación de ácidos nucleicos (PCR) tienen una sensibilidad comparable al cultivo, pero con limitaciones en cuanto a especificidad (Díaz *et al.*, 1998; Donald *et al.*, 2007; Marais y Pai, 2007). Para los estudios de sensibilidad también se han descrito métodos genéticos (Tortoli y Palomino, 2007; Davies y Pai, 2008).

La prueba de Mantoux: Esta prueba de tuberculina realizada con el PPD RT 23, establece la presencia de hipersensibilidad retardada a *M tuberculosis* (Borroto *et al.*, 2003; Theart *et al.*, 2005). La OMS recomienda utilizar el punto de corte de Mantoux ≥ 10 mm para el diagnóstico, pero considerar también los valores ≥ 5 mm en niños con malnutrición severa y/o coinfectados con el VIH (Donald *et al.*, 2007). Para demostrar

hipersensibilidad retardada, también se describe el uso de un inmunoensayo: Interferón Gamma Release Assay (IGRAS). Sus resultados se correlacionan bien con los de la prueba de Mantoux en adultos, pero su uso en niños está limitado (Mazurek *et al.*, 2005; Connell *et al.*, 2006; Nakaoka *et al.*, 2006; Bergamini *et al.*, 2009).

Estudio del contenido de adenosín deaminasa y de diferentes citoquinas en líquidos biológicos (Pai *et al.*, 2008): Son marcadores inespecíficos de activación de linfocitos T.

La radiología: Es el test diagnóstico más ampliamente usado, aunque hay subjetividad en su interpretación y su costo es una limitante en países muy pobres. Su sensibilidad y especificidad se incrementa cuando se valora conjuntamente con datos clínicos y epidemiológicos (Mc Adams *et al.*, 1995; van Rie *et al.*, 1999; Salazar *et al.*, 2001; Marais *et al.*, 2004 c; Theart *et al.*, 2005; Marais y Pai, 2007). Además de las radiografías simple de tórax, ántero-posterior y lateral, pueden hacerse otros estudios imagenológicos, como la Tomografía axial computarizada (TAC), la ultrasonografía (US) y la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) (Morcillo, 2007; Rigout, 2009).

II.4.6. Tratamiento

El tratamiento efectivo de la TB, se basa en la aplicación sistemática de la terapia multidroga, directamente supervisada (DOTS) y en el seguimiento de los resultados de este tratamiento. La OMS ha recomendado esta estrategia, basado en las altas tasas de curación, que se sitúan en el 95 %, su eficacia en la prevención de nuevas infecciones, prevención de la multirresistencia y su alta efectividad en las intervenciones de salud (WHO TB Report 2005; Montoro *et al.*, 2006).

Esta estrategia lleva implícitos 5 principios:

- Compromiso político de llevarla a efecto.

- Detección por baciloscopia de esputo.
- Reducción del tratamiento a solo 6-8 meses, con vigilancia del enfermo a través del esputo y supervisión directa del tratamiento.
- Suministro ininterrumpido de medicamentos antituberculosos.
- Registro y notificación de casos.

Cuba introduce esta estrategia en 1971, y alcanza tasas de curación de 92% en 1996, y solo 1,2% de fallo de tratamiento en los enfermos (Marrero *et al.*, 2000).

Clasificación de los enfermos para tratamiento según el PNCT (PNCT, 1999):

Categoría I: Casos nuevos de TB que sean BAAR + y casos graves.

Categoría II: Retratamientos (recaídas, fracasos y abandonos).

Categoría III: Casos nuevos de TB BAAR -, extrapulmonares no graves.

Categoría IV: Casos crónicos.

La mayoría de los niños se clasifican en la categoría III y en ocasiones en la I. El tratamiento de la Categoría I consta de dos fases: Una primera fase diaria, con cuatro drogas: Isoniacida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z) y Etambutol (E), por 60 dosis. En la segunda fase se dan dos drogas (H y R), con frecuencia bisemanal, durante 40 dosis. La categoría III solo tiene tres drogas en la 1ra fase: H, R y Z, la 2da es igual. La categoría II lleva los cinco medicamentos de primera línea en la primera fase, que se extiende a tres meses y en la segunda fase se añade E. Se administran trisemanales por cinco meses. La categoría IV requiere del uso de drogas de segunda línea (PNCT, 1999). El PNCT 1999 sigue las recomendaciones de la OMS, en cuanto a las dosis de las drogas antituberculosas. Actualmente se recomiendan dosis más altas, teniendo en cuenta los estudios farmacocinéticos realizados en niños, en los últimos años (Donald *et al.*, 2008).

II.5. Epidemiología de la tuberculosis

La TB es una enfermedad infecciosa vinculada al deterioro social y a la pobreza. Ocupa el cuarto lugar entre las principales enfermedades infecciosas mortales (González y Armas, 2004; Frieden *et al.*, 2009; Hickson, 2009; Lönnroth *et al.*, 2009).

Existen factores predisponentes o de riesgo para desarrollar enfermedad activa: constituyen riesgos biológicos, todos aquellos elementos que disminuyan los mecanismos de resistencia como: la edad, la desnutrición, algunas características genéticas del individuo, las enfermedades crónicas, el Síndrome de Inmuno-Deficiencia Adquirida (SIDA), el tratamiento con esteroides e inmunosupresores. Las malas condiciones de vida, el hacinamiento, el tabaquismo en el hogar, la inadecuada ventilación, la baja escolaridad, el pobre ingreso familiar y las familias disfuncionales en general, constituyen importantes riesgos ambientales y sociales (CDC, 2006; González *et al.*, 2009; Jin *et al.*, 2009). Las características del agente infeccioso también son importantes, ya que algunas cepas de *M tuberculosis*, como las pertenecientes a la familia del genotipo Beijing, se han asociado a brotes (transmisión más eficiente), resistencia a drogas y recaídas (Burman *et al.*, 2009).

El riesgo anual de infección (RAI) mide la intensidad de la transmisión de la infección en una comunidad o país. Cuantifica el número de personas infectadas durante un año, midiendo la reacción tuberculínica ≥ 10 mm en individuos en edad pediátrica. A cada 1% de RAI se corresponde una estimación de 50-60 casos de TB BAAR + por 10^5 habitantes (González y Armas, 2004). El RAI en países desarrollados se describe entre un 1-2%, pero en los menos favorecidos supera el 2-3% (Donald *et al.*, 2007). El estudio

de Borroto y colaboradores, (2003), en Ciudad de La Habana, describe un 1,5% de resultados ≥ 10 mm.

II.5.1. Epidemiología molecular

El conocimiento acerca de la transmisión de la TB se ha incrementado, con la introducción de las técnicas de identificación molecular, a través de sondas genéticas. Estas técnicas permiten estudiar brotes, determinar un origen de casos no reconocido, identifican si existe transmisión reciente en la comunidad, y permiten el estudio de contaminaciones cruzadas en el laboratorio (Díaz *et al.*, 1998; van Soolingen *et al.*, 2007; Nava-Aguilera *et al.*, 2009).

II.5.2. Situación mundial

La TB constituye hoy en día, un problema de salud a nivel mundial, y se estima que la tercera parte de la población del planeta está infectada con *M tuberculosis* (Iseman y Heifets, 2006; Donald y van Helden, 2009; WHO TB Report 2009). Se calcula que en el año 2007 inciden 9,27 millones de casos en el mundo. De este total, en la edad pediátrica, se calculan 884 019 casos, que representan aproximadamente el 10 -11% (Small y Fujiwara, 2001; Atkinson *et al.*, 2002; Marais, 2006; Marais *et al.*, 2006 b; Alianza Alto a la Tuberculosis y OMS, 2006; Marais y Pai, 2007). Esta situación es peor en los países en desarrollo, en los cuales el 20-40% de los casos notificados son menores de 15 años, el 10% de los ingresos en hospitales y el 10% de las muertes son por esta causa.

En el año 2007, la mayoría de esos casos se registran en Asia (55%) y África (31%) (Donald y van Helden, 2009; WHO Report 2009, 2009). De los 9,27 millones de casos incidentes registrados en el 2007, se calcula que 1,37 millones (15%) son VIH positivos.

Incide fundamentalmente en países no desarrollados, y en los sectores más desprotegidos de países desarrollados (Red Book American Academy of Pediatrics, 2003; Dye *et al.*, 2005; Abreu, 2007; Wall y Shingadia, 2007; WHO TB Report, 2008; Donald y van Helden, 2009). El 75% de los niños enfermos reside en solo 22 países, llamados de “alta carga” de enfermedad tuberculosa (Marais, 2006, Donald y van Helden, 2009).

II.5.3. Prevención y control

El desarrollo socioeconómico por si solo, determina la disminución del problema de la TB, con intensidad variable (cercana a alcanzar un 5% anual). La TB se considera controlada cuando el porcentaje de niños infectados por *M tuberculosis*, a los 14 años de edad, es $\leq 1\%$; o en su defecto, cuando el PNCT provoca una reducción media anual sostenida mayor de un 5% (González y Armas, 2004).

Las principales metas del control mundial de la TB son (WHO TB Report 2008):

- Disminuir su incidencia a partir del 2015.
- Reducción de las tasas de prevalencia y mortalidad para el 2015 (a la mitad de las cifras existentes en 1990).
- Detección y tratamiento de casos en Programas DOTS (al menos al 70 % de los casos BAAR +).
- Lograr que el tratamiento tenga éxito en el 85% de los casos BAAR +.

Nuestro PNCT (acorde con estas metas mundiales), establece que la medida preventiva más importante es cortar la cadena epidemiológica a través de la localización, el diagnóstico, el tratamiento y la curación de los enfermos (PNCT, 1999).

La OMS 2000 considera eliminación de la TB como problema de salud pública, cuando se reduce la incidencia de cualquier forma de TB, a menos de 5×10^5 habitantes, en un área geográfica dada, como resultado de un esfuerzo deliberado de control. Se considera eliminada cuando la tasa de detección de casos nuevos es $\leq 1 \times 10^5$ habitantes. Para esto es necesario curar al 95% de los casos bacilíferos, diagnosticar temprano al 80% ó más de los casos de TB pulmonar existentes, y mantener una proporción de tuberculosis, en personas que viven con VIH, por debajo del 8% (González y Armas, 2007).

La estrategia Alto a la TB, recomendada por la OMS para el control efectivo de la TB (González y Armas, 2007; ISTC, 2007; Donald y van Helden, 2009) orienta los siguientes seis puntos o lineamientos a seguir:

- Garantizar la aplicación de la estrategia DOTS
- Manejo integrado de la TB – VIH – MDR
- Fortalecer en general el Sistema Nacional de Salud (SNS)
- Integración a la estrategia de los proveedores de salud privados, así como de los organismos Internacionales.
- Comunicación y movilización social
- Desarrollar investigaciones operacionales y de nuevas drogas, vacunas y métodos diagnósticos

CAPITULO III MATERIALES Y METODOS

CAPITULO III MATERIALES Y METODOS

III.1. Estrategia general de la investigación

Se realizó una investigación en servicios y sistemas de tipo operacional, insertada en la rutina del Programa Nacional de Control de la TB (PNCT, 1999). Se realizó un corte transversal, abarcando un horizonte temporal de 11 años (1995-2005). Comprende el análisis de los principales datos clínicos y epidemiológicos de los casos de TB infantil ocurridos durante ese periodo.

El año de inicio estuvo marcado por la creación del CRTB/CPTB. Para el análisis de los datos, y a los efectos de evaluar la evolución de la TB, así como los indicadores operacionales y de impacto del PNCT en menores de 15 años, se divide este periodo en 2 etapas: casos diagnosticados entre los años 1995-1999 (I Etapa) y entre 2000-2005 (II Etapa). El año 1999 marca el momento de revisión del Programa y nos permitió comparar el trabajo inicial y en una etapa más reciente.

III.2. Selección de los sujetos

El universo estuvo constituido por todos los casos de TB, en menores de 15 años, reportados por tarjeta de enfermedad de declaración obligatoria (EDO) a la Dirección Nacional de Estadísticas (DNE) del Ministerio de Salud Pública (MINSAP), en el período comprendido entre el 1ro de enero de 1995 al 31 de diciembre del 2005.

III.2.1 Criterios de inclusión

Se incluyeron todos aquellos casos que reunían los criterios diagnósticos de TB, que establece el Programa, según actualización del año 1999 (PNCT, 1999) (ver variables).

III.2.2 Criterios de exclusión

Se excluyeron los diagnósticos denominados “sin lesión demostrable”, que aparecen en el Programa de 1995 y que actualmente se consideran infectados o con enfermedad latente; así como aquellos casos que no tenían disponibles todos los datos en el formulario confeccionado al efecto.

III.3. Recolección de la información y variables utilizadas en el estudio

La fuente de información primaria lo constituyó el registro de EDO de la DNE, MINSAP, así como un formulario de recogida de datos, que contenía la ficha clínica de cada enfermo (Anexo I). Este formulario se diseñó en 1995, por la autora de esta tesis, y se utilizó durante el primer año. Al finalizar el mismo se revisó con el resto de los miembros de la CRTB, y se ampliaron algunos datos relacionados con las manifestaciones clínicas, con la extensión de las lesiones en las formas óseas. Se establecieron las definiciones de cada forma clínica de TB dentro de cada tipo: Pulmonar y Extrapulmonar. Se solicitó al responsable de cada CPTB, el llenado de los datos, al ser ratificado el diagnóstico del enfermo, de acuerdo a instrucciones ofrecidas en modelo adjunto (Ver anexo II). A los casos diagnosticados en el CRTB se les llenó el formulario al alta hospitalaria. De igual forma, a los casos cuyo diagnóstico no se hizo en vida del enfermo (diagnóstico post mortem), se les llenó el mismo por el CRTB/CPTB una vez diagnosticado el caso y analizado integralmente. Los datos finales de confirmación al cultivo, localización de fuente de infección (si se desconocía al inicio) y evolución, se completaron en el seguimiento de los enfermos. Para garantizar la calidad del dato primario se instruyó a las comisiones provinciales. Cuando faltaba algún dato o no llegaba el formulario en tiempo, se solicitaba de nuevo al responsable de la Comisión,

por lo que algunos datos se llenaron en parte de forma retrospectiva, revisando historias clínicas y registros de las comisiones provinciales. No pudo completarse la toma de datos en 30 pacientes, en la etapa 1995-99, por deficiencias en el trabajo de algunas comisiones provinciales, los que fueron excluidos.

Para dar cumplimiento al objetivo 4, fue necesario hacer una revisión del capítulo 11 del PNCT (Anexo III), y ajustar los indicadores de proceso y de impacto, que pueden aplicarse en la edad pediátrica.

Entre los indicadores que evalúan el proceso, se encuentran aquellos relacionados con el diagnóstico. Los indicadores relacionados con el número de BAAR + detectados en consulta e investigados, tienen poco valor en Pediatría, por ser la tos un síntoma muy común en los niños, y la gran cantidad de menores de 15 años con baciloscopia negativa, por eso no lo consideramos en nuestro estudio. La cuantificación de los niños en profilaxis, que no desarrollaron TB, no es un objetivo de nuestro estudio y tampoco fue evaluada. De acuerdo a opinión de expertos del CRTB/CPTB y el asesor del trabajo, se consideró retardo entre primeros síntomas y diagnóstico, la demora diagnóstica a partir de los 60 días, teniendo en cuenta el desafío diagnóstico de la TB infantil, con escasa o nula sintomatología, hallazgos radiológicos subjetivos y no siempre típicos, pobre confirmación bacteriológica y prueba de tuberculina que no es definitiva.

En relación con el diagnóstico y los resultados del tratamiento, se consideró no adecuado valorar la proporción de casos BAAR+ diagnosticados en APS, por similares razones y la necesidad del concurso de la Atención Secundaria, en la edad pediátrica, para completar estudios. Se evaluó por tanto el porcentaje de casos, cuyo diagnóstico se realizó, a partir de las acciones de un control de foco de un caso infectante, que es el

grupo de alto riesgo para TB infantil, donde deben realizarse fundamentalmente los diagnósticos. También se analizó la evolución de los enfermos de acuerdo a las diferentes categorías que establece el PNCT (Ver variables). Como parte de los indicadores de proceso también se consideró la identificación de algunos errores en el diagnóstico y manejo de los casos, detectados por la CRTB/CPTB (ver variables).

Finalmente como indicadores de resultado o impacto se consideraron la disminución de las formas graves, de la mortalidad y en general de la incidencia de la enfermedad.

III.4. Operacionalización de variables

| Variable | Escala de clasificación | Definición operacional |
|-----------------------------------|---|--|
| Enfermedad tuberculosa en el niño | <ul style="list-style-type: none"> • Caso de TB infantil | <p>Todo menor de 15 años, diagnosticado de TB en el periodo de estudio, que reúne los criterios diagnósticos del PNCT 1999:</p> <p>Se considera un caso nuevo de TB, al paciente con criterio epidemiológico de contacto estrecho con un enfermo y cuadro clínico radiológico sugestivo de TB, apoyado por una reacción positiva a la tuberculina y en caso necesario, una biopsia. Puede o no estar confirmado microbiológicamente.</p> |
| Edad al diagnóstico | <ul style="list-style-type: none"> • < de 1 año • De 1 a 4 años • De 5 a 9 años • 10 a 14 años | Edad en años cumplidos, agrupados según grupos etarios establecidos en Pediatría. |
| Sexo | <ul style="list-style-type: none"> • Femenino • Masculino | Según sexo biológico. |
| Provincia de | Todas las Provincias, | Provincia donde reside oficialmente el |

| | | |
|---|---|---|
| residencia | incluye Municipio Especial I. Juventud | paciente. |
| Clasificación de la tuberculosis según localización | <ul style="list-style-type: none"> • Pulmonar (TBp) • Extrapulmonar (TBe) | <p><u>Según clasificación al diagnóstico:</u></p> <p><u>Caso de TB pulmonar (TBp)</u></p> <p>a) con baciloscopia + (BAAR+), b) con baciloscopia - (BAAR-), pero con positividad al cultivo, ó elementos clínico-epidemiológicos-radiológicos de TBp activa; y</p> <p><u>Caso de TB extrapulmonar (TBe)</u></p> <p>de acuerdo a datos clínico-epidemiológicos, la prueba de tuberculina y el estudio anatómico-patológico.</p> <p>Siempre que haya toma pulmonar, se considera pulmonar, aunque coincidan otras localizaciones. La TB primaria, con adenopatía mediastinal, sin lesión pulmonar visible, también clasifica como pulmonar.</p> |
| Forma clínica de tuberculosis | <ul style="list-style-type: none"> • Complejo primario no complicado (CPNC) • Complejo primario complicado (CPC) • TB pulmonar tipo adulto (TBA) • Endobronquitis (EB) • Adenitis • Meningitis • TB osteoarticular | <p><u>CPNC</u>: presencia de adenopatía hiliar o de la bifurcación de la tráquea. No hay lesión pulmonar evidente, puede haber signos indirectos de compresión bronquial ligera.</p> <p><u>CPC</u>: se añade lesión parenquimatosa evidente, puede haber toma pleural, cavidades, compresión mediastinal o bronquial. <u>TBA</u>: lesiones exudativas y/o fibrosis en vértice o ápices de lóbulos inferiores, cavidades, no adenopatía mediastinal. <u>EB</u>: Infección TB a partir de</p> |

| | | |
|---|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Pleural • Peritoneal • Miliar | <p>la toma de la mucosa bronquial. <u>Adenitis TB</u>: caso de adenopatía que en el estudio de anatomía patológica se observe un granuloma caseificado, y la clínica y/o el mantoux sea compatible con TB. <u>Meningitis TB</u>: meningitis de inicio insidioso, con toma de pares craneales y alteraciones de conciencia, con LCR y clínica compatible con TB. <u>TB miliar</u>: TB diseminada con lesiones en diversos órganos. <u>TB ósea ó articular</u>: lesiones osteolíticas, en cualquier hueso ó articulación, asociadas a cuadro clínico-epidemiológico compatible con TB, tuberculina positiva y/o confirmación microbiológica. <u>TB peritoneal</u>: demostración de granulomas TB en líquido peritoneal o ganglios, en paciente con cuadro clínico epidemiológico compatible con peritonitis TB. <u>Otras formas clínicas</u> se evaluarán de acuerdo al cuadro clínico y estudios realizados.</p> |
| Etapas de estudio | <ul style="list-style-type: none"> • I Etapa: 1995-1999 • II Etapa: 2000-2005 | <p><u>I Etapa 1995-99</u>: casos con reporte diagnóstico desde 1-1/1995 al 31-12/1999. <u>II Etapa 2000-05</u>: casos diagnosticados entre el 1-1/2000 al 31-12/2005.</p> |
| Manifestaciones clínicas al diagnóstico | <p>Presencia de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas generales <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Astenia | <p><u>Manifestaciones referidas durante el proceso de enfermedad</u>:</p> <p><u>Fiebre</u>: temperatura >38° C.</p> <p><u>Astenia</u>: decaimiento o disminución de la</p> |

| | | |
|---------------------------|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de peso • Tos • Dolor torácico • Falta de aire • Adenopatías • Otros síntomas • Alteraciones en el examen físico • Asintomático • Examen físico normal • Desconocido | <p>actividad física referida y/o constatada.</p> <p><u>Pérdida de peso</u>: disminución documentada del peso corporal.</p> <p><u>Tos</u>: según sus características.</p> <p><u>Dolor torácico</u>: dolor a cualquier nivel del tórax.</p> <p><u>Falta de aire</u>: sensación subjetiva de disnea referida.</p> <p><u>Adenopatías</u>: aumento de volumen de ganglios linfáticos, precisando localización y signos flogísticos asociados.</p> <p><u>Anomalías al examen físico. Polipnea</u>: frecuencia respiratoria superior a 60 en los < 2 meses, superior a 50 en niños entre 2 y 11 meses. Mayor de 40 en niños entre 1 y 5 años y mayor de 30 en escolares.</p> <p>Describir otros hallazgos.</p> <p><u>Asintomático</u>: la familia niega manifestaciones. Puede o no haber alteraciones al examen físico.</p> |
| Desnutrición asociada | <ul style="list-style-type: none"> • Desnutrido • No desnutrido • Desconocida | <p><u>Desnutrido</u>: relación peso talla (P/T) inferior al 3er percentil para su edad y sexo, en las Tablas Cubanas de Crecimiento y Desarrollo, al diagnóstico.</p> |
| Fuente de infección | <ul style="list-style-type: none"> • Familiar • Vecino • Otro • Desconocida | <p><u>Fuente de infección</u>: persona enferma en contacto con el niño y que se considera le transmitió la enfermedad.</p> |
| Reactividad tuberculínica | <ul style="list-style-type: none"> • < de 10 mm • ≥ 10 mm | <p>Lectura de la prueba de Mantoux realizada según PNCT, midiendo la induración a las</p> |

| | | |
|---|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Desconocida | 72 horas. |
| <p>Manifestaciones radiológicas en la TB pulmonar</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Adenopatía mediastinal • Caverna • Consolidación neumónica • Adenopatía mas atelectasia • Derrame pleural • Neumonía con derrame • Lesiones exudativas • Ensanchamiento mediastinal no precisado • Normal • Desconocido | <p><u>Adenopatía mediastinal:</u> adenopatía hiliar y/o de la bifurcación de la tráquea ≥ 1 cm.</p> <p><u>Caverna:</u> cavidad de paredes finas en las lesiones pulmonares.</p> <p><u>Consolidación neumónica:</u> radiopacidad de carácter inflamatorio.</p> <p><u>Adenopatía y atelectasia:</u> banda atelectásica asociada a compresión extrínseca por adenopatía hiliar.</p> <p><u>Derrame pleural:</u> acumulación de líquido pleural constatado en una radiografía y/o ultrasonido.</p> <p><u>Neumonía con derrame:</u> consolidación neumónica con línea de derrame ipsilateral.</p> <p><u>Lesiones exudativas:</u> infiltrados alveolares con/sin cavitación.</p> <p><u>Ensanchamiento mediastinal no precisado:</u> no se definen adenopatías.</p> <p><u>Rx normal:</u> radiología simple AP y/o lateral de tórax, discutida con un radiólogo con experiencia en TB infantil donde no se observa ningún tipo de alteración.</p> |
| <p>Diagnóstico microbiológico</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Aislamiento • No aislamiento | <p><u>Aislamiento:</u> confirmación bacteriológica a través del cultivo del <i>M tuberculosis</i>.</p> |
| <p>Resistencia a las drogas</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Tuberculosis fármaco resistente | <p><u>Tuberculosis farmacorresistente:</u> caso de TB cuyo aislado presente cepas de <i>M.</i></p> |

| | | |
|--|---|---|
| antituber- culosas | <ul style="list-style-type: none"> • Desconocida | <i>tuberculosis</i> resistente a uno ó más medicamentos anti-TB, ó cuyo contacto infectante presente un aislado resistente. |
| Tipo de muestras para estudio microbioló- gico | <ul style="list-style-type: none"> • Respiratorias: esputo, contenido gástrico, lavado bronco alveolar • Líquido pleural, cefalorraquídeo, muestras de tejidos • No realizado • Desconocido | <u>Respiratorias, Líquido pleural y Líquido cefalorraquídeo.</u> Todas se estudiaron mediante examen directo y cultivo. <u>Tejido adénico, pleural, óseo, otro:</u> muestra de biopsia enviada para cultivo. <u>Desconocido:</u> se desconoce si se realizó o no y muestras tomadas. |
| Estudios anatomo- patológicos | <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad granulomatosa Coloración de Zielh-Nielsen <ul style="list-style-type: none"> - Positiva - Negativa • No enfermedad granulomatosa | <u>Enfermedad granulomatosa:</u> presencia de granulomas caseificados en la coloración de hematoxilina eosina de una muestra fijada. <u>Coloración de Zielh-Nielsen:</u> positiva o negativa de presencia de bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR +) en tejido. |
| Demora diagnóstica | <ul style="list-style-type: none"> • Si • No • Desconocida | <u>Demora diagnóstica:</u> si el tiempo de evolución entre primeros síntomas y diagnóstico es mayor de 60 días. |
| Diagnóstico en control de foco | <ul style="list-style-type: none"> • Si • No • Desconocido | <u>Diagnóstico en control de foco:</u> cuando forma parte de estas acciones, sin importar el tiempo transcurrido y si fue necesario el concurso de la Atención Secundaria. |
| Errores detectados | <ul style="list-style-type: none"> • Problemas en control de foco • Errores en la | <u>Problemas en Control de foco:</u> paciente que no se consideró contacto, o no se realizaron los estudios recomendados por |

| | | |
|---|--|---|
| | <p>quimioprofilaxis</p> <ul style="list-style-type: none"> • No interpretación adecuada de complementarios • No realización de estudios microbiológicos • Tratamiento inadecuado • Diagnóstico <u>post mortem</u> • No referidos • Desconocido | <p>el PNCT, o la evaluación fue demorada.</p> <p><u>Errores en la quimioprofilaxis:</u> paciente con criterio de recibir profilaxis y no ha recibido esta, o no ha sido supervisada, dosis o duración de la misma insuficiente.</p> <p><u>No interpretación adecuada de complementarios:</u> no se discuten con el pediatra y radiólogo ó CRTB/CPTB y pasan por alto alteraciones en Mantoux y Radiografía de tórax.</p> <p><u>Tratamiento inadecuado:</u> no se cumplen las orientaciones del PNCT.</p> <p><u>Diagnóstico post mortem:</u> el diagnóstico se realiza durante los estudios necrópsicos.</p> |
| Formas graves de tuberculosis | <ul style="list-style-type: none"> • Si • No | <p><u>Formas graves de TB:</u> formas clínicas de rápida progresión, con peligro de muerte o secuelas graves.</p> |
| Categorías de casos según evolución final | <ul style="list-style-type: none"> • Curado • Fracaso del tratamiento • Recaída • Abandono • Caso crónico • Fallecido | <p>Según criterios del PNCT 1999:</p> <p><u>Curado:</u></p> <p>a) paciente BAAR+ que termina el tratamiento y tiene 3 baciloscopias negativas (una al final del tratamiento),</p> <p>b) paciente BAAR- con buena evolución clínico radiológica.</p> <p><u>Fracaso:</u> paciente BAAR + desde el diagnóstico y/o al 4to mes de comenzado el tratamiento.</p> <p><u>Recaída:</u> paciente curado después del tratamiento, que regresa con examen directo y/o cultivo positivo. Además la</p> |

| | | |
|--|--|---|
| | | <p>persona curada, que posteriormente fallece y en la necropsia presenta TB activa como causa básica o no de la muerte. <u>Abandono</u>: paciente que interrumpe el tratamiento por 2 meses ó más. <u>Caso crónico</u>: paciente con baciloscopia positiva después de terminar un esquema de retratamiento controlado. <u>Fallecido</u>: paciente que fallece por cualquier causa en el transcurso del tratamiento.</p> |
|--|--|---|

III.5. Análisis y procesamiento de la información

Se revisaron los datos almacenados en los formularios, de los casos diagnosticados, durante los 11 años de trabajo de la CRTB/CPTB. Los mismos se vaciaron en una base de datos, en formato SPSS. Los resultados se analizaron a través de estadística descriptiva e inferencial y se muestran en tablas y gráficos.

Para el análisis de la serie cronológica se utilizó el Software Minitab 14 (Minitab 14. ADDLINK software científico, 2005), a través de la curva exponencial, que fue la que mejor se adaptó a la tendencia observada de la TB en todo el periodo de estudio.

La tasa de cada periodo (general y por provincias), se estimó teniendo en cuenta los datos demográficos de la población menor de 15 años, obtenidos en la DNE; así como los registros de morbilidad (Anuarios Estadísticos de Salud. Series de Morbilidad 1970-2005) y según la fórmula:

$$\frac{\Sigma \text{ de casos diagnosticados en el periodo}}{\Sigma \text{ de población expuesta en el periodo}} \times 100\,000$$

Para obtener el porcentaje de variación total de tasa, y la variación en cada periodo de estudio (total y según grupos de edades), se utilizó la siguiente fórmula:

$$\frac{T_f - T_i}{T_i} \times 100$$

Donde T_f es la tasa final del periodo y T_i la tasa inicial.

Para calcular el porcentaje de variación media anual de las tasas se utilizó la fórmula:

$$\frac{\% \text{ de variación total}}{N-1}$$

Para analizar los resultados se utilizó el programa EPIDAT versión 3,1 (Programa para análisis epidemiológico de datos tabulados. EPIDAT, 2006). La incidencia espacial de la TB por provincias se examinó utilizando un mapa temático, a través del programa MapInfo (MrSID Module for MapInfo Professional, 2003).

Para el análisis de las variables de muestras independientes, se utilizó la comparación de dos proporciones, con el estadístico Z. Para examinar las variables operacionales se construyeron tablas de contingencia (MxN) y se utilizó la prueba de chi cuadrado (χ^2) de Pearson. Ambos análisis se realizaron para un nivel de confianza de 95,0%.

III. 6. Aspectos éticos de la investigación

La investigación fue realizada a partir de la revisión documental de los casos tratados en el CRBT/CPTB. Se garantizó en todo momento no revelar la identidad de las personas. Se realizó un manejo anónimo de las fichas clínicas de los enfermos, las cuales

contenían los datos clínicos y de estudios complementarios, propios del proceso que conllevó al diagnóstico; así como los datos epidemiológicos considerados en el PNCT. Se tuvo en cuenta el principio de la beneficencia, por lo que todos los enfermos sin diferencias de género, u otras condiciones, recibieron el tratamiento establecido en el mismo.

La información se conservó se conservó en formato escrito en los formularios, así como en formato digital, en varias copias en la PC y en dispositivos de almacenamiento. Se mantuvo bajo la custodia del investigador principal, quien garantizó su utilización solo con fines científicos.

El Comité de Ética del Hospital Pediátrico de Centro Habana, realizó la evaluación del protocolo del estudio.

CAPITULO IV

RESULTADOS

CAPITULO IV RESULTADOS

Durante el periodo del estudio, se observó una tendencia francamente descendente de las tasas de TB en menores de 15 años, más evidente en los menores de 10 años. La tasa mayor corresponde al año 1995, con 1×10^5 habitantes menores de 15 años, la que disminuyó al año siguiente a $0,9 \times 10^5$, con una disminución anual promedio del 7,5 % en la I Etapa, y de 3,3% en la segunda, finalizando en el 2005 con tasa de $0,5 \times 10^5$ habitantes < 15 años. El porcentaje de variación de tasa del periodo fue de - 50% (Etapa I: - 30% y Etapa II: - 16,7%). El grupo de edad de 1 - 4 años predominó en ambas etapas, aunque no fue significativo (<1 año: $p= 0,21$; 1-4: $p= 0,57$; 5-9: $p= 0,91$; 10-14: $p= 0,14$).

No se observaron diferencias entre el grupo de niños estudiado, con el total de pacientes con TB infantil (Sexo $p= 0,97$; Edad: $p= 0,91$; Forma clínica: $p= 0,53$). El sexo masculino predominó ligeramente.

Ciudad de la Habana se mantuvo casi siempre con una tasa de incidencia por encima de 1×10^5 menores de 15 años. Tres provincias se mantuvieron con tasas por encima de la media nacional: Ciudad Habana (1×10^5), Santiago de Cuba ($0,6 \times 10^5$) y Guantánamo ($0,5 \times 10^5$), seguidas por Las Tunas y Camagüey con $0,4 \times 10^5$ cada una. El Municipio Especial Isla de la Juventud tuvo un solo caso durante el estudio.

La TB pulmonar (TBp) fue la más frecuente, sobre todo sus formas primarias o comenzantes (complejos primarios), afectando fundamentalmente a los menores de 10 años. La TBp de reinfección o tipo adulto solo apareció en mayores de esta edad. Estas diferencias no fueron significativas ($p=0,71$). Las formas graves fueron poco frecuentes (7/130). Se observaron en la primera etapa (con la excepción de un paciente), en

menores de cinco años; sólo dos lactantes fueron afectados. Otros dos lactantes presentaron complejos primarios complicados. En mayores de un año predominó la localización pulmonar y dentro de las extrapulmonares, las adénicas. No se observaron diferencias entre los grupos de edades (< 1 año: $p= 0,56$; 1-4: $p= 0,99$; 5-9: $p= 0,64$; 10-14: $p= 0,88$).

La fiebre fue un síntoma frecuente (69,2%) y significativo desde el punto de vista clínico y estadístico ($p= 0,03$). Se observó en el 100% de las formas graves, 90,9% en las TBp tipo adulto y 92,9% en los Complejos Primarios Complicados. Las formas óseas cursaron con poca fiebre. La pérdida de peso se constató en un 41,5%; predominó en las formas graves (100%) y en la TBp tipo adulto (72,7%). La astenia estuvo presente en el 47,7%, predominó en las formas graves en un 100%, y en las TBp tipo adulto (86,4%) y pleurales (70%). Esta triada sintomática estuvo presente en solo 41 niños (31,5%). Predominó en las formas graves (100%) y las TBp tipo adulto (68,2%), tampoco fue significativa la diferencia ($p= 0,25$).

El 86,4% de los niños con enfermedad de localización pulmonar, presentó de forma significativa manifestaciones respiratorias ($p= 0,00$), dadas fundamentalmente por tos. Este síntoma se describió como tos húmeda, en las TBp tipo adulto y Endobronquitis; solo dos niños presentaron esputos hemoptoicos. En los Complejos primarios la tos fue casi siempre seca. Un niño con Complejo Primario Complicado tuvo dolor torácico y otro refirió disnea. Se encontraron 11 niños asintomáticos (8,5%), que correspondieron a Complejos Primarios no Complicados ($p= 0,02$). El examen físico mostró alteraciones en 77 pacientes (59,2%), en el 100% de las localizaciones extrapulmonares y solo en el 34,6% de las pulmonares, para una diferencia significativa de $p= 0,00$. Dentro de la

localización pulmonar, el complejo primario complicado fue el que más alteraciones en el examen físico reportó (60,7%). Solo 28 niños (34,6%) presentaron alteraciones auscultatorias o polipnea. Un 17,7% presentó desnutrición asociada, más frecuente en las formas graves. En los casos clasificados como pulmonares afectó más a los niños con Complejos Primarios Complicados (25%) y TBp tipo adulto (22,7%) ($p=0,58$).

La fuente de infección se conoció en el 63,8%, sobre todo en las localizaciones pulmonares ($p=0,00$). La prueba de Mantoux se realizó en 124 niños, con resultados ≥ 10 mm más frecuentes en los clasificados como pulmonares (68,8%); y resultó anérgica en el 100% de las peritoneales ($p= 0,03$). Se realizó el Mantoux en 21/ 23 niños desnutridos, con inferiores resultados (10 - 47,6% con Mantoux ≥ 10 mm), aunque no fue significativo ($p=0,26$).

La radiografía de tórax mostró alteraciones significativas en el 97,5% de las pulmonares ($p=0,00$). Se demostró adenopatía mediastinal en todos los Complejos Primarios no Complicados y fue normal en 2 niños BAAR + con endobronquitis temprana. Las lesiones cavitadas predominaron en la TBp tipo adulto (90,9%).

Se realizaron estudios microbiológicos en 96 casos (73,8%), de ellos 75/81 pulmonares (92,3%), 8/26 adénicas (30,8%), las 10 pleurales (100%), dos de tres peritoneales (66,6%), una de dos meningitis (50,0%). La muestra más estudiada fue el contenido gástrico en ayunas (50 muestras), seguida por el esputo (37 muestras). Se aisló el *M tuberculosis* en 37,3% de los 75 casos de TB pulmonar estudiados, y en una adénica. En el resto de los casos no hubo aislamientos ($p= 0,00$). Ningún aislado fue resistente a drogas y no se reportó ninguna fuente de infección con aislado resistente. No se reportaron niños coinfectados con el VIH.

El diagnóstico de la adenitis tuberculosa se apoyó en el conocimiento de una fuente de infección en 10 casos (38,5%), siete con tuberculina ≥ 10 mm y un caso comprobado por cultivo. En los restantes 16 niños, la tuberculina apoyó el diagnóstico en seis. Predominó la adenitis cervical, que se constató en 20 casos (76,9%).

La TB pleural fue más frecuente en \geq de 10 años (70%). Se caracterizó por fiebre, tos seca, dolor torácico y en un caso disnea, con un examen físico propio de un síndrome de interposición líquida. El derrame se consideró de mediano volumen en seis y grande en cuatro, el líquido obtenido para estudio siempre mostró linfocitosis con glucosa normal. El diagnóstico se realizó por la fuente de infección conocida en siete, dos biopsias pleurales con granulomas, el líquido pleural con linfocitosis en todos y no respuesta al tratamiento con betalactámicos. La prueba de Mantoux apoyó el diagnóstico en seis.

La TB ósea incidió con más frecuencia en la columna vertebral y en los niños menores de cinco años, con presencia de absceso paravertebral o del psoas. En los niños afectados, los síntomas tuvieron una evolución lentamente progresiva.

La TB miliar, con manifestaciones meníngeas, se observó en un lactante eutrófico, con un cuadro insidioso, y el diagnóstico se realizó post mortem, al igual que en un preescolar con meningitis. La TB miliar, sin toma meníngea, se observó en un niño de un año de edad, con síndrome febril prolongado; el diagnóstico tampoco se hizo en vida del enfermo.

Los tres pacientes afectos de TB peritoneal tuvieron un cuadro típico, con fiebre, ascitis y cuadro característico en la laparoscopia y biopsia de ganglios mesentéricos.

En la evaluación de los indicadores del PNCT pudimos constatar:

El estudio de la demora diagnóstica, y de los errores detectados en el proceso, fue similar en ambas etapas ($p=0,34$).

No se realizaron estudios microbiológicos en el 26,2% de los casos en general ($p= 0,65$).

El 21,5% de los controles de foco previo fue deficiente ($p= 0,92$).

La quimioprofilaxis se evaluó de inadecuada en el 10% de los casos ($p= 0,19$).

Los complementarios no se interpretaron correctamente en 3,8% ($p= 0,78$).

Los casos se diagnosticaron en control de foco, solo en el 23,1%, algo inferior en la II Etapa, pero no significativo ($p= 0,78$).

El diagnóstico se realizó post mortem en tres de los cuatro fallecidos, todos en la I Etapa ($p= 0,34$).

El tratamiento se describió incorrecto en cuatro niños ($p= 0,45$). Excepto los niños con diagnóstico post mortem, todos los niños recibieron el tratamiento establecido en el PCNT, a través del DOTS y no se registraron abandonos, fracasos, ni casos crónicos. Hubo una recaída (0,8%) del lactante con TB peritoneal, con una inmunodeficiencia primaria, que fallece a los dos años en cuadro de sepsis generalizada, TB y mucormicosis. Con excepción de un niño con meningitis en la II Etapa, todas las formas graves y los fallecidos se ubicaron en la I Etapa. En total hubo cuatro fallecidos (3,1%): el lactante con TB miliar y meníngea, el niño de un año con TB miliar, el niño de cuatro años con meningitis y el caso de la recaída.

CAPITULO V

DISCUSIÓN

CAPITULO V DISCUSIÓN

En el decenio precedente al estudio, las tasas de TB en menores de 15 años en Cuba eran muy bajas (Anexo V. Cuadro 1), con un promedio de siete casos anuales. Esta situación se deteriora en 1994-95, con 19 y 25 casos reportados respectivamente (Anuario de Salud, serie 1995-2005). En la presente investigación, se evidenció la declinación anual de las tasas de incidencia de TB en menores de 15 años, en la I Etapa, en un 7,5%; superior al promedio histórico de -5% para todas las edades, que se reportaba desde 1982 (PNCT, 1999). Estas declinan más lentamente en la II Etapa. En el último año del estudio, se produce un ligero incremento de los casos; la tasa se eleva de $0,1 \times 10^5$ menores de 15 años en el 2004 (3 casos), a 0,5 en el 2005 (10 casos). Esta ligera inversión de la tendencia descrita, puede ser un fenómeno aleatorio, teniendo en cuenta las cifras tan pequeñas de niños afectados. Por otro lado, la tuberculosis es una enfermedad en que el periodo de latencia entre la infección y la aparición de enfermedad activa puede ser muy variable (Abreu, 2007; Cruz y Starke, 2007); y en la II Etapa el grupo que menos descenso registró fueron los adolescentes, que pueden haberse infectado en etapas tempranas de la vida.

El Grupo Alto a la TB, OMS (Dye *et al.*, 2009), publica recientemente las tasas de incidencia de TB en 134 países de diferentes regiones del mundo, de 1997 al 2006. Describen una variación media anual, dentro de un margen de $\pm 10\%$, durante el periodo estudiado, con disminución del valor medio en solo 93 países. La tasa se redujo más rápidamente, en los países que presentaban un mayor índice de desarrollo humano, una menor mortalidad en la niñez, y acceso a mejores sistemas de saneamiento. Este Grupo

concluye que, los PNCT juegan un rol vital en la curación de los enfermos, en reducir la transmisión y la incidencia de la enfermedad en algunos países.

En USA, 1993-2001, Nelson y colaboradores (2004), reportan una tasa al inicio del periodo de $2,9 \times 10^5$ menores de 15 años, la que declinó a 1,5 en el 2001 para una disminución del 48,3%. Predominaron también los menores de cinco años, los que viven en áreas urbanas, los que pertenecen a minorías étnicas y los provenientes de familias que inmigraron de países de alta prevalencia. Para todas las edades, Reves y colaboradores (2009), reportan en USA una declinación de 3,8% anual desde el 2003, e insisten en nuevas estrategias para eliminar la TB. Por su parte López De Fede y colaboradores (2008), plantean que USA no alcanzó la meta de 3,5 casos de TB $\times 10^5$ habitantes de todas las edades, para el 2000, e insisten en las diferencias de índole social, con una incidencia significativa ($p < 0,00$) en individuos pertenecientes a estratos socioeconómicos bajos, según el Índice de deprivación de Townsend (que mide hacinamiento en el hogar, no empleo, entre otros indicadores).

La red de vigilancia de TB para Europa, conocida como EuroTB (Wall y Shingadia, 2007), reporta en el 2004 un incremento de las tasas de incidencia, para todas las edades, en la última década. Los resultados son alarmantes en los países que pertenecen a la llamada Europa del Este. En esta región, que comprende una población menor de un tercio de la totalidad de la Unión Europea, ocurren alrededor de las dos terceras partes de las notificaciones de TB, en niños entre 0 y 14 años. En la Europa del Oeste se encuentran los países de más baja prevalencia en la región, aunque en las grandes áreas urbanas de estos países (Londres, París, Estocolmo), sin embargo, las tasas pueden ser muy elevadas. Algunos autores relacionan esta problemática con los grupos mas

desfavorecidos (Milburn *et al.*, 2000; Wall y Shingadia, 2003; De Pontual, 2004; Falzon y Aït-Belghiti, 2007). Los menores de 15 años representan el 4% de los afectados, con una disminución anual de las tasas de 3,9%, en el periodo 1999-2003 (Falzon y Aït-Belghiti, 2007). Grgureviv y colaboradores (2009) reportan en Serbia, periodo 1993-2006, país que pertenece al grupo de Europa Central, una incidencia intermedia en menores de 15 años, con tasas que oscilan al inicio del periodo entre $2-2,5 \times 10^5$ y al final de $1,5$ a 2×10^5 . En la región Oeste de Europa, en Leeds, UK, Parslow y colaboradores (2001), periodo 1982-97, reportaron una tasa de $3,9 \times 10^5$ menores de 18 años, mas frecuente en niños entre cinco a nueve años (36%) y estrecha relación con las minorías étnicas. En Gales, 1996-2003, Fathoala y colaboradores (2006), describen 102 casos menores de 16 años, con una tasa media anual de $2,3 \times 10^5$.

En el continente asiático, en Taiwán, 1996-2003, Chan y colaboradores (2007), reportan una tasa de $9,6 \times 10^5$ menores de 20 años, con poca variación durante el periodo. En la ciudad de Taipei, Taiwán, Wang (2008), describe 163 menores de 15 años con TB, con tasa que se incrementa de $3,4 \times 10^5$ en el 1998 a $4,6$ en el 2005. Relaciona este resultado con el incremento de la TB en las edades adultas y las condiciones favorecedoras de un área urbana, densamente poblada. Reporta predominio de los adolescentes.

En Nueva Zelanda, Howie y colaboradores (2005), describen una tasa de $4,8 \times 10^5$ menores de 16 años, 1992-2001. También la TB fue más frecuente en menores de cinco años y en algunos grupos étnicos, con una clara asociación con la deprivación social.

En África, de forma prospectiva, Marais y colaboradores (2006 d), en un área endémica de TB, condujeron un estudio en cinco clínicas de Atención Primaria en Cape Town,

Sudáfrica, periodo 2003-04. Encuentran tasas muy elevadas, de 441×10^5 menores de 13 años, y subregistro de 54 casos, 25 de los cuales tenían una enfermedad severa.

Aunque el control de la TB puede ser eficaz en países de bajos ingresos, los contextos sociales, ambientales y epidemiológicos, influyen de manera considerable en las tasas de incidencia de TB (Frieden, 2009). Según este autor, el control de la TB es eficaz cuando se combinan dos componentes esenciales: un conjunto de medidas prácticas, de validez confirmada y el compromiso político. El gasto público en salud es un buen indicador del compromiso de un gobierno con la salud de su pueblo (Suárez, 2010).

A pesar de las dificultades socioeconómicas de la década del 90 y ser Cuba un país en desarrollo y bloqueado (Rodríguez *et al.*, 2008; Benítez, 2009; Hadad y Valdés, 2010), el gasto en salud, como porcentaje del PIB y del presupuesto estatal, mantuvo una tendencia creciente en el periodo 1990-97. Se privilegiaron sobre todo las actividades en la Atención Primaria de Salud (Hadad y Valdés, 2010). Con todos estos elementos, no es de extrañar la reducción de la mortalidad infantil y la mortalidad del menor de cinco años (Rodríguez *et al.*, 2008; Santana, 2009); así como la reducción de las tasas de incidencia de TB, en menores de 15 años, que como vimos en el presente estudio, fueron similares o mejores que las de algunos países desarrollados.

Lönnroth y colaboradores (2009), que representan a Alto a la TB, OMS y otros importantes organismos internacionales, consideran que la tasa de declinación de la TB en el mundo es muy lenta en general y compromete la meta de la OMS de eliminar la TB para el 2050. Recomiendan que los países realicen acciones dirigidas al control de los factores de riesgo, ya sean biológicos o sociales, con un enfoque de los PNCT hacia los segmentos poblacionales más vulnerables, entre otras medidas.

La presente investigación tiene una limitante, porque no se diseñó el estudio para profundizar en estos factores sociales, los que favorecen la transmisión y la progresión hacia la enfermedad activa. Aunque en Cuba no existen minorías étnicas, ni inmigración de países de alta prevalencia, tenemos un constante intercambio con el exterior. En su labor internacionalista, nuestros médicos y personal de salud en general, trabajan en países de alta endemicidad TB (Anuario Estadístico de Salud 2008, 2009; WHO TB Report 2009, 2009). Por otro lado, en Cuba estudian un grupo numeroso de latinoamericanos y en menor cuantía, jóvenes provenientes de otras latitudes (Anuario Estadístico de Salud 2008, 2009), cuyos países de origen tienen altas tasas de TB (WHO TB Report 2009, 2009); todo lo cual puede contribuir a la aparición de casos y transmisión de la enfermedad en nuestro medio.

A largo plazo, para eliminar la TB como problema de salud, tenemos que tener en cuenta la importante interrelación que se establece entre los determinantes económicos, biológicos y sociales que intervienen en la epidemiología de esta enfermedad, y el desafío que representa un diagnóstico y tratamiento temprano (Dye *et al*, 2009). Nakajima en 1988, citado por Castell-Florit (2003), expresó: “La salud es producto de la acción social y no un mero resultado de la atención médica”. Esta frase es un alerta, de que la salud debe ser concebida, en su sentido más amplio, como el bienestar, y requiere para lograrla, el apoyo de todos los sectores de la sociedad, sin que ello minimice el importante papel del sector salud como su coordinador (Castell-Florit, 2003).

Cuba tiene un trabajo sostenido en su Programa de Control, que se integra al resto de las actividades del SNS, con un fuerte componente en la Atención Primaria de Salud (APS), el cual se caracteriza por ser universal, gratuito y accesible para toda nuestra población,

con una atención descentralizada, unida a la intersectorialidad y activa participación de la comunidad. A pesar del costo económico se prioriza una red descentralizada de laboratorios para estudios de baciloscopia y cultivo de primeras muestras, con vigilancia de la resistencia y control periódico de la calidad. Se realiza estudio epidemiológico de cada enfermo y acciones enérgicas de investigación de contactos (PNCT, 1999). Se administra preventivamente la isoniacida para el tratamiento de la infección tuberculosa latente y se realiza la vacunación a todos los recién nacidos previo a su alta de la maternidad (PNCT, 1999), como parte del Programa Nacional de Inmunizaciones (Hesseling *et al.*, 2008; Santana, 2009). Además se estratifica el riesgo por territorios y se realizan acciones de intervención en poblaciones cerradas y en la comunidad.

Ningún otro país del mundo tiene un programa con estas características, que reúne la voluntad política de garantizar todo lo necesario para el éxito del mismo (PNCT, 1999; Marrero *et al.* 2000; González y Armas, 2007).

El trabajo del CRTB/CPTB no está ajeno al resto de las actividades del PNCT. El control de la TB en la población mayor de 15 años, a través del pesquisaje y el diagnóstico y tratamiento temprano, contribuyen a disminuir la incidencia en los adultos y con ello la transmisión a los niños (Marais *et al.*, 2004 a; Starke, 2004; Marais *et al.*, 2006 b; Abreu, 2007). Con vistas a mejorar el diagnóstico en los individuos mayores de 15 años, sospechosos de TB, pero con baciloscopias negativas (BAAR -), también en 1995 se creó una Comisión Nacional y Comisiones provinciales, para la discusión y ratificación del diagnóstico (Llanes *et al.*, 2006; Sevy *et al.*, 2008). Esta actividad fortalece el diagnóstico en la edad adulta y evita la progresión a formas bacilíferas.

Aunque no encontramos marcadas diferencias entre provincias, la Ciudad de la Habana (a su vez capital del país) triplicó la tasa de incidencia. En esta provincia vive el 19% de la población cubana, aunque usualmente aporta alrededor del 25 % del total de las notificaciones de TB (Abreu *et al.*, 2007). En ella se han producido cambios demográficos importantes. Se describe un saldo migratorio positivo, sobre todo a partir del oriente del país, con cifras de 15% en el periodo 1970-81 e incremento a 35,7% en la década del 90 (Morejón y San Marful, 2009). La distribución espacial de la población en la provincia, también refleja estos cambios, con una densidad poblacional de 2 477,8 habitantes x km² en 1970, que se eleva a 2 676 en 1981 y a 3 053,5 en el 2002. Estas cifras contrastan con las de Cuba, que son de 78; 88,5 y 101,7 habitantes x km², respectivamente, en esos años censales. La provincia que más se acerca es Santiago de Cuba, con cifras muy inferiores en dichos años (128,7; 148,5; 168,3 habitantes x km² respectivamente) (Montes *et al.*, 2009). Por otro lado, el grado de urbanización en general en Cuba, se plantea que es como promedio de un 75,35%, y la provincia Ciudad Habana, tiene el 100% de sus áreas consideradas como urbanas (Morejón y San Marful, 2009). Todos estos cambios demográficos, en una ciudad que no ha aumentado su fondo de viviendas, afectan las condiciones de vida (Morejón y San Marful, 2009), e incrementan las probabilidades de transmisión de la enfermedad (Abreu *et al.*, 2007). Por otro lado, las acciones de pesquisa del PNCT y en general las del SNS pueden verse afectadas, ante una población “flotante”, que no vive oficialmente en la provincia y que no está dispensarizada. A esto debemos añadir los errores en la ejecución del PNCT, que comentaremos mas adelante.

La estratificación del riesgo por territorios es una de las estrategias de nuestro PNCT (PNCT, 1999). En el año 2008, se han clasificado los 169 municipios del país, de acuerdo a las tasas de incidencia promedio en el periodo 2001-05 (MINSAP, 2008), en municipios de alto ($\geq 7 \times 10^5$ habitantes), mediano (entre 6.9 y 4) y bajo riesgo (< 4). Esto permite desarrollar acciones específicas en cada territorio y estudiar el comportamiento del PNCT en las mismas; así como identificar diferencias de índole social, geográficas o económicas, que también pudieran explicar el comportamiento diferente de la TB (González *et al.*, 2007).

La edad constituye también un factor de riesgo. En las series estudiadas antes del surgimiento de las drogas antituberculosas, se evidencia que los lactantes y adolescentes, son los grupos de edad, de mayor riesgo de desarrollar enfermedad y muerte siguiendo a la infección primaria (Enarson *et al.*, 2004; Hesselning *et al.*, 2009). Se destaca además, el alto riesgo en los adolescentes, por la actividad sexual temprana, la presencia de embarazos y los problemas con la adherencia al tratamiento (WHO, 2007). En el presente estudio, el grupo de edad que menor descenso registró, fueron los niños entre 10 a 14 años. Es llamativo el reducido número de lactantes, que sólo se observaron en la I Etapa. La afectación en edades tempranas de la vida es un indicador de transmisión reciente (Nava-Aguilera *et al.*, 2009), y con la disminución de las tasas para la población general (Anuario estadístico, serie 1995-2005), es lógico esperar una menor afectación. Los niños pequeños casi siempre adquieren la infección en el hogar, no así los mayores, que pueden adquirirla en la comunidad, sobre todo en países de alta prevalencia (Marais *et al.*, 2004 a; Starke, 2004; Marais *et al.*, 2006 b; Abreu, 2007).

La coinfección con el VIH también es un factor muy importante en la progresión de la enfermedad latente a enfermedad activa. Se asocia además a la pobreza y la deprivación social en general, pero en Cuba no constituye un problema de salud (González *et al.*, 2007; Abreu *et al.*, 2009). No se reportaron niños coinfectados en el periodo, a pesar de que siempre se realizó pesquisa de VIH.

La desnutrición reduce la inmunidad celular y la resistencia natural contra el *M tuberculosis*, sobre todo en las deficiencias proteico-calóricas severas (Bolaert y Gordeuk, 2002; Zachariah *et al.*, 2002; Harries *et al.*, 2004; Hopewell y Pai, 2005; Marais *et al.*, 2005 a; Morcillo, 2007); favorece fundamentalmente la progresión de infección a enfermedad. La desnutrición, la respuesta inmune y la infección interactúan en un complejo y dinámico patrón, donde participan muchas variables. En la práctica, es difícil determinar si el estado nutricional previo a enfermar, fue lo que condujo a la TB, ya que la propia infección lleva insidiosamente al enfermo a la desnutrición (Cegielski y McMurray, 2004). En un estudio prospectivo, siguiendo desde el 2005 al 2008, a 3 642 niños entre 5 y 14 años, Mudau y colaboradores (2009) no encuentran relación entre desnutrición previa y TB. En Uganda, Iriso y colaboradores (2005), describen un 33% de desnutrición en 126 menores de cinco años con TB, con presencia de edemas nutricionales en el 11%; la relacionaron con la coinfección con el VIH.

Aunque en este estudio no se cuantificó la magnitud de la malnutrición, reportada en los niños con TB, en la muestra en general, se encontró un 17,7 % de desnutrición, indicador muy elevado. En el Estado Mundial de la Infancia 2007 (UNICEF, 2006), Cuba reporta un 4% de insuficiencia ponderal moderada (valores de Peso para la Edad inferiores a 2 Desviaciones Estándar) y un 2% de emaciación moderada (valores de Peso

para la Talla por debajo de 2 Desviaciones Estándar) para el periodo 1995-2005, en menores de cinco años. Este es el grupo de edad más afectado, generalmente, desde el punto de vista nutricional. Aunque esta variable no fue estadísticamente significativa, entre las formas clínicas de TB, y puede ser cuestionable si es causa o consecuencia de esta enfermedad, no hay duda de que debe ser tomada en cuenta, por su importancia clínica, al evaluar niños en un control de foco. Además, la anergia tuberculínica es más frecuente en los desnutridos, lo que dificulta el diagnóstico, al no reconocer la hipersensibilidad retardada (Pelly *et al.*, 2005; Nakaoka *et al.*, 2006; Rigout, 2009).

La presencia de malnutrición constituye un riesgo, ya que favorece la aparición de formas graves y la mortalidad temprana en las personas con TB (Bolaert y Gordeuk, 2002; Zachariah *et al.*, 2002). En el presente estudio afectó con más frecuencia a las formas graves (66,7% de las peritoneales, 100% de la miliar y 50% de la meníngea), muy por encima del promedio, y a los fallecidos (2 de 4 - 50%), pero tampoco fue significativo. La OMS y el UNICEF reportan que la desnutrición está implicada en el 53% de las muertes, en menores de 5 años, en el mundo (WHO, 2006).

Por otro lado, en esta investigación, no encontramos frecuente asociación de otros factores de riesgo biológico. Solo se reportó una inmunodeficiencia primaria no clasificada (niño con TB peritoneal que recayó con otras infecciones oportunistas). Se reportó además un niño con complejo primario no complicado, con uso frecuente de esteroides, para asma no controlada; en otro preescolar se describió varicela reciente.

La afectación pulmonar (TBp) fue la más frecuente, y predominaron los complejos primarios, lo que denota enfermedad no avanzada de transmisión reciente, característica de la reemergencia de la enfermedad (Marais, 2006; Abreu *et al.*, 2006 a; Abreu *et al.*,

2009). La TBp de reinfección o tipo adulto es característica de los mayores de 10 años, al igual que la pleuresía TB (Parslow *et al.*, 2001; Marais *et al.*, 2004 a; Nelson *et al.*, 2004; Howie *et al.*, 2005; Theart *et al.*, 2005). Las formas graves de TB son muy raras en nuestro medio y no se reportaban previamente a la reemergencia de la enfermedad (Marrero *et al.*, 2000; Borroto *et al.*, 2003; Abreu *et al.*, 2007); constituyeron una pequeña proporción. Estas formas graves fueron más frecuentes en menores de cinco años, que se comportan como inmunoinmaduros, con alto riesgo de progresión y pobre contención (Marais *et al.*, 2004 a; NFID, 2006; Abreu *et al.*, 2009). Son más frecuentes además en países endémicos (Marais y Pai, 2007); se asocian a la infección por VIH, a la desnutrición y la no inmunización con BCG (Abreu *et al.*, 2007). Las formas extrapulmonares (TBe) son más frecuentes en los coinfectados con el VIH y en países desarrollados (van Rie *et al.*, 1999; Golden y Vikram, 2005; Abreu *et al.*, 2009). En el presente estudio predominaron las adenitis TB, más frecuentes en menores de 10 años. En otras series, aunque predominan las adenitis (Nelson *et al.*, 2004; Howie *et al.*, 2005; Marais *et al.*, 2005 a; Chan *et al.*, 2007; Daley *et al.*, 2007), los porcentajes son inferiores y algunos reportan mayor frecuencia en mayores de cinco años (Nelson *et al.*, 2004; Chan *et al.*, 2007), con predominio de las formas óseas en los menores.

En la presente investigación, no es posible descartar, que en el grupo de 16 niños con adenitis, sin fuente de infección conocida, dentro de los cuales hay 10 con tuberculina desconocida o < 10 mm, pudo existir algún caso de infección por *M no tuberculosis*. Estas pueden ser frecuentes en menores de cinco años, sin embargo en estos 10 niños, sólo tres son menores de cinco años. En mayores de esta edad hay mayor posibilidad de contacto TB extradomiciliario y adenitis granulomatosa de etiología tuberculosa (Starke

y Muñoz, 2000; Carvalho *et al.*, 2009). Otras causas de adenitis granulomatosa son poco frecuentes, y no había elementos clínicos, ni epidemiológicos para plantearlas (Starke y Muñoz, 2000; Red Book American Academy of Pediatrics, 2003; Abreu *et al.*, 2006; Rolain *et al.*, 2006; Cohen *et al.*, 2008; Huber *et al.*, 2008). Estos resultados resaltan la importancia de insistir en la confirmación microbiológica, tanto por métodos convencionales como alternativos (Beyene *et al.*, 2008; Portillo-Gómez *et al.*, 2008).

La tasa de meningitis tuberculosa en menores de cinco años se relaciona con el riesgo anual de infección (Donald, 1999; Abreu *et al.*, 2007). En otras series se reportan valores similares de TB del Sistema nervioso (Yaramis *et al.*, 1998; Nelson *et al.*, 2004; Marais, 2006; Davies y Pai, 2008). Otros autores reportan cifras superiores al 5% (Lobato *et al.*, 1998; Marais *et al.*, 2006 f; Chan *et al.*, 2007), lo que pudiera estar influenciado además, por la no vacunación con BCG (Gocmen *et al.*, 1997; Enarson, 2004; Morcillo, 2007).

El estudio de la historia natural de la enfermedad indica, que los síntomas pueden tener valor diagnóstico, si se estratifica el riesgo de acuerdo a la edad, y se tiene en cuenta el carácter persistente de los mismos (Marais *et al.*, 2004 a; Marais, 2006; Marais *et al.*, 2006 a; Marais *et al.*, 2006 b). El complejo primario causa pocos síntomas (van Rie *et al.*, 1999; Hesselting *et al.*, 2002; Harries *et al.*, 2004; Starke, 2004; Marais *et al.*, 2006 e; Abreu, 2007; Mayers y Adam, 2008; Shingadia y Burgner, 2008). Cuando se asocia a enfermedad bronquial o se produce excesiva caseificación del ganglio, aparece fiebre persistente y pérdida de peso (Marais *et al.*, 2004 a). La completa ausencia de síntomas indica buena contención (Marais *et al.*, 2006 b). Por el contrario, cuando el complejo primario se complica y en las TBp tipo adulto y las formas endobronquiales, los síntomas son más frecuentes, predominando la tos (Álvarez *et al.*, 2000; Salazar *et al.*,

2001; Marais *et al.*, 2004 a; Marais *et al.*, 2005 b; Marais *et al.*, 2005 d; Marais *et al.*, 2006 a). La tos puede ser seca en las pleuresías y Complejos Primarios no Complicados, a medida que se produce necrosis tisular, aparece producción de esputo y se hace húmeda (Hopewell, 2005). Lo mas importante es el carácter persistente, no remitente, del síntoma (Salazar *et al.*, 2001; Harries *et al.*, 2004; WHO, 2005; Marais *et al.*, 2005 b; ISTC, 2006; Marais *et al.*, 2006 b; ISTC, 2007). La OMS (WHO, 2006 a) recomienda considerar tos crónica, aquella que no mejora con tratamiento, y está presente por más de 21 días, con o sin sibilancia presente.

En un estudio en Sudáfrica de 151 niños con síntomas persistentes, Marais y colaboradores (2005 b), reportan tos no remitente > 4 semanas en 2/135 no enfermos de TB, comparados con 15/16 enfermos (especificidad: 98,5%). Encuentran que otros síntomas respiratorios son menos sensibles (Sensibilidad: hemoptisis: 5,8; dolor torácico: 9,3; disnea: 4,7), aunque tienen mayor especificidad (95 a 100%) y un valor predictivo variable (36-100%). La historia clínica, con un interrogatorio detallado, es fundamental, porque hay dificultades en la percepción paterna y el reporte de síntomas.

La hemoptisis es más frecuente en formas avanzadas de la enfermedad (Marais *et al.*, 2004 a; Hopewell, 2005; Morcillo, 2007), que no es el caso del presente estudio. Puede verse además de forma tardía, en casos con secuelas (Hopewell, 2005).

Los síntomas generales inespecíficos como: la fiebre persistente, la astenia y la pérdida de peso cuantificable o fallo de crecimiento, pueden ser de gran valor, cuando se asocian a las manifestaciones respiratorias (Salazar *et al.*, 2001; Marais *et al.*, 2005 b; Campbell y Bah-Sow, 2006; Marais *et al.*, 2006 a). Marais y colaboradores (2005 b), describen en 135 enfermos, la fatiga de inicio reciente como un síntoma “bien definido” y útil

(sensibilidad 81,3% y especificidad 98,5%). WHO 2006 (WHO, 2006 a) define la fiebre como la temperatura mayor de 38° C por más de 14 días, excluyendo otras causas más comunes. Consideran que la pérdida de peso, o el fallo en ganar peso, deben estar documentados; tienen más valor después de intentarse una recuperación nutricional. La presente investigación tiene una limitación en este sentido, porque no siempre se estandarizaron los síntomas de esta forma durante todo el periodo de estudio. Campbell y Bah-Sow (2006) insisten en que estos síntomas no son patognomónicos y tienen valor sobre todo en países subdesarrollados, donde deben descartarse además, otras causas como el parasitismo y la inseguridad alimentaria (Marais *et al.*, 2005 b).

En una revisión de 27 trabajos del 1969-2004, WHO 2006 reporta que en el 70% de los estudios revisados se incluye la tos entre los criterios diagnósticos, la fiebre en el 59%, la pérdida de peso en el 52%, el fallo a responder a una terapia con antimicrobianos inespecíficos (19,3%), el resultado de la tuberculina (94%) y la radiología (74%).

La radiología como parte del diagnóstico, es sensible, pero no específica; no debe establecerse un diagnóstico solo por los hallazgos radiológicos sugestivos (ISTC, 2006 a). La presencia de anomalías marcadas en las radiografías de tórax, en niños que no lucen agudamente enfermos, es sugestiva de TB (Harries *et al*, 2004; Starke, 2004; WHO, 2006 a).

En los estudios de investigación de contactos, debe realizarse siempre la radiografía de tórax Antero posterior (AP). La vista lateral puede ser útil, en casos necesarios, para el estudio del mediastino. El PNCT de USA establece la realización de vistas AP y lateral, para todos los contactos menores de cinco años, y solo AP para los mayores (American Thoracic Society, 2005). Más del 50% de los niños con complejos primarios son

asintomáticos y no se diagnostican en países en desarrollo, por falta de radiografías (van Rie *et al.*, 1999; Marais *et al.*, 2006 e).

La adenopatía hiliar es el marcador radiológico del complejo primario, de la enfermedad primaria (Swingler *et al.*, 2005; Marais, 2006; Morcillo, 2007). Es más frecuente en niños pequeños, debido a la exuberante respuesta del tejido linfoide a esta edad y el pequeño calibre de las vías aéreas (Marais, 2006). La adenopatía hiliar, en niños asintomáticos, puede ser transitoria e indicar transmisión reciente. Se trata como enfermedad activa, por el riesgo de progresión. En niños sintomáticos indica enfermedad activa (Marais *et al.*, 2004 a; Marais *et al.*, 2006 b). Delacourt en 1993, citado por Swingler y colaboradores (2005), comparando niños sanos con pacientes tuberculosos, estableció como rango de normalidad, el tamaño de 4 a 7 mm para los nódulos linfoides. En la actualidad, se acepta como punto de corte para definir adenomegalias, la dimensión de 1 cm. Swingler y colaboradores (2005) destacan la variabilidad que puede existir en la interpretación de las radiografías, disminuyendo este desacuerdo entre observadores cuando eran evaluados por pediatras entrenados en tuberculosis.

Las calcificaciones pueden desarrollarse en el 20-50% de los niños con nódulos linfoides visibles. Ocurren habitualmente entre los 12 y 24 meses posteriores, tienden a ser más extensas y tempranas en niños pequeños (Marais *et al.*, 2004). La presencia de calcificaciones por enfermedad previa, no es sinónimo de inactividad, como se reportó en el preescolar que debutó con TB después de la varicela. El complejo primario progresivo o complicado, puede debutar simulando una neumonía neumocócica, con manifestaciones agudas. Se debe sospechar TB cuando no hay respuesta al tratamiento convencional y la imagen radiológica de condensación no varía, como fue reportado en

25/28 niños con Complejo Primario Complicado. La cavitación es rara en estos casos, ocurre sobre todo en menores de dos años, con marcados síntomas clínicos, reflejando pobre contención de la enfermedad (Marais *et al.*, 2004 a; Starke, 2004; Caballero *et al.*, 2005). Se reportó en un solo paciente. En una serie más grande, Nelson y colaboradores, (2004), describen 190 complejos primarios cavitados en menores de cinco años, de ellos 54 en menores de un año. Otros reportes plantean cavidades asociadas a TB miliar y a colapso pulmonar, por grandes adenopatías (Griffith-Richards *et al.*, 2007).

Una radiografía negativa no descarta la TB (Agarwal *et al.*, 2005; Pepper *et al.*, 2008). En los dos niños con diagnóstico de TB endobronquial, la radiografía AP simple de tórax fue negativa. Se consideraron por la clínica formas comenzantes o “bronquitis inespecíficas”, que tienen buen pronóstico. En ambos niños hubo aislamiento de *M tuberculosis*, de forma similar a dos casos menores de 15 años reportados en Sudáfrica (Theart *et al.*, 2005); así como a 53 casos (9% de 601 niños) descritos por Pepper y colaboradores, (2008), en Nashville, Tennessee, USA. Estos últimos se asociaron significativamente ($p < 0,00$) a infección con el VIH.

La prueba de tuberculina es un componente esencial para el diagnóstico de la TB infantil (Gocmen *et al.*, 1997; Salazar *et al.*, 2001; Marais, 2006; Abreu *et al.*, 2007). Es una prueba sensible, específica y simple (Marais *et al.*, 2004 b; Starke, 2004). En el presente estudio fue muy útil, sobre todo en las localizaciones pulmonares, donde fue significativa ($p = 0,03$). Resultados similares son reportados por otros autores (Gocmen *et al.*, 1999; Nelson *et al.*, 2004; Howie *et al.*, 2005; Theart *et al.*, 2005; Fathoala *et al.*, 2006; Marais *et al.*, 2006 a; Cruz *et al.*, 2009). Una prueba de tuberculina anérgica no excluye el diagnóstico de TB (Jasmer *et al.*, 2002; Marais 2006; Marais *et al.*, 2006 a;

Bakir *et al.*, 2009); puede ser frecuente en los desnutridos (Pelly *et al.*, 2005; Nakaoka *et al.*, 2006; Rigout, 2009).

La microbiología confirma el diagnóstico y permite estudios de resistencia (De Charnace y Delacourt, 2001; Engelbrecht *et al.*, 2006; Pai *et al.*, 2008). En la presente investigación hubo predominio de formas pulmonares primarias, que son generalmente paucibacilares y cerradas, lo que motivó un bajo índice de aislamiento. En países desarrollados, con diagnósticos tempranos, basados sobre todo en investigaciones de contacto, este indicador es bajo (Nelson *et al.*, 2004; Howie *et al.*, 2005; Marais *et al.*, 2006 a; Marais *et al.*, 2006 b; Marais *et al.*, 2006 c; Marais y Pai, 2007). Aunque la positividad sea baja, debe intentarse la confirmación microbiológica, que es la prueba de oro del diagnóstico (PNCT 1999; Engelbrecht *et al.*, 2006; Pai *et al.*, 2008). No se obtuvieron muestras para estudios microbiológicos al total de los casos del estudio. Los estudios prospectivos, que realizan toma de más de una muestra, en menores de cinco años, obtienen mayor positividad (Howie *et al.*, 2005; Marais *et al.*, 2006 b), por lo que muchos autores insisten en la obtención de las mismas (Zachariah *et al.*, 2002; Nelson, 2004; Howie *et al.*, 2005; Theart *et al.*, 2005; Marais *et al.*, 2006 c; Marais y Pai, 2007). Este proceder incluye la recogida del contenido gástrico en ayunas, o el esputo inducido en niños pequeños. Cuando es difícil coleccionar una muestra de esputo, debe inducirse el mismo con un aerosol con solución salina, que puede ser isotónica o hipertónica. La expulsión de las secreciones se favorece con técnicas de drenaje postural, o con el uso de aspiración y colectores de mucus, en menores de cinco años (Iriso *et al.*, 2005; Marais *et al.*, 2007). Según Harries (2004), en un primer esputo pueden detectarse el 83-87% de los casos BAAR+, una segunda muestra puede aportar un 10-12% de casos adicionales y

una tercera solo un 3-5% más. Este autor recomienda recoger al menos dos especímenes por enfermo, preferiblemente temprano en la mañana. Debe instruirse a los pacientes, familiares y trabajadores de salud, para obtener muestras adecuadas. La agilidad en la recogida y procesamiento de las mismas, siguiendo las normas técnicas recomendadas, es fundamental (PNCT, 1999; De Charnace y Delacourt, 2001; Alisjahbana *et al.*, 2005; Marais *et al.*, 2006 c; Owens *et al.*, 2007; Burman *et al.*, 2008; Galindo *et al.*, 2009).

Por otro lado, debemos tener en cuenta, que la bacteriología es influenciada por los resultados de la radiología. En las formas pulmonares, el aislamiento es más alto en las TBp tipo adulto y en los Complejos Primarios Complicados; en estos casos debe insistirse en la toma de muestras (Marais *et al.*, 2006 b; Marais y Pai, 2007).

En el presente estudio, no se reportaron aislados diferentes al propio *M tuberculosis*. En países desarrollados, con casos de tuberculosis en inmigrantes, muchos de ellos procedentes de África, se ha detectado *M africanum* (Desmond *et al.*, 2004). También se han incrementado los aislamientos de *M bovis*, en poblaciones rurales, relacionado con sus hábitos de alimentación (Dankner y Davis, 2000; Ojo *et al.*, 2008; Rodwell *et al.*, 2008). Con la utilización cada vez mayor de técnicas de spoligotyping, también se reportan infecciones por *M microtti* (Emmanuel *et al.*, 2007).

En los niños con confirmación bacteriológica, no se describió resistencia a drogas. El patrón de sensibilidad a drogas del caso infectante es muy importante (Drobac *et al.*, 2006), pero no se reportaron enfermos, cuya fuente de infección fuera resistente a alguna droga. Este resultado puede estar en relación con el bajo índice de resistencia en nuestro medio (Marrero *et al.*, 2000; Montoro *et al.*, 2006; Montoro *et al.*, 2009). Montoro y colaboradores (2006), en los tres estudios del Proyecto Global de vigilancia de la

resistencia, OMS, describen 8,3% de cepas resistentes en casos nuevos de TB en 1997, 4% en el 2000 y 5% en el 2004. La TB MDR fue de 0,7%, 0 y 0,3% respectivamente, para los años de estudio. La resistencia continúa elevándose en el mundo y las posibilidades de curación en estos enfermos disminuyen (Amor *et al.*, 2008; Eker *et al.*, 2008; Migliori *et al.*, 2008; Mitnick *et al.*, 2008). En el caso de los niños con TB MDR, Drobac y colaboradores (2006), describen una mayor frecuencia de enfermedad cavitaria y transmisión a la comunidad. Alertan en la importancia del patrón del caso índice, porque si no se tiene en cuenta, se retarda el tratamiento para la TB MDR y sus consecuencias.

El conocimiento de la fuente de infección, un adulto infeccioso, posibilita acciones de control y profilaxis y un diagnóstico temprano (MINSAP, 2008). Evita la progresión a formas severas de la enfermedad, sobre todo en menores de tres años (van Rie *et al.*, 1999; Lobato *et al.*, 2003; Pascopella *et al.*, 2004; Marais *et al.*, 2006 b). Siguiendo un contacto prolongado en el hogar, ya sean familiares u otros cuidadores, el 60-80% de los niños puede enfermar (Marais *et al.*, 2004 b). La fuente de infección en el presente estudio solo se identificó en el 63.8%. En muchos casos se evidenció al estudiar los contactos del niño enfermo, a la inversa de como debe ser. Resultados similares o superiores, a los que aquí se presentan, en cuanto a la localización de la fuente de infección, se reportan en España: 68.6%, Perú: 74.2%, Sudáfrica: 80% y Nueva Zelanda: 83.9% (Sánchez-Albisua *et al.*, 1998; Salazar *et al.*, 2001; Marais *et al.*, 2004 b; Howie *et al.*, 2005). Muy relacionado con el conocimiento de la fuente de infección es el diagnóstico de la TB infantil. Este debe realizarse durante el control de foco, de un adulto bacilífero. En la presente investigación fue un indicador muy bajo. Si no se

mejora el estudio de contactos y se logra más eficiencia en el mismo, es imposible eliminar la TB como problema de salud; criterio que comparten muchos autores (Lobato *et al.*, 2000; Marrero *et al.*, 2000; Jasmer *et al.*, 2002; Lobato *et al.*; 2003; ATC/CDC, 2005; Crampin *et al.*, 2008; Cailleaux-Cesar *et al.*, 2009). En Sudáfrica, en el estudio prospectivo de Marais y colaboradores (2006), el diagnóstico en control de foco se reporta en 31.9% de 289 menores de 13 años. Ellos lo atribuyen, a la activa diligencia con que se realiza el estudio de contactos, en las clínicas que participan en la investigación. En Nueva Zelanda, el 48% de los diagnósticos se realiza en controles de foco, el 36% son niños sintomáticos y el 11% son detectados en pesquisajes realizados a inmigrantes (Howie *et al.*, 2005). La mayoría de los países desarrollados reporta una mayor incidencia de TB en las minorías étnicas, y en inmigrantes de países de alta prevalencia. Consideran a estos grupos de alto riesgo y tienen para ellos protocolos de vigilancia (Parslow *et al.*, 2001; Atkinson *et al.*, 2002; Bothamley *et al.*, 2002; ATC/CDC, 2005; Howie *et al.*, 2005; Chan *et al.*, 2007; Wall y Shingadia, 2007).

Toda esta incertidumbre diagnóstica en la TB infantil ha conducido a realizar múltiples estudios, escalas o también llamados scores diagnósticos. Estos incluyen diferentes signos, síntomas y estudios complementarios, para conocer su valor predictivo. Se han elaborado diferentes clasificaciones y árboles de decisión o algoritmos diagnósticos (Rodríguez, 1989). Los algoritmos diagnósticos pueden ser muy útiles en países de alta carga de TB y pobres recursos, sin un personal calificado y muchas veces trabajando en lugares remotos. Ayudan a la toma de decisiones en estas circunstancias, pero no incluyen todos los matices y consecuencias presentes en una decisión clínica. No siempre sus resultados pueden extrapolarse a otros tipos de poblaciones (Rodríguez,

1989; Hesselning *et al.*, 2002; Shingadia y Novelli, 2003; Abreu *et al.*, 2006). Se acompañan de un índice importante de infradiagnósticos y sobrediagnósticos (Hesselning *et al.*, 2002; Starke, 2004). Hesselning y colaboradores (2002) realizan un metanálisis de 16 estudios prospectivos, en niños de 0 a 14 años, en países en desarrollo, de alta prevalencia de TB, desde 1950 a esa fecha. Consideran que los criterios utilizados no están estandarizados, con escaso nivel científico. Los estudios incluyen fundamentalmente, niños ingresados en hospitales. Concluyen que no son aplicables en la mayoría de los casos. Recomiendan realizar estudios con un rigor científico, con criterios estandarizados, que puedan aplicarse a estas poblaciones (países en desarrollo, con carga elevada de TB, malnutrición, SIDA y una población joven). Edwards y colaboradores (2007) evalúan retrospectivamente 110 menores de 15 años, 2002-03, en el Congo. Comparan 8 scores diagnósticos, con muy variable sensibilidad y especificidad. El acuerdo entre los scores fue de pobre a moderado, e independiente del status HIV de los enfermos. Concluyen que ninguna escala ha demostrado ser superior en sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de TB activa. Esto deja a los clínicos, en estas áreas de pobres recursos, a utilizar solo su experiencia clínica. Al respecto, Caminero (2003), plantea la importancia del nivel periférico de salud para diagnosticar de forma sencilla, a través de la baciloscopia del esputo a los sintomáticos respiratorios, que son los de mayor importancia epidemiológica. Insiste además en la utilidad de los neumólogos, pediatras, clínicos e infectólogos para la evaluación de los casos dudosos, los que necesitan estudios más complejos, o que presentan problemas con el tratamiento. Estos especialistas también son importantes para llevar a cabo la capacitación.

En el caso de la edad pediátrica, debemos tener en cuenta las características de un país como el nuestro, con muy baja incidencia y con cobertura universal de salud. Es más importante trabajar sobre la base de una adecuada investigación de contactos, administración adecuada de quimioprofilaxis y estudio exhaustivo de niños sintomáticos con probable TB. La discusión colectiva, con el equipo de expertos, dedicado en general a problemas respiratorios y a TB, permite un diagnóstico más temprano y certero. Estos resultados evidencian, que un país de bajos recursos como Cuba, puede efectivamente controlar la TB en la infancia. Para ello es necesario continuar fortaleciendo el PNCT, la estrategia de diagnóstico clínico colegiado por expertos, aunque como ya hemos visto, existen dificultades que hacen necesario trabajar en su perfeccionamiento.

La mortalidad que se observó en el presente estudio, se relacionó con formas graves no diagnosticadas en vida en tres casos. Estos fueron los únicos enfermos en no recibir terapia antituberculosa directamente supervisada. El otro niño presentaba un pronóstico muy reservado, al tener una inmunodeficiencia primaria severa, y también había debutado tempranamente con una forma grave: peritoneal.

Hurtado de Mendoza y colaboradores (2010) en 83 183 autopsias de adultos, reportan que la TB no es frecuente como causa de fallecimiento en Cuba. Se encuentra, sin embargo, entre las causas de cifras mas elevadas de discrepancia, entre el diagnóstico clínico y la causa básica de muerte. En su análisis de los diagnósticos de TB por autopsia en Ciudad de la Habana, 1998-2002, Martínez y colaboradores (2007) reportaron 23 casos en el quinquenio, para un 1,7% del total de casos nuevos de TB en el periodo. Consideran que un porcentaje elevado (>5%) de casos diagnosticados por autopsia sería motivo de fallas importantes en el sistema de localización de casos.

En la serie presentada, los tres fallecidos con diagnóstico post mortem, representaron el 2,3% y el total de fallecidos (4) el 3,1% de los 130 casos estudiados, por debajo del 4% que es la proporción aceptada entre los indicadores de resultado del PNCT (PNCT, 1999). En USA, 1993-99, solo el 90% de los casos completa tratamiento y el 2,5% muere. A partir de 1999 se incrementaron los tratamientos por DOTS de 37.2% en 1993 a 82.9% en el 1999 (Nelson *et al.*, 2004). En Nueva Zelanda, 1992-2001, solo el 40% de los enfermos recibió DOTS y tuvieron dos fallecidos para un 0,7%. Reportaron además secuelas, sobre todo en niños que sufrían meningitis TB, en un 4% y recurrencias en el 2% (Howie *et al.*, 2005). En Sudáfrica, periodo 2002-03, fallecieron cuatro niños para un 1,56%; mortalidad que relacionaron con exposición al VIH (Theart *et al.*, 2005). En otras poblaciones africanas la mortalidad es superior. Oeltman y colaboradores (2008) describen en Botswana, 1998-2002, un 10,5% de mortalidad, la que relacionan con una edad menor de tres años y reacciones adversas a drogas. En Kenya 2006-7, Cavanaugh y colaboradores (2009) describen un 5% de fallecidos en 987 menores de 15 años con TB. El riesgo de morir fue doble en los niños coinfectados con VIH. En Las Américas, Perú, Drobac y colaboradores (2009) reportan un 11% de fallecidos en 2 392 menores de 15 años. Asocian este resultado a anergia tuberculínica ($p < 0,00$: altamente predictivo de mortalidad), edad menor de cinco años y alteración del estatus mental. No encuentran relación con la desnutrición.

Gocmen y colaboradores (1999) en Turquía, 1972-92, en 2 205 niños, reportan recaída en solo cinco casos y un 8% de mortalidad; la cuarta parte en niños con meningitis TB.

En el año 2005, Ramón-Pardo y colaboradores (2009), reportan en Las Américas una cobertura del DOTS del 88%. En casos con DOTS se alcanza un 80% de curación,

mientras que el tratamiento no controlado solo logra un 69%. Debemos velar por el cumplimiento de esta estrategia; algunas regiones que la han implementado, han detectado no cumplimiento de la misma, por diversas razones (Sun *et al.*, 2008).

Aunque la TB en la niñez representa un desafío diagnóstico (Theart *et al.*, 2005; Marais *et al.*, 2006 a; Marais y Pai, 2007), no se justifica el retardo diagnóstico en pacientes con exposición conocida a la enfermedad, con manifestaciones pulmonares similares a las del adulto, o adenitis prolongadas (Starke, 2004; Abreu *et al.*, 2006; Craig *et al.*, 2009). Esto evidencia que nuestros pediatras tienen pobre percepción del riesgo de TB en los menores de 15 años, y confianza excesiva en la vacunación, entre otros factores detectados por el CRTB/CPTB. El retardo en el diagnóstico es un indicador poco estudiado en países con una baja prevalencia de TB, principalmente el retardo atribuible al SNS (Marrero *et al.*, 2000). La implementación de la estrategia CRTB/CPTB ha contribuido a la disminución de la incidencia de la TB en menores de 15 años, pero es necesario perfeccionar las acciones tendientes a fortalecer el PNCT. La capacitación y educación, dirigida a la población general y al personal de salud, puede reducir el intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico (Marrero *et al.*, 2000). El diagnóstico rápido es importante, ya que evita la progresión a formas avanzadas o graves. Esto ocurre sobre todo en los primeros 12 meses después de la infección, especialmente en menores de tres años y evita la continuación de la transmisión (Marrero *et al.*, 2000; Hesselning *et al.*, 2002; Marais *et al.*, 2006 b; Ohmori *et al.*, 2006). En 1998 en California, Pascopella y colaboradores (2004), en 268 pacientes con aislamientos por cultivo, describen que los trabajadores de salud percibieron un retardo en el reporte del laboratorio en un 27%. Este se asocia sobre todo, a demora en el

transporte del espécimen hasta el laboratorio. No descartan demora en los procedimientos y prácticas a este nivel. El reporte demorado del laboratorio acontece para un retardo en el inicio del tratamiento en el 64% de los casos BK+, con el riesgo de continuar la transmisión. También en California, Pascopella y colaboradores, citan que en un estudio del 2002, se produce una demora de una media de tres días, en iniciar tratamiento, en un grupo de enfermos BK+. El retardo fue atribuible al laboratorio. Para los 88 contactos evaluados consideran una exposición adicional de 0.11 contactos expuestos por día de retardo. Señalan además que en ocasiones se reporta complejo *M tuberculosis* en la baciloscopia y se demora el inicio del tratamiento esperando el cultivo. En estos casos el riesgo epidemiológico es alto, porque la enfermedad por *mycobacterias no TB* es poco frecuente (Nolt *et al.*, 2003; Pascopella *et al.*, 2004). También se produce retardo en los BK-, según reportan Agarwal y colaboradores (2005), que puede llegar a semanas o meses hasta en un 47%. Insisten también en el reporte rápido para iniciar todas las acciones de estudio de contactos y las medidas terapéuticas.

En Perú, Shin y colaboradores (2008), describen un estudio de 924 muestras, procesadas en un periodo de 16 meses. Reportan un tiempo medio de retorno del resultado de 147 días (El proceso del laboratorio solo toma 81 días). Este retardo incluye demora en el transporte del espécimen, su procesamiento, disseminación de resultados a los centros de salud; y después, la evaluación médica para decidir una conducta.

En UK, en mayores de 15 años, Rodger y colaboradores (2003), plantean una media de retardo al diagnóstico de 49 días (14 a 103 días), muy similar a otros países desarrollados. Mahendradhata (2003) reafirma el desafío que significa acortar el tiempo al diagnóstico y la importancia de hacer conciente de esto al personal de salud. Se

necesitan estrategias para mejorar las prácticas en el diagnóstico de la TB, analizando la actuación de todo el personal de salud (Dye, 2000; Prasad *et al.*, 2003; Stout *et al.*, 2006).

Suleyman y colaboradores (2003) encuestan en Somalia, en el 2001, a 53 médicos, y encuentran un pobre conocimiento y prácticas inadecuadas en TB, a pesar de ser un país de alta prevalencia.

En relación con las causas de retardo en el diagnóstico atribuibles al sistema de salud, también se señala la falta de accesibilidad a los servicios de salud (Rajeswari *et al.*, 2002; American Thoracic Society, 2005), que no es en general un problema en Cuba. Se citan además la apariencia atípica en las radiografías de tórax y la ausencia de síntomas típicos (Greenaway *et al.*, 2002; Van den Brande *et al.*, 2002), lo cual es frecuente en la edad pediátrica, con pacientes inclusive asintomáticos (Starke y Muñoz, 2002; WHO Report 2009). En Birmingham, UK, 1994-98, Greig y colaboradores (2000) identifican retardo en el diagnóstico y tratamiento en 30/133 niños con TB, 17 atribuible a los proveedores de salud y 13 como resultado de factores del paciente. En nueve de ellos los médicos no consideraron el diagnóstico de TB, similar a varios casos del presente estudio, donde se incluyen los fallecidos.

La TB extrapulmonar puede afectar virtualmente cualquier órgano. Esto produce una amplia variedad de síntomas, que puede dificultar y retardar el diagnóstico (Starke, 2004; te Beek *et al.*, 2006; Steingart *et al.*, 2007). En las formas óseas, que constituyen aproximadamente 1-2% de los casos, es frecuente el retardo diagnóstico. Este puede llegar hasta uno o dos años (Hayes *et al.*, 1996; Abreu *et al.*, 2002). Por otro lado, Agarwal y Agarwal (1997), alertan en el no uso de ciprofloxacina como antibiótico,

mientras no se haya descartado la TB. Este antibiótico tiene efecto antituberculoso como droga de 2da línea, lo cual crea confusión diagnóstica. En la casuística estudiada, el niño de la TB miliar con meningitis, que fue interpretado como meningitis bacteriana modificada por antibióticos, presentó una mejoría con el uso de amikacina; para después empeorar y fallecer. Este aminoglucósido también tiene efecto antituberculoso. En las formas pulmonares se recomienda, que mientras exista la posibilidad de la TB, iniciar con antibióticos del tipo de las penicilinas o cefalosporinas, hasta tanto se realicen otros estudios. La persistencia de las manifestaciones radiológicas y/o la sintomatología sin modificación, apunta a una probable etiología TB (Salazar *et al.*, 2001; Harries *et al.*, 2004). En la presente investigación, se reportó también una preescolar con Complejo Primario Complicado, a la que se administró amikacina, lo cual demoró el diagnóstico. Uno de los elementos más importantes en la investigación que se presenta, fue la identificación de los errores cometidos en el diagnóstico y manejo de los casos. Se reportó un alto por ciento de errores en ambas etapas del estudio, a pesar de las acciones de capacitación que se han realizado durante estos años.

La TB es una enfermedad infecciosa, transmisible, en la cual es importante la confirmación microbiológica y el estudio de la resistencia (Marais *et al.*, 2006 c). Sin embargo, no se obtuvieron muestras para estudio, en el 26,2 % de los casos, empeorando ligeramente este indicador en la II Etapa.

En California, Lobato y colaboradores (1998), en el estudio de una serie de 6 222 niños entre 0 - 19 años con TB, encuentran que al 64% no se les tomó muestra para microbiología. Obtienen solo 7% de aislamiento.

En Sudáfrica, en 256 niños con TB, 2002-03, Theart y colaboradores (2005) reportan que la confirmación bacteriológica se intenta en el 30-40% de los niños, atendidos en la atención primaria y con limitaciones de recursos. Estudian solo mayores de 10 años con expectoración (Confirmación: 11,5%). En otro estudio en Sudáfrica, en 197 niños, la confirmación se logra en el 48,7%. Esto debe estar influenciado por el carácter prospectivo del estudio, y la toma de al menos una muestra (Marais *et al.*, 2006 a).

En Nueva Zelanda, 1992-2001, Howie y colaboradores (2005), realizan estudios bacteriológicos al 62% de los enfermos, en una gran proporción de menores de cinco años. Obtienen además más de una muestra, lo cual puede explicar la alta positividad alcanzada (60%).

Aunque es importante la confirmación microbiológica, puede ser peligroso esperar a la confirmación del cultivo para iniciar tratamiento, sobre todo en pacientes graves (ISTC, 2006 a). Engelbrecht y colaboradores (2006) reportan el fallecimiento de un neonato, en 17 niños que esperaron por cultivo, para iniciar la terapéutica.

En niños con linfadenopatías, es necesario elevar el índice de sospecha de TB. Se debe realizar cultivo de todos los ganglios biopsiados. En un paciente con adenitis, que no mejora con tratamiento antimicrobiano empírico, sin causa local visible, o que drena y en vez de cerrar, vuelve a coleccionar y drenar, se debe descartar la etiología TB (Starke y Muñoz, 2000; Abreu *et al.*, 2006). La biopsia por aspiración (BAAF) es simple y con buena eficacia microbiológica y es subutilizada (WHO TB Report 2005; ISTC, 2006 a; Marais y Pai, 2007; Wright *et al.*, 2010). Esto es particularmente importante en el caso de los nueve niños, sin fuente de infección conocida, a los cuales no se les cultivó la adenopatía. Los niños con inflamación granulomatosa adénica, sin fuente conocida de

TB, deben ser estudiados para descartar otras posibilidades etiológicas (Starke y Muñoz, 2000; Abreu *et al.*, 2006) En otras formas extrapulmonares, como las óseas, también es importante la biopsia y toma de muestra.

En las formas pulmonares el aislamiento mejoró en la II Etapa. No debemos esperar altos índices de aislamiento en formas tempranas, no avanzadas de la enfermedad, pero este es un indicador en el cual es importante seguir trabajando. También insistir en la sistematización y buenas prácticas en la recogida y procesamiento de las muestras (Lobato *et al.*, 1998; Harries, 2004; Nelson *et al.*, 2004; Howie *et al.*, 2005; Theart *et al.*, 2005; Marais *et al.*, 2006 c; Ralph *et al.*, 2009).

En relación con la importancia del estudio a nivel primario, Lobato y colaboradores (2003), en California, reportan en una investigación de 164 casos de TB infantil, 111 investigaciones de origen de caso y 38 controles de foco, para un total de 578 menores de 15 años evaluados. En las investigaciones de origen de caso encuentran 14 casos nuevos de TB. Siete de ellos son menores de cinco años. Encuentran un 45% de personas que pudieran beneficiarse de tratamiento profiláctico. En los controles de foco aparecen 46 menores de cinco años y 10 adultos enfermos, con un 41% de individuos con infección latente y criterio de uso de profilaxis.

En la edad pediátrica casi ningún niño se reporta como Sintomático Respiratorio de más de 14 días (SR+ 14). Tenemos muy baja incidencia de TB, y una frecuencia alta de infecciones respiratorias agudas, casi siempre virales, en los primeros años de la vida. Es por eso tan importante el control de foco y la sospecha clínica ante casos sintomáticos, con manifestaciones persistentes, no remitentes. Para el diagnóstico del niño, casi siempre es necesario el concurso de la Atención secundaria. Allí se realizan e informan

los estudios radiológicos, los microbiológicos y se lleva a cabo la consulta con personal de más experiencia, tal como establece nuestro PNCT. Por estas razones no podemos evaluar este indicador en Pediatría.

En los 28 niños que habían sido estudiados previamente en control de foco, se detectaron errores groseros de procedimiento, al no cumplirse las indicaciones del PCNT. También se detectó deficiente administración de quimioprofilaxis en 13 de ellos. Se pierde la oportunidad de eliminar bacilos quiescentes, pero viables, en lesiones no activas, pero que pueden ser fuente de futuras reactivaciones (Starke y Muñoz, 2000; Paediatric Tuberculosis Collaborative Group, 2002; Marais *et al.*, 2004 a). Esta estrategia preventiva para la infección tuberculosa latente, es muy importante en países de baja prevalencia como el nuestro y es costo efectiva (van Rie *et al.*, 1999; Marrero *et al.*, 2000; Atkinson *et al.*, 2002). La primera prioridad de los PNCT es el tratamiento de las personas con una enfermedad activa y transmisible, para cortar la cadena de transmisión. La segunda prioridad es identificar personas con infección tuberculosa latente (Jasmer *et al.*, 2002; Schaaf *et al.*, 2002; Landry y Menzies, 2008; Hesselning *et al.*, 2009).

La quimioterapia puede ser altamente efectiva, más del 90%, especialmente en niños. En 4 000 niños evaluados retrospectivamente, el riesgo de adquirir TB es 60 veces mayor, si no recibe quimioprofilaxis (Shingadia y Burgner, 2008). En países con alta prevalencia, el 3,4-10% de individuos con tuberculin \geq 10 mm , puede desarrollar TB cada año (WHO, 2002). Cailleaux-Cesar y colaboradores (2009), en Brasil, en un seguimiento de dos años, reportan seis veces más riesgo de adquirir TB, en los contactos infectados que no recibieron profilaxis.

Milburn y colaboradores (2000), resaltan el valor de repetir la tuberculina a las ocho semanas, en niños no reactivos. Permite demostrar conversión y administrar quimioprofilaxis.

En un estudio de 155 menores de cinco años, en contacto con 80 casos índices (83% con baciloscopias positivas), Beyers y colaboradores (1997) encuentran un 14% de infectados y 34% enfermos. De 154 menores de cinco años, contactos intradomiciliarios, 30 presentan TB al ser evaluados. Van Zyl y colaboradores (2006), destacan que, aunque el riesgo es mayor en niños en contactos con un caso BK+, deben estudiarse también los contactos de casos BK- , ya que muchos de ellos serán positivos al cultivo. Describe un 21% de casos enfermos siguiendo a un contacto con un BK- .

Kimerling y colaboradores (2000), en Alabama, estudiando la serie 1992-97, definen los casos prevenibles en tres categorías: a) Fallo en la entrevista (Iniciarla con demora mayor de 30 días, ó no incluir al niño en el control, por no considerarlo contacto u otras causas), b) Inadecuada terapia preventiva, c) Rechazo del contacto a la quimioprofilaxis preventiva. En 120 menores de 15 años, encuentran un 25% que calificaron como prevenibles. Identifican como más frecuente el fallo en la entrevista (48%), retardo en la evaluación (16%), no adherencia al tratamiento (16%) y no inclusión en el control por ser un contacto extradomiciliario. Recomiendan tener en cuenta las barreras raciales, étnicas, el rechazo del enfermo a involucrar a otras personas, la necesidad de entrenar al equipo de salud y de utilizar trabajadores comunitarios para una mejor comunicación.

La International Standards for Tuberculosis Care de la Tuberculosis Coalition for Technical Assistance (ISTC 2006, 2006 a y 2007), destaca la importancia de involucrar al sector privado de salud, a la comunidad y a los propios pacientes, para lograr un control

exitoso de la TB. Estos criterios son compartidos por otros autores en nuestro país (de la Cruz, 2004; González y Armas, 2004). Establece en el Manual para los pacientes (ISTC, 2006) los deberes (ofrecer información, seguir el tratamiento, contribuir a la salud de la comunidad, mostrar solidaridad) y derechos de los mismos (cuidados, dignidad, elección, justicia, organización y seguridad).

Los lineamientos para la TB en USA (American Thoracic Society, 2005), destacan la mayor prevalencia de TB entre contactos: $1\ 000 \times 10^5$ habitantes, o sea 100 veces más que en la población general. Establecen los 14 pasos para una investigación de contactos exitosa: a) Establecer prioridades: BK+, cavitación, menores de cinco años, b) Inicio rápido, mientras el paciente continúa siendo infeccioso, c) Historia clínica con todos los datos, d) Entrevistar y reentrevistar a la semana con habilidad, e) Estudio a los contactos: Historia clínica, Mantoux, esputo si síntomas, Radiología de tórax en menores de 15 años, identificar contactos ocasionales, educar a los contactos, considerar hábitos y creencias que afecten la adherencia al tratamiento, reforzar confidencialidad, y priorizar los contactos de alto riesgo, f) Evaluación clínica según resultados, repetir tuberculina en niños anérgicos, g) Iniciar quimioprofilaxis para infección tuberculosa latente, h) Profilaxis primaria en contactos de alto riesgo, i) Expandir el control si casos de TB secundarios y conversión de contactos, j) Registrar datos, Control y evaluación del proceso, Educación y entrenamiento, Confidencialidad y Estudio de poblaciones especiales (población penal, institucionalizados, entre otros).

La provincia Ciudad de La Habana se caracterizó, por tener las tasas más altas de TB infantil, durante todo el periodo de estudio; también fue muy alto el promedio de errores. Se identificaron errores en el manejo de 26/58 niños (44,8%), pero en la mayoría se

encontró más de un error, para un total de 50 (86,2%) lo que sobrepasó el promedio de la muestra. Predominaron los errores en control de foco (19 casos= 73,1%), en la administración de quimioprofilaxis en siete (26,9%), no cultivo de ganglio en nueve niños afectados de adenitis y diagnóstico post mortem en un preescolar con meningitis.

En relación con la incidencia de la TB y su problemática en la provincia Ciudad Habana 1986-1995, Borroto y colaboradores (2000), señalan que el comportamiento es diferente en los municipios que la conforman. Consideran que el programa necesita de acciones diferenciadas en cada uno de ellos, para lograr que disminuyan los casos en la capital y por tanto en el país. También se comporta de forma excesiva la mortalidad en la provincia (González *et al.*, 2009).

No hay duda de que los casos que diagnosticamos de TB, son como la punta de un iceberg, si no buscamos otros enfermos y los que presentan una infección latente y son susceptibles de profilaxis, será imposible eliminar la TB como problema de salud.

Aunque Cuba tiene pocos problemas de adherencia al tratamiento, gracias al DOTS, no hay dudas de que la educación forma parte del control de foco y la confidencialidad es muy importante (Alianza Alto a la Tuberculosis y OMS, 2006; ISTC, 2006). De hecho, en los registros constan pacientes, en los que los familiares negaron un contacto existente por esta causa. Esto retrasa el diagnóstico.

La habilidad de los miembros del equipo, el apoyo en los trabajadores sociales y otros miembros de la comunidad, puede ser muy importante para un control exitoso. Es necesario que todas las personas convocadas para hacerse la evaluación clínica, la prueba de tuberculina y otros estudios necesarios, acudan el día programado. Cuando quedan contactos pendientes de estudio, muchas veces quedan fuera del control. En otras

ocasiones el Centro detectó que se termina el control, y no se realizó observación de los niños durante los dos años siguientes. Este es el periodo de mayor riesgo de desarrollar enfermedad TB activa (Marais *et al.*, 2005 b; Marais *et al.*, 2005 c).

Los casos diagnosticados post mortem, fueron discutidos por los miembros de la Comisión Nacional, con el colectivo de pediatras, en los hospitales Pediátricos que los atendieron. Posteriormente sirvieron para la capacitación en general de las Comisiones Provinciales y pediatras asistentes a cursos de postgrado. Pudimos constatar que en ningún momento se pensó en la TB, ni se realizaron estudios para descartarla, lo cual constituye un grave error (Datos del Centro de Referencia).

Estos resultados demuestran que Cuba puede efectivamente controlar la TB en la infancia, fortaleciendo su PNCT con una estrategia de diagnóstico clínico colegiado por expertos, aunque los errores identificados en el proceso hacen necesario elaborar otras acciones, para el perfeccionamiento de esta estrategia.

CAPITULO VI

CONCLUSIONES

CAPITULO VI CONCLUSIONES

- Las tasas de incidencia de TB en menores de 15 años, declinaron durante el periodo 1995-2005, alcanzando cifras similares al periodo previo a la reemergencia y a las que muestran países desarrollados.
- Predominó el grupo etario de 1 a 4 años, así como la localización pulmonar y dentro de ella, las formas primarias de la enfermedad, lo que denota transmisión reciente. La provincia Ciudad de la Habana triplicó la incidencia del país.
- Las formas clínicas de TB se relacionaron de forma significativa a la ausencia de síntomas clínicos, a la presencia de fiebre, tos y de un examen físico positivo.
- El diagnóstico de la TB en niños, se basó en los hallazgos clínico-epidemiológicos, la radiología, la prueba de mantoux y los estudios anatomopatológicos, con pobre confirmación bacteriológica.
- Los indicadores de proceso del PNCT en menores de 15 años, no muestran un resultado favorable durante el periodo de estudio 1995-2005, sin embargo, hay una mejoría sustancial en los indicadores de impacto en la II Etapa, con cifras comparables a las que muestran países desarrollados, lo cual puede ser expresión de las acciones desarrolladas en el marco del sistema de Salud cubano, a través de la implementación de la estrategia CRTB/CPTB.

CAPITULO VII

RECOMENDACIONES

CAPITULO VII RECOMENDACIONES

- Profundizar en el estudio de las situaciones de riesgo para la TB infantil en cada provincia del país, especialmente las provincias con tasas por encima de la media nacional y fortalecer el papel del pediatra en las comisiones provinciales.
- Actualizar la parte del diagnóstico de la TB infantil en el PNCT, de acuerdo a las definiciones de síntomas WHO 2006, los factores de riesgo a identificar y la importancia de la confirmación microbiológica (realización de más estudios, en sus diferentes variantes, con mayor calidad en la toma de muestras y su procesamiento).
- Continuar evaluando sistemáticamente el cumplimiento del PNCT, precisando los casos prevenibles y donde radica la demora diagnóstica.
- Continuar la capacitación sistemática de la CRTB/CPTB y que estos conocimientos se repliquen al resto de los pediatras y médicos de familia que participan en las acciones del PNCT a nivel primario, teniendo en cuenta el comportamiento de la TB en nuestro medio.

CAPITULO VIII

BIBLIOGRAFIA

CAPITULO VIII BIBLIOGRAFIA

- Abreu G, González JA, Zamora R, Portuondo R, Sandín N, Pérez A. Mal de Pott en Pediatría: Presentación de 5 casos y revisión de la literatura. *Rev Cubana Pediatr* 2002; 74(1): 247-51.
- Abreu G. Tuberculosis. In: de la Torre E, González J, Gutiérrez JA, Jordán J, Pelayo EJ, ED. Colección de Pediatría, Tomo 9: Neumología Pediátrica. La Habana, Editorial de Ciencias Médicas, 2005. Pag: 89-95.
- Abreu G, González JA, Zamora R, Pérez A, Llanes MJ. Adenitis tuberculosa infantil en Cuba (1995 a 2005). *Rev Cubana Pediatr* 2006; (online) 78 (2): e.
- Abreu G, González JA, Sánchez R, Zamora R, Llanes MJ. Comportamiento de la tuberculosis pulmonar en menores de 15 años. Cuba 1995-2005. CEDISAP Informática para la Salud, 2006 a, ISBN: 959-7158-55-8.
- Abreu G, González E, Armas L, D'fana J, Borroto S, Llanes MJ *et al.* Tuberculosis en niños de 0-14 años: Cuba, 1994-2003. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66(3):248-53.
- Abreu G. Tuberculosis. In: de la Torre E, Pelayo EJ, ED. Colección de Pediatría, Tomo III, La Habana, ECIMED 2007, p: 944-9.
- Abreu G. Tuberculosis. In: Valdés S y Gómez A, ED. Libro de Texto para alumnos de Medicina de la Asignatura Pediatría, La Habana, ECIMED, 2007 a. p: 245-51. Premio de la crítica 2008.
- Abreu G, González JA, Sierra RM, Bouza I, Velázquez A, Pérez T *et al.* Pasado y presente de la Tuberculosis en menores de 15 años. *Rev Cubana Pediatr* 2009; 81(Suppl 1): s93-101.
- Agarwal A, Agarwal V. Inadvertent use of ciprofloxacin as a single drug in undiagnosed tuberculosis. *J Assoc Physicians India* 1997, 45: 747.
- Agarwal S; Hong DK, Soslow J, Chang KW. Not Your Routine Foreign Body: Endobronchial Tuberculosis in an Infant. *Pediatrics* 2005; 116 (1):246-8. (Accedido 10-10/2007) Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/abstract/116/1/246>
- Alianza Alto a la Tuberculosis. OMS: Plan Mundial para detener la tuberculosis 2006-2015. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2006. (WHO/HTM/STB/2006,35)
- Alisjahbana B, van Creveld R, Danusantos H, Gartinah T, Soemanti ES, Nelwan RHH. Better patient instructions for sputum sampling can improve microscopy tuberculosis diagnosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(7):814-7.
- Álvarez T, Merino JM, Anso S, Montero R, Gil MT, Aldea J *et al.* Clinical and radiological characteristics of primary tuberculosis in adolescents. *An Esp Pediatr* 2000; 52(1):15-9.
- American Thoracic Society / Centre for Disease Control and Prevention / Infectious Diseases Society of America. Controlling Tuberculosis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1169-227. www.atsjournals.org DOI: 10.1164/rccm.2508001
- Amor YB, Nemser B, Singh A, Sankin A, Schluger N. Underreported threat of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Africa. *Emerg Infect Dis* 2008; 14 (9): 1345-52.
- Anuarios Estadísticos de Salud. Series de Morbilidad 1970-2005. Habana, Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud;

(Accedido 19-12-2008) Disponible en: www.sld.cu/servicios/estadisticos/anuario_res.php

- Anuario Estadístico de Salud 2008. Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. La Habana, 2009. Pag: 127-8, 211-21.
- Atkinson P, Taylor H, Sharland M, Maguire H. Resurgence of paediatric tuberculosis in London. *Arch Dis Child* 2002; 86; 264-5. (Accedido 15-10/2007) Disponible en: <http://adc.bmj.com/cgi/content/full/86/4/264>
- Bakir M, Dosanjh DPS, Deeks JJ, Soysal A, Millington KA, Efe S *et al.* Use of T cell based diagnosis of tuberculosis infection to optimize interpretation of tuberculin skin testing for child tuberculosis contacts. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 302-12.
- Barrera L. The basics of clinical bacteriology. In: Palomino JC, Leão S and Ritacco V Ed. *Tuberculosis 2007. From Basic Science to Patient Care.* 2007, p: 93-112. Disponible en: www.tuberculosisTextbook.com
- te Beek LAM, van der Werf MJ, Richter C, Borgdorff MW. Extrapulmonary tuberculosis by nationality, the Netherlands, 1993-2001. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(9): 1375-82.
- Benítez ME. El desarrollo económico y social en Cuba. In: Martínez M, Editor. *Cuba. Población y Desarrollo.* 1st Edit. Habana, CEDEM 2009; p: 11-9.
- Beldarraín E. Apuntes para la historia de la lucha antituberculosa en Cuba. *Rev Cubana Salud Pública* 1998; 24 (2).
- Bergamini BE, Losi M, Vaienti F, D'Amico R, Meccugni B, Meacci M *et al.* Performance of Commercial Blood Tests for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2009; 123 (3): e419-24. (Accedido 24-5/2009) Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/js/rollover.js>
- Beyene D, Ashenafi S, Yamuah L, Aseffa A, Wiker E, Engers H *et al.* Diagnosis of tuberculous lymphadenitis in Ethiopia: correlation with culture histology and HIV status. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12(9): 1030-6.
- Beyers N, Gie RO, Schaaf HS, Van Zyl S, Talent JM, Nel ED *et al.* A prospective evaluation the children under the age 5 years living in the same household as adults with recently diagnosed pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1(1):38-43.
- Bolaert JR, Gordeuk VR. Protein energy malnutrition and risk of tuberculosis infection. *Lancet* 2002; 360 (9339): 1102.
- Borroto S, Armas L, González E, Peláez O, Arteaga AL, Court S. La tuberculosis en Ciudad de la Habana. *Rev Cubana Hig Epidemiol* 2000; 38(1):5-16.
- Borroto SM, González E, Pérez LA, López-Chávez AU, Martínez AM, Llanes MJ *et al.* Reacción a la tuberculina entre escolares de noveno grado de Ciudad de la Habana, Cuba. *Rev Panam Salud Pública* 2003; 14(3): 209-13.
- Bothamley GH, Rowan JP, Griffiths CJ, Beeks M, McDonald M, Beasley E *et al.* Screening for tuberculosis: the port of arrival scheme compared with screening in general practice and the homeless. *Thorax* 2002; 57:45-9.
- Burman WJ, Cotton MF, Gibb DM, Walker AS, Vernon AA, Donald PR. Ensuring the Involvement of Children in the Evaluation of New Tuberculosis Treatment Regimens. *PLoS Medicine* | www.plosmedicine.org 0001 2008 | Volume 5 | Issue 8 | e176.

- Burman WJ, Bliven EE, Cowan L, Bozeman L, Cotton MF, Nahid P *et al.* Relapse associated with active disease caused by Beijing Strain of *Mycobacterium tuberculosis*. *Emerg Infect Dis* 2009; 15 (7): 1061-7.
- Caballero S, Ardit J, Tomás C, Lecuona C, Álvarez V. Diagnóstico y tratamiento de una tuberculosis pulmonar cavitada en un lactante. *An Pediatr* 2005; 62(1): 76-7. (Accedido 12-12/2007) Disponible en: <http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.fulltext>
- Cailleaux-Cezar M, Melo D de A, Xavier GM, de Salles CLG, de Melo FCQ, Rufino-Netto A *et al.* Tuberculosis incidence among contacts of active pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13(2):109-5.
- Caminero JA. Guía de la tuberculosis para médicos especialistas. Unión Internacional contra la tuberculosis y Enfermedades respiratorias (UICTER), París, ISBN: 2-914365-13-6, 2003.
- Campbell IA, Bah-Sow O. Pulmonary tuberculosis: diagnosis and treatment. *BMJ* 2006; 332: 1194-7. (Accedido 12-12/2007) Disponible en: <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/332/7551/1194>
- Carvalho A, Fornabaio C, Bergamaschi V, Pinsi G, Ekema G, Annibale G *et al.* Differential diagnosis of mycobacterial adenitis among children. Brescia, Italia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 73(12 Suppl 1):S132.
- Castell-Florit, P. Intersectorialidad y sistemas de salud. La experiencia cubana. MINSAP, ENSAP, 2003. (Accedido 28-5-2009) Disponible en: <http://www.ensap.sld.cu>.
- Cavanaugh J, Ackers M, Laserson K, Van't Hoog A, Wambua N, Mboya P *et al.* Epidemiology of childhood tuberculosis in Kenya, october 2006 to september 2007. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 73(12 Suppl 1):S385.
- CDC. *Mycobacterium tuberculosis* transmission in a newborn nursery and maternity ward—New York City, 2003. Centers for Diseases Control and prevention. *JAMA* 2006; 295:380-2. (Accedido 15-10/2007) Disponible en: <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/295/4/380>
- Cegielski JP, McMurray DN. The relation between malnutrition and tuberculosis: evidence from studies in humans and experimental animals. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(3):286-98. (Accedido 15-1-2010). Disponible en: <http://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtd/2004/00000008/00000004>
- Chan P, Huang L, Wu Y, Yang H, Chang I, Lu Ch *et al.* Tuberculosis in children and adolescents, Taiwan, 1996-2003. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(9):1361-3.
- Cohen YH, Amir J, Ashkenazi S, Eidlitz-Marcus T, Samra Z, Kaufmann L *et al.* *Mycobacterium haemophilus* and lymphadenitis in immunocompetent children, Israel. *Emerg Infect Dis* 2008; 14 (9): 1437-9.
- Connell TG, Curtis N, Ranganathan SC, Buttery JP. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in children. *Thorax* 2006; 61; 616-20. (Accedido 15-12/2007) Disponible en: <http://thorax.bmj.com/cgi/content/abstract/61/7/616>
- Craig SE, Bettinson H, Sabin SA, Gillespie SH, Lipman MCI. Think TB! Is the diagnosis of pulmonary tuberculosis delayed by the use of antibiotics? *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13(2):208-13.

- Crampin AC, Floyd S, Ngwira BM, Mwinuka V, Mwaungulu JN, Branson K *et al.* Assessment and evaluation of contact as a risk factor for tuberculosis in rural Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12(5): 612-8.
- Cruz AT, Starke JR. Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8(2): 107-17. (Accedido 16-10-2009) Disponible en: <http://www.w3c-org/TR/1999/REC-html401-19991224/loose.dtd>
- Cruz AT, Ong LT, Starke JF. Childhood pleural tuberculosis: a review of 45 cases. *Pediatric Infect Dis J* 2009; 28(11):981-4.
- de la Cruz AM. Tuberculosis y afectividad. *Rev Cubana Med Trop* 2004; 56(3): 230-3.
- Daley R, Thomas S, Pai M. Nucleic acid amplification tests for the diagnosis of tuberculous lymphadenitis: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11(11): 1166-76.
- Davies PDO, Pai M. The diagnosis and misdiagnosis of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12(11):1226-34.
- Dankner WM, Davis CE. *Mycobacterium bovis* as a significant cause of Tuberculosis in children residing along the United States-Mexico border in the Baja California Region. *Pediatrics* 2000; 105(6): e79. (Accedido 10-10/2007) Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/abstract/105/6/e79>
- De Charnace G, Delacourt C. Diagnostic techniques in paediatric tuberculosis. *Pediatr Respir Rev* 2001; 2:1120-5. (Accedido 12-5/2006) Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>
- De Pontual L. Childhood tuberculosis in a low-income Paris suburb: lessons from a resurgence brought under control. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8:976-81.
- Desmond E, Ahmed AT, Probert WS, Ely J, Jang Y, Sanders CA, Lin SY *et al.* *Mycobacterium africanus* cases, California. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(5): 921-6.
- Diaz R, Kremen K, De Hoas PEW, Gómez IR *et al.* Molecular epidemiology of Tuberculosis in Cuba outside of Havana, julio 1994-june 1995: utility of spoligotyping vs. 156110 restriction fragment length polymorphism. *Int J Tuberc Lung Dis*, 1998, 2(9): 743-50.
- Drobac PC, Mukherjee JS, Joseph JK, Mitnic C, Castillo H, Furin JJ *et al.* Community-Based therapy for children with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Pediatrics* 2006; 117; 2022-9.
- Drobac P, Shin S, Lastimoso C, Atwood S, Furin J, del Castillo Barrientos H. Mortality among children hospitalized with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 73(12 Suppl 1):S204.
- Donald PR. Children and tuberculosis: Protecting the next generation? (Tuberculosis Progress Report). *Lancet* 1999; 20: 353:1001-2.
- Donald PR, Maher D, Qazi S. A research agenda to promote the management of childhood tuberculosis programmes. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11(4): 370-80.
- Donald PR, Hoppu K, Kearns G, Spielberg S, Starke J, Zaidi A *et al.* WHO report on TB medicine for children. Report of the meeting on TB medicine for children. WHO Headquarters, Geneva, Switzerland, 8-9 July 2008, 22 páginas.
- Donald PR, van Helden PD. The Global Burden of Tuberculosis — Combating drug resistance in difficult times. *N Engl J Med* 2009; 360 (23): 2393-5. (Accedido 13-5/2009) Disponible en: <http://content.nejm.org/v3.css>

- Dye C. Tuberculosis 2000-2010: control, but not elimination. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000; 12 Suppl 2:S146-52.
- Dye C, Watt CJ, Bleed DM, Hosseini SM, Raviglione MC. Evolution of Tuberculosis control and prospects for reducing Tuberculosis incidence, prevalence and death globally. *JAMA* 2005, 293(22): 2776-84.
- Dye C, Lönnroth K, Jaramillo E, Williams BG, Raviglione M. Trends in tuberculosis incidence and their determinants in 134 countries. *Bull World Health Organ.* 2009; 87(9). DOI: 10.1590/S0042-96862009000900012 (accedido 19-12-2009) Disponible en: <http://www.w3c.org/TR/1999/REC-html401-19991224/loose.dtd>
- Edwards DJ, Kitetele F, Van Rie A. Agreement between clinical scoring systems used for the diagnosis of pediatric tuberculosis in the HIV era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11(3): 263-9.
- Eker B, Ortmann J, Migliori GB, Sotgiu G, Muetterlein R, Centis R *et al*: Multidrug- and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis, Germany. *Emerg Infect Dis* 2008; 14 (11): 1700-6.
- Emmanuel FX, Seagar A-L, Doig C, Rayner A, Claxton P, Laurenson I. Human and animal infections with *Mycobacterium microtti*, Scotland. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(12): 1924-7.
- Enarson DA. Children and the global tuberculosis situation. *Pediatric Respir Rev* 2004; 5(suppl A): s143-5.
- Enarson DA, Donald PR, Beyers N. The natural history of childhood intrathoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(4):392-402.
- Enarson PM, Enarson DA, Gie R. Management of tuberculosis in children in low-income countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(12):1299-304.
- Engelbrecht AL, Marais BJ, Donald PR, Schaaf HS. A critical look at the diagnostic value of culture-confirmation in childhood. *J Infect* 2006;53(6):364-9. (Accedido 10-10/2007) Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
- Falzon D, Ait-Belghiti F. What is the tuberculosis surveillance in the European Union tell us? *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1261-7 . DOI: 10.1086/514343
- Fathoala B, Evans MR, Campbell IA, Sastry J, Alfaham M. Active surveillance for tuberculosis in Wales: 1996-2003. *Arch Dis Child* 2006; 91:4. DOI: 10.1136/adc.2005.083170
- Frieden TR. Lessons from tuberculosis control for public health. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13(4):421-8.
- Galindo MT, De León-Soto A. Mejora en la toma y preparación de muestras para tuberculosis en un área indígena de Chihuahua. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 73(12 Suppl 1):S224.
- García MA, Sarmiento ME, Acosta A. La inmunidad antituberculosa y su aplicación en el desarrollo de candidatos vacunales. *VacciMonitor* 2009; 18(1): 25-34.
- Gocmen A, Cengizlier R, Ozcelik U, Kiper N, Senuyar R. Childhood tuberculosis: a report of 2 205 cases. *Turk J Pediatr* 1997; 39(2): 149-58.
- Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: An overview. *Am Fam Physician* 2005; 72:1761-8. (Accedido 15-12/2007) Disponible en: <http://www.aafp.org/afp/20051101/1761.html>

- González E, García MM, Armas L. Recuento de las etapas de evolución histórica de la lucha antituberculosa en Cuba. *Rev Cubana Med Trop* 1993; 45(1):49-54.
- González E, Armas L. Tuberculosis. Procedimientos para la vigilancia y control. IPK, Dirección Nacional de Epidemiología, MINSAP, 2004.
- González E, Armas L, Llanes MJ. Progress towards tuberculosis elimination in Cuba. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11(4):405–11.
- González E, Armas L. Eliminación de la tuberculosis como problema de salud pública. Una elección acertada. *Rev Esp Salud Pública* 2007; 81 (1): 59-62.
- González E, Risco GE, Borroto S, Perna A, Armas L. Tuberculosis mortality trends in Cuba, 1998 to 2007. *MEDICC Review* 2009; 11 (1): 42-7.
- Greenaway C, Menzies D, Fanning A, Grewal R, Yuan L, FitzGerald M. Delay in diagnosis among hospitalised patients with active tuberculosis – predictors and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 927-33.
- Greig JM, Riordan FAI, Innes JA. Missed opportunities in childhood tuberculosis. *Thorax* 2000; 55: A56.
- Grgurevic A, Pesut D, Gledovi Z. Decreasing time trend of childhood tuberculosis in Central Serbia: a 15 years analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 73(12 Suppl 1):S140.
- Griffith-Richards SB, Goussard B, Andronikou S, Gie RP, Przybojewski SJ, Strachan M *et al.* Cavitating pulmonary tuberculosis in children: correlating radiology with pathogenesis. *Pediatric Radiology* 2007; 37 (8): 798-804. (Accedido 15-1/2008) Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/n9r7287w7k5227h7/>
- Hadad JL, Valdés E. La protección social en salud como enfrentamiento a una crisis económica. *Rev Cubana Salud Publica* 2010; 36(3): e. (Accedido: 3-7-2010). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol_36_03_10/spusu310.htm
- Harries A. What is the additional yield from repeated sputum examinations by microscopy and culture? In: Frieden TR, Ed. *Toman's tuberculosis. Case detection, treatment and monitoring*, 2nd Edition. Geneva: World Health Organization, 2004: 46–50.
- Harries A, Maher D, Graham S. *TB/HIV Clinical Manual* 2004. Geneva, 2nd Ed. WHO/HTM/TB/2004.329.
- Hayes AJ, Choksey M, Barnes N, Sparrow OCE. Spinal tuberculosis in developed countries; difficulties in diagnosis. *J R Coll Surg Edinb* 1996; 41:192-6.
- Hernández-Pando R, Chacón-Salinas R, Serafín-López J, Estrada I. Immunology, Pathogenesis, Virulence. In: Palomino JC, Leão S, Ritacco V Ed. *Tuberculosis 2007. From Basic Science to Patient Care*. 2007, p: 157-205. Disponible en: www.tuberculosisTextbook.com
- Hesselning AC, Schaaf HS, Gie RP, Starke JR, Beyers N. A critical review of diagnostic approaches used in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6(12):1038–45. (Accedido 27-8-09). Disponible en: http://www.ingenta.conect/iatld/ijtld/2002/00000006/00000012/art_0003
- Hesselning AC; Cotton MF, Fordham von Reyn C, Graham SM, Gie RP, Hussey GD. Consensus statement on the revised World Health Organization recommendations for BCG vaccination in HIV-infected infants. Submitted on behalf of the BCG Working Group, Child Lung Health Section, International Union Against

Tuberculosis and Lung Disease, 38th Union World Conference on Lung Health, Cape Town, 8–12 November 2007. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12(12):1376–9.

- Hesselning AC, Cotton MF, Jennings T, Whitelaw A, Johnson LF, Eley B *et al.* High incidence of tuberculosis among HIV-infected infants: evidence from a South African population-based study highlights the need for improved tuberculosis control strategies. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 108-14. DOI: 10.1086/595012
- Hickson KJ. The value of tuberculosis elimination and of progress in tuberculosis control in twentieth-century. England and Wales. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13(9):161–7.
- Hopewell PC. Tuberculosis and other mycobacterial diseases. Mason JR, Murray JF, Broaddus VC, Nadel JA, Ed. In: Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 4th Ed, Philadelphia, Elsevier Inc. 2005. p: 979-1043.
- Hopewell PC, Pai M. Tuberculosis, vulnerability, and access to quality care. *JAMA* 2005; 293 (22): 2790-2.
- Howie S, Voss L, Baker M, Calder L, Grimwood K, Byrnes C. Tuberculosis in New Zealand, 1992-2001: a resurgence. *Arch Dis Child* 2005; 90(11): 1157-61. (Accedido: 10-10/2007) Disponible en: <http://adc.bmj.com/cgi/content/full/90/11/1157>
- Huber J, Richter E, Binder L, Maa M, Eberl P, Werner Z. *Mycobacterium bohemicum* and cervical lymphadenitis in children. *Emerg Infect Dis* 2008; 14 (7): 1158-9.
- Hurtado de Mendoza J, Alvarez R, Borrajero I. Discrepancias diagnósticas en las causas de muerte identificadas por autopsia. Cuba 1994-2003. Cuarta parte. *Patología* 2010; 48(1):3-7.
- Iriso R, Mudido PM, Karamagi C, Whalen C. The diagnosis of childhood tuberculosis in an HIV-endemic setting and the use of induced sputum. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(7): 716-26.
- Iseman MD, Heifets LB. Rapid detection of tuberculosis and drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2006; 355 (15):1606 - 8. (Accedido 10-10/2007) Disponible en: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/355/15/1606>
- ISTC. The Patients' Charter for Tuberculosis Care (The Charter). International Standards for Tuberculosis. Care (ISTC). 2006.
- ISTC. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for Tuberculosis. Care (ISTC). The Hague: Tuberculosis Coalition for Technical Assistance, 2006 a.
- ISTC. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. Handbook for Using the International Standards for Tuberculosis Care. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. The Hague, 2007.
- Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Latent Tuberculosis Infection. *N Engl J Med* 2002; 347(23): 1860-6.
- Jin J, Sun L, Jiao W, Zhao S, Li H, Guan X *et al.* SLC11A1 (formerly NRAMP1) gene polymorphisms associated with pediatric tuberculosis in China. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 733-8. DOI: 10.1086/597034.
- Kimerling ME, Barker JT, Bruce FB, Brook NL, Dunlap NE. Preventable Childhood Tuberculosis in Alabama: Implications and opportunity. *Pediatrics* 2000; 105(4):e53.

- (Accedido 10-10/2007) Disponible en:
<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/105/4/e53>
- Landry J, Menzies D. Preventive chemotherapy. Where has it got us? *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12(12):1352-65.
 - Lienhardt C, Sillah C, Fielding K, Donkor S, Manneh K, Warndorff D *et al.* Risk factors for Tuberculosis infection in children in contact with infectious Tuberculosis cases in The Gambia, West Africa. *Pediatrics* 2003; 111(5):e608-14.
 - Llanes MJ, Armas L, González E, Lazo MA, Carreras L, Mathys F *et al.* Tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa, peculiaridades de su frecuencia en Cuba 1992-2002. *Rev Cubana Med Trop* 2006; 58 (2).
 - Lobato MN, Cummings K, Will D, Royce S. Tuberculosis in children and adolescents: California, 1985 to 1995. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(5):407-11. (Accedido 10-10/2007) Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>
 - Lobato MN, Mohle-Boetani JC, Royce SE. Missed opportunities for preventing tuberculosis among children younger than five years of age. *Pediatrics* 2000; 106 (6): e75. (Accedido 14-7/2007) Disponible en:
<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/abstract/106/6/e75>
 - Lobato MN, Royce SE, Mohle-Boetani JC. Yield of source-case and contact investigations in identifying previously undiagnosed childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2003; 7(12 Suppl 3):S391-6. (Accedido 10-10/2007) Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>
 - Lönnroth K, Holtz TH, Cobelens F, Chua J, van Leth F, Tupasi T *et al.* Inclusion of information on risk factors, socio-economic status and health seeking in a tuberculosis prevalence survey. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13(2):171-6.
 - Lopez De Fede A, Stewart JE, Harris MJ, Mayfield-Smith K. Tuberculosis in socio-economically deprived neighborhoods: missed opportunities for prevention. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12 (12):1425-30.
 - Mahendradhata Y. Intervention for TB diagnosis delay: patient or provider? Letter to the editor in response to: Rodger A, Jaffar S, Paynter S, Hayward A, Carless J, Maguire H: Delay in the diagnosis of pulmonary tuberculosis, London, 1998-2000: analysis of surveillance data. *BMJ* 2003; 326:99-100.
 - Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Starke JJ *et al.* The natural history of childhood intrathoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004 a; 8(4):392-402.
 - Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Obihara CC, Nelson LJ *et al.* The clinical epidemiology of childhood pulmonary tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004 b; 8(3):278-85.
 - Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Starke JS, Hesselning AC, Donald PR, Beyers N. A proposed radiological classification of childhood intra-thoracic tuberculosis. *Pediatric Radiology* 2004 c; 34 (11): 886-9.
 - Marais BJ, Obihara CC, Warren RM, Schaaf HS, Gie RP, Donald PR. The burden of childhood tuberculosis: a public health perspective. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005 a; 9(12):1305-13.

- 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 b; 90; 1162-5.
- Marais BJ, Donald PR, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N. Diversity of disease in childhood pulmonary tuberculosis. *Annals of Tropical Paediatrics: International Child Health* 2005 c; 25(2): 79-86.
- Marais BJ, Obihara CC, Gie RP, Schaaf HS, Hesselning AC, Lombard C *et al.* The prevalence of symptoms associated with Pulmonary Tuberculosis in randomly selected children from a high burden community. *Arch Dis Child* 2005 d; 90: 1166-70. (Accedido 10-10/2007). Disponible en: <http://adc.bmj.com/cgi/content/abstract/90/11/1166>
- Marais BJ. Intrathoracic tuberculosis in children. *Arch Dis Child-Education and Practice* 2006; 91(1):1-16.(Accedido 14-7/2007) Disponible en: <http://ep.bmj.com/cgi/content/full/91/1/ep1>
- Marais BJ, Gie RP, Hesselning AC, Schaaf HS, Lombard C, Enarson DA *et al.* A refined symptom-based approach to diagnose Pulmonary Tuberculosis in children. *Pediatrics* 2006 a; 118(5):e 1350-9. (accedido: 10-10/2007). Disponible en: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/118/5e1350>
- Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis. Old wisdom and new challenges. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 b; 173:1078-90.
- Marais BJ, Hesselning AC, Gie RP, Schaaf HS, Enarson DA, Beyers N. A bacteriological yield in children with intrathoracic Tuberculosis. *Clinical Infect Dis* 2006 c; 42:e69-71.
- Marais BJ, Hesselning AC, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N. The burden of childhood tuberculosis and the accuracy of community-based surveillance data era. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006 d; 10(3):259-63.
- Marais BJ, Gie RP, Hesselning AC, Schaaf HS, Enarson, DA, Beyers N. Radiographic signs and symptoms in children treated for Tuberculosis: Possible implications for symptom-based screening in resource-limited settings. *Pediatr Infect Dis Journal* 2006 e; 25(3):237-40. (Accedido 15-3/2007). Disponible en: <http://www.pidj.org/pt/re/pidj/abstract>.
- Marais BJ, Gie R, Schaaf HS, Hesselning AC, Enarson DA, Beyers N. The spectrum of disease in children treated for tuberculosis in a highly endemic area. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006 f; 10(7):732-8.
- Marais BJ, Pai M. Recent advances in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Arch Dis Child* 2007; 92; 446-52. (Accedido: 10-10/2007). Disponible en: <http://adc.bmj.com/cgi/content/full/92/5/446#BIBL>
- Marrero A, Caminero JA, Rodríguez R, Billo NE. Towards elimination of tuberculosis in a low income country: the experience of Cuba, 1962-97. *Thorax* 2000; 55:39-45. (Accedido 14-10/2007). Disponible en: <http://thorax.bmj.com/cgi/content/full/55/1/39>
- Martínez A I, Armas L, González E. Tuberculosis: El diagnóstico por autopsia. 1998-2002. *Rev Esp Salud Pública* 2007; 81:221-5.
- Mc Adams HP, Erasmus J, Winter JA. Radiologic manifestations of pulmonary tuberculosis. *Radiol Clin North Am* 1995; 33(4):655-78.

- Mayers MM, Adam HM. Tuberculosis. *Pediatr Rev* 2008; 29:140-2.
- Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54(RR-15):49-55.
- Migliori GB, Borghesi A, Rossanigo P, Adriko C, Neri M, Santini S *et al.* Proposal of an improved score method for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in childhood in developing countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 1992; 73(3):145-9. (Accedido 10-10/2007) Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
- Migliori GB, Lange C, Centis R, Sotgiu G, Mütterlein R, Hoffmann H *et al.* TBNET Study Group: Resistance to second-line injectables and treatment outcomes in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis cases. *Eur Respir J* 2008; 31: 1155–9.
- Milburn HJ, Gibilaro J, Atkinson H, Heathcock R. High incidence of primary tuberculosis. *Arch Dis Child* 2000; 82:386-7. (Accedido 10-10/2007). Disponible en: <http://adc.bmj.com/cgi/content/full/82/5/386>
- Ministerio de Salud Pública. Indicaciones Metodológicas del Vice-Ministerio de Asistencia Médica y Social para la implementación del Proyecto: Fortalecimiento del Programa de Control de la Tuberculosis en la República de Cuba. Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria /PNUD. Habana, 2008.
- MINSAP. Actualización del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Editorial Ciencias Médicas, La Habana, 1995
- MINSAP. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis. Manual de Normas y Procedimientos. Editorial Ciencias Médicas, La Habana, 1999.
- Minitab 14. ADDLINK software científico. 2005. Disponible en: <http://www.addlink.es/productos.asp?pid=278>
- Mitnick CD, Shin SS, Seung KJ, Rich ML, Atwood SS, Furin JJ *et al.* Comprehensive treatment of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 563-74.
- Montes N, Oliveros A, San Marful E. Distribución espacial de la población. En: Colectivo de autores. Población y desarrollo. Centro de Estudios Demográficos de la Universidad de La Habana (CEDEM), La Habana, Molinos Trade, 2009. Pag: 110-35.
- Montoro E, Lemus, D, Echemendía M, Armas L, González-Ochoa E, Llanes MJ *et al.* Drug-resistant tuberculosis in Cuba. Results of the three global projects. *Tuberculosis* 2006; 86: 319–23. (Accedido: 16-4-08). Disponible en: <http://intl.elsevierhealth.com/journals/tube>
- Montoro E, Lemus D, Echemendía M, Llops A, Llanes, MJ *et al.* Drug-resistant tuberculosis in Cuba 2000-2007. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 73(12 Suppl 1):S132.
- Morcillo N. Tuberculosis in children. In: Palomino JC, Leão S, Ritacco V Ed. *Tuberculosis 2007. From Basic Science to Patient Care*. Pag: 525-58. Disponible en: www.tuberculosisTextbook.com
- Morejón B, San Marful E. Migraciones internas. En: Colectivo de autores. Población y desarrollo. Centro de Estudios Demográficos de la Universidad de La Habana (CEDEM), La Habana, Molinos Trade, 2009. Pag: 77-95.

- MrSID Module for MapInfo Professional 5.0, 2003. Disponible en: http://www.lizardtech.com/download/dl_download.php?detail=geo_mapinfo&platform=win
- Mudau M, Lawrence KA, Dunbar R, Claasens M, Lombard CJ, Enarson DA *et al.* Pre-morbid nutritional status as a risk factor for progression to tuberculosis disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 73(12 Suppl 1):S206.
- Nakaoka K, Lawson L, Squire SB, Coulter B, Ravn P, Brook I *et al.* Risk for tuberculosis among children. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(9): 1383-8.
- Nava-Aguilera E, Andersson M, Harris E, Mitchell S, Hamel C, Shea B *et al.* Risk factors associated with recent transmission of tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13(1): 17-26.
- Nelson LJ, Schneider E, Wells CD, Moore M. Epidemiology of childhood tuberculosis in the United States, 1993-2001: The need for continued vigilance. *Pediatrics* 2004; 114(2): 333-41. (Accedido 15-3/2007) Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/114/2/333>
- Nelson L, Wells NLJ. Tuberculosis in children: considerations for children from developing countries. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004; 15(3):150-4.
- NFID. The tuberculosis Index. Princeton Project 55, Inc. Tuberculosis Initiative April 1999. 2006 National Foundation for Infectious Diseases. (Accedido 15-10/2007) Disponible en: <http://www.nfid.org/factsheets/tbindex.html>
- Nolt D, Michaels DG, Wald ER. Intrathoracic disease from nontuberculous mycobacteria in children: Two cases and a review of the literature. *Pediatrics* 2003; 112(5):e434.
- Oeltmann JE, Chengeta B, Mboya JJ, Wells CD, Kilman PH, Samandari T *et al.* Reported childhood tuberculosis treatment outcomes, Gaborone and Francetown, Botswana, 1998-2002. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12(2): 186-92.
- Ohmori M, Ozasa K, Mori T, Wada M, Yoshiyama T, Aoki M *et al.* Trends of delays in tuberculosis case finding in Japan and associated factors. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(9): 999-1005.
- Ojo O, Sheehan S, Corcoran GD, Okker M, Gover K, Nikolayevsky V *et al.* *Mycobacterium bovis* strain causing smear positive human tuberculosis, Southwest Ireland. *Emerg Infect Dis* 2008; 14 (12): 1931-4.
- Owens S, Abdel-Rahman IE, Balyejusa S, Musoke P, Cooke RPD, Parry C *et al.* Nasopharyngeal aspiration for diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child* 2007; 92: 693-6. (Accedido 13-1/2008). Disponible en: <http://adc.bmj.com/cgi/content/full/92/8/693>
- Paediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics* 2002; 114(4):1175-201. (Accedido 10-10/2007) Disponible: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/full/114/4/S2/1175>
- Pai M, Rams A, O'Brien R. Evidence-based Tuberculosis diagnosis. *PLoS Med* 2008; 5(7): e156. (Accedido 12-1-2009) Disponible en: <http://www.w3c.org/TR/1999/REC-html401-19991224/loose.dtd>
- Parslow R, El-Shimy NA, Cundall DB, McKinney PA. Tuberculosis, deprivation, and ethnicity in Leeds, UK, 1982-1997. *Arch Dis Child* 2001; 84(2):109-13. (Accedido 10-10/2006) Disponible en: <http://adc.bmj.com/cgi/content/full/84/2/109>

- Pascopella L, Kellam S, Ridderhof J, Chin DP, Reingold A, Desmond E *et al.* Laboratory reporting of Tuberculosis Test results and patient treatment initiation in California. *J Clin Microbiol* 2004; 42(9): 4209-13. (Accedido: 27-10/2007).DOI: 10.1128/JCM.42.9.4209-4213.2004
- Pedroso C, Sant'Anna C, de Fatima March M, Lucena S. Clinical scoring system for paediatric tuberculosis in HIV-infected and non-infected children in Rio de Janeiro. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13(3): 413-5.
- Pelly TF, Santillan CF, Gilman RH, Cabrera LZ, García E, Vidal C *et al.* Tuberculosis skin testing, anergy and protein malnutrition in Peru. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(9): 977-84.
- Pepper T, Joseph P, Mwenya C, McKee G-S, Haushalter A, Carter A *et al.* Normal chest radiography in pulmonary tuberculosis: implications for obtaining respiratory specimen cultures. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12(4): 397-403.
- Portillo-Gómez L, Murillo-Neri MV, Gaitán-Mesa J, Sosa-Iglesias EG. Nested polymerase chain reaction in the diagnosis of cervical tuberculous lymphadenitis in mexican children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12(11): 1313-9.
- Prasad R, Nautiyal R, Mukherji P, Jain A, Singh K, Ahuja R. Diagnostic evaluation of pulmonary tuberculosis: what do doctors of modern medicine do in India?. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 1:52-7.
- Programa para análisis epidemiológico de datos tabulados. EPIDAT. Versión 3.1. Servicio de Información sobre Saúde Pública de la Dirección Xeral de Saúde Pública de la Consellería de Sanidade (Xunta de Galicia)/Unidad de Análisis de Salud y Sistemas de Información de Salud de la Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS), 2006. Disponible en: <http://dxsp.sergas.es>
- Rajeswari R, Chandresasekaran V, Suhadev M, Sivasubramaniam S, Sudha G, Renu G. Factors associated with patient and health system delays in the diagnosis of tuberculosis in South India. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6: 789-95.
- Ralph AP, Anstey NM, Kelly PM. Tuberculosis into the 2010s: Is the glass half full? *Clin Infect Dis* 2009; 40:574-83. DOI: 10.1086/600889
- Ramon-Pardo P, Del Granado M, Gerger A, Canela Soler J, Mir M, Armengol R *et al.* Epidemiology of tuberculosis in the Americas: the Stop Tb strategy and the Millenium Development Goals. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13(8): 969-75.
- Raviglione MC, Smith IM. XDR tuberculosis-Implications for global public health. *N Engl J Med* 2007; 356(7):656-9. (Accedido 15-2/2008) Disponible en: <http://content.nejm.org/v3.css>
- Red Book American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Pickering L K Ed. Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases, 26th Ed, Elk Grove Village USA. 2003. p: 643-60.
- Reves R, Seggerson J, Ignatius H, Kawamura LM, Pascopella L, Pérez S *et al.* Tuberculosis elimination plan for the United States: a call to action by Stop TB, USA. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 73(12 Suppl 1):S204.
- van Rie A, Beyers N, Gie RP, Kunneke M, Zietaman L, Donald PR. Childhood tuberculosis in an urban population in South Africa: burden and risk factor. *Arch Dis Child* 1999; 80: 433-7. (Accedido 17-10/2007) Disponible en: <http://adc.bmj.com/cgi/content/abstract/80/5/433>

- Rieder HL. Bases epidemiológicas del control de la tuberculosis. Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias Ed., 1^{ra} edición, París, 1999.
- Rigout L. Clinical practice. Diagnosis of childhood tuberculosis. *Eur J Pediatr* 2009; 168:1285–90. DOI 10.1007/s00431-009-0988-y
- Rodger A, Jaffar S, Paynter S, Hayward A, Carless J, Maguire H. Delay in the diagnosis of pulmonary tuberculosis, London, 1998-2000: analysis of surveillance data. *BMJ* 2003; 326:99-100. (Accedido 27-10-2006). Disponible en: <http://www.bmj.com/cgi/eletters/326/7395/909>
- Rodríguez F. Análisis de decisión en la clínica. In: del Rey- Calero J, Herruzo R, Rodríguez F, Ed. Fundamentos de Epidemiología clínica. Editorial Interamericana, 1989. Pag: 325-62.
- Rodriguez FV, Lopez NB, Choonara I. Child health in Cuba. *Arch Dis Child* 2008; 93: 991-3. (Accedido 20-1-2009) Disponible en: <http://adc.bmj.com/cgi/content/full/93/11/991>
- Rodwell TC, Moore M, Moser KS, Brodine SK, Strathdee SA. Tuberculosis from *Mycobacterium bovis* in binational communities, United States. *Emerg Infect Dis* 2008; 14 (6): 909-16.
- Rolain JM, Lepidi H, Zanaret M, Triglia JM, Michel G, Thomas PA *et al.* Lymph node biopsy specimens and diagnosis of cat-scratch disease. *Emerg Infect Dis* 2006; 12 (9): 1338-44.
- Rubin EJ. The granuloma in Tuberculosis — friend or foe?. *N Engl J Med* 2009; 360 (23):2471-3. (Accedido 20-5/2009) Disponible en: <http://content.nejm.org/v3.css>
- Salazar GE, Schmitz TL, Cama R, Sheen P, Franchi LM, Centeno G *et al.* Pulmonary tuberculosis in children in a developing country. *Pediatrics* 2001; 108(2): 448-53. (Accedido 10-10/2007) Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/content/abstract/94/1/1>
- Sánchez-Albisua I, Vidal ML, del Castillo MF, Borque C, García-Miguel MJ, García-Hortelano J. Pulmonary tuberculosis in children: its age-dependent aspects. *An Esp Pediatr* 1998; 48(3):251-5.
- Santana MC: Revolución y salud del niño en Cuba. *Rev Cubana Salud Pub* 2009; 35 (1).
- Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselning PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug resistant pulmonary tuberculosis: a 30 month follow-up. *Pediatrics* 2002; 109(5):765-71.
- Sevy J, Machado D, Armas L, Peralta M, Carreras L, Sánchez R *et al.* An alternative for improving the diagnosis of smear-negative tuberculosis and other bronchopulmonary disorders. *Arch Bronconeumol* 2008; 44(11): 604-10.
- Shin SS, Yagui M, Ascencios L, Yale G, Suarez C, Quispe N *et al.* Scale-up of Multidrug-Resistant Tuberculosis laboratory services, Peru. *Emerg Infect Dis* 2008; 14 (5): 701-8.
- Shingadia D, Novelli V. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. *Lancet Infect Dis* 2003;3(10):624–32.
- Shingadia D, Burgner D. Mycobacterial Infections. In: Taussig ML, Landau LI, Ed. *Respiratory Medicine*, 2nd Ed, Philadelphia, Mosby Inc, Elsevier, 2008.p: 597-614

- Small PM, Fujiwara PI. Management of Tuberculosis in the United States. *N Engl J Med* 2001; 345 (3):189-200.
- van Soolingen D, Kremer K, Hermans PWM. Molecular Epidemiology: Breakthrough achievements and future prospects. In: Palomino JC, Leão S, Ritacco V Ed. *Tuberculosis 2007. From Basic Science to Patient Care*. P: 315-40. Disponible en: www.tuberculosisTextbook.com
- Starke J, Muñoz F. Tuberculosis. In: Berhman R, Kliegman RM and Jenson HB Ed. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 16th Ed. London: W B Saunders Co, 2000. p: 885-95.
- Starke JR. Tuberculosis. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL Ed., *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 11th Ed, Philadelphia. Mosby, Elsevier Inc., 2004. p: 731-68.
- Stegen G, Jones K, Kaplan P. Criteria for guidance in the diagnosis of tuberculosis. *Pediatrics* 1969; 43: 260-3.
- Steingart KR, Henry M, Laal S, Hopewell PC, Ramsay A, Menzies D *et al*. A systematic review of commercial serological antibody detection tests for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Thorax* 2007; 62:911-8.
- Sterling TR, Martire T, Silva de Almeida A, Ding L, Greenberg DE, Moreira LA *et al*. Immune function in young children with previous pulmonary or miliary/meningeal tuberculosis and impact of BCG vaccination. *Pediatrics* 2007; 120: e912-21. (Accedido 10-12-2008) Disponible en: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/120/4/e912>
- Stout JE, Østbye T, Walter EB, Hamilton CD. Tuberculosis knowledge and attitudes among physicians who treat young children in North Carolina, USA. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(7): 783-8.
- Suárez JM. Desafíos para alcanzar universalidad con equidad en salud en América Latina en el siglo XXI. *Rev Cubana Salud Publica* 2010; 36(3): e. (Accedido: 3-7-2010). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol_36_03_10/spusu310.htm.
- Suleyman BA, Houssein AI, Mehta F, Hinderaker SG. Do doctors in north-western Somalia follow the national guidelines for tuberculosis management? *Eastern Mediterranean Health Journal* 2003; 9(4): 789.
- Sun Q, Meng Q, Yip W, Yin X, Li H. DOT in rural China: experience from a case study in Shandong Province, China. *Emerg Infect Dis* 2008; 12 (6): 625-30.
- Swingler GH, du Toit G, van der Merwe L, Zar HJ. Diagnostic accuracy of chest radiography in detecting mediastinal lymphadenopathy in suspected pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child* 2005; 90: 1153-6. DOI: 10.1136/adc.2004.062315
- Theart AC, Marais BJ, Gie RP, Hesselning AC, Beyers N. Criteria used for the diagnosis of childhood pulmonary Tuberculosis at primary health care level in a high-burden, urban setting. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(11):1210-4.
- Tortoli E, Palomino JC. New diagnostic methods. In: Palomino JC, Leão S, Ritacco V Ed. *Tuberculosis 2007. From Basic Science to Patient Care*. 2007, p: 441-87. Disponible en: www.tuberculosisTextbook.com
- Tufariello JM, Chan J, Flynn JL. Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. *THE LANCET Infectious Diseases* 2003; 3: 578-90.

- UNICEF. Estado Mundial de la Infancia 2007. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF). 2006.
- Van den Brande P, Verniest T, Verwerft J, Van Bleyenbergh P, Vanhoenacker F, Demedts M. Impact of age and radiographic presentation on the presumptive diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Resp Med* 2002; 96: 979-83.
- Waard JH, Robledo J. Conventional diagnostic methods. In: Palomino JC, Leão S, Ritacco V Ed. *Tuberculosis 2007. From Basic Science to patient care*. 2007, p: 401-24. Disponible en: www.tuberculosisTextbook.com
- Wall T, Shingadia D. The epidemiology of tuberculosis in Europe. *Arch Dis Child* 2007; 92:726-9.
- Wang PD. Epidemiological trends of childhood tuberculosis in Taiwan 1998-2008. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12(3): 250-4.
- WHO. Strategic Framework to decrease the burden of TB/VIH. TB/VIH Working Group of the Global Partnership to Stop TB and the Strategic and technical advisory Group for TB. WHO/CDC/TB/2002.296. WHO/HIV-AIDS /2002.2.
- WHO. A primary health care strategy for the integrated management of respiratory conditions in people of five years of age and over. Practical approach to Lung Health. WHO/HTM/TB/2005.351. WHO/NMH/CPH/CPM/CRA/05.3, 2005.
- WHO. Pneumonia: The forgotten killer of children. The United Nations Children Fund (UNICEF)/World Health Organization (WHO), 2006.
- WHO. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva. World Health Organization (WHO/HTM/TB/2006.371), 2006 a.
- WHO TB Report 2005. Global TB Control, surveillance, planning, financing. Global TB Report 2005. Geneva. WHO/HTM/TB/2005.349.
- WHO TB 2006. Stop TB Department and the Department of Child and Adolescent Health and Development of the World Health Organization. A research agenda for childhood tuberculosis. Improving the management of childhood tuberculosis within national tuberculosis programmes: research priorities based on a literature review. WHO/HTM/TB/2007.381. WHO/FCH/CAH/07.02.
- WHO TB Report 2008; Global tuberculosis control, surveillance, planning, financing. Geneva: The Organization; 2008.
- WHO TB Report 2009; Control mundial de la tuberculosis; epidemiología, estrategia, financiación. Geneva: The Organization; 2009.
- Wright CA, Bamford C, Prince Y, Vermaak A, Hoek KGP, Marais BJ *et al*. Mycobacterial transport medium for routine culture of fine needle aspiration biopsies. *Arch Dis Child* 2010; 95: 48-50. DOI: 10.1136/adc2009.164038
- Yaramis A, Gurkan F, Elevli M, Söker M, Haspolat K, Kirbas G *et al*. Central nervous system Tuberculosis in Children: A review of 214 Cases. *Pediatrics* 1998; 102:e49.
- Zachariah R, Spielmann MP, Harries AD, Salaniponi FM. Moderate to severe malnutrition in patients with tuberculosis is a risk factor associated with early death. *Transactions of Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2002;96(3): 291-4.
- van Zyl S, Marais BJ, Hesseling AC, Gie RP, Beyers N, Schaaf HS. Adherence to anti-tuberculosis chemoprophylaxis and treatment in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(1):13-8.

***CAPITULO IX PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DEL
AUTOR SOBRE EL TEMA DE LA
TESIS***

CAPITULO IX PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DEL AUTOR SOBRE EL TEMA DE LA TESIS

IX.1. Autobiografía

- **Abreu G**, González JA, Zamora R, Portuondo R, Sandín N, Pérez A. Mal de Pott en Pediatría: Presentación de 5 casos y revisión de la literatura. *Rev Cubana Pediatr* 2002; 74(1): 247-51.
- **Abreu G**. Tuberculosis. In: de la Torre E, González J, Gutiérrez JA, Jordán J, Pelayo EJ, ED. Colección de Pediatría, Tomo 9: Neumología Pediátrica. La Habana, Editorial de Ciencias Médicas, 2005. Pag: 89-95.
- **Abreu G**, González JA, Zamora R, Pérez A, Llanes MJ. Adenitis tuberculosa infantil en Cuba (1995 a 2005). *Rev Cubana Pediatr* 2006; (online) 78 (2): e.
- **Abreu G**, González JA, Sánchez R, Zamora R, Llanes MJ. Comportamiento de la tuberculosis pulmonar en menores de 15 años. Cuba 1995-2005. CEDISAP Informática para la Salud, 2006, ISBN: 959-7158-55-8.
- **Abreu G**, González E, Armas L, D'fana J, Borroto S, Llanes MJ *et al*. Tuberculosis en niños de 0-14 años: Cuba, 1994-2003. *An Pediatr (Barc)* 2007; 66(3):248-53.
- **Abreu G**. Tuberculosis. In: de la Torre E, Pelayo EJ, ED. Colección de Pediatría, Tomo III, La Habana, ECIMED 2007, p: 944-9.
- **Abreu G**. Tuberculosis. In: Valdés S y Gómez A, ED. Libro de Texto para alumnos de Medicina de la Asignatura Pediatría, La Habana, ECIMED, 2007. p: 245-51. Premio de la crítica 2008.
- **Abreu G**, González JA, Sierra RM, Bouza I, Velázquez A, Pérez T *et al*: Pasado y presente de la Tuberculosis en menores de 15 años. *Rev Cubana Pediatr* 2009; 81(Suppl 1): s93-101.

IX.2. Artículos del autor relacionados con el tema de la tesis

- Martínez I, Fuentes G, **Abreu G**, García D, Escalante F. Linfadenitis supurada por BCG. Presentación de un caso. *Rev Cubana Hematol Inmunol* 2005; (E).
- **Abreu G**, García I, Fuentes G, Ramos TI, Martínez I, González L *et al*. Reporte de dos casos de linfadenitis supurada causada por bacilo de Calmette-Guérin tratados con interferón gamma recombinante. *Rev Cubana de Pediatría* 2008; 80(3).
- García I, Milanés MT, Cayón I, Santos Y, Valenzuela C, López P, Valdés M, Jiménez G, **Abreu G et al**. Recombinant gamma interferon for the treatment of pulmonary and mycobacterial diseases. *Biotechnología Aplicada* 2009; 26(2): 157-61.

IX.3. Presentaciones en eventos

- II Jornada Internacional Infectología Pediátrica Holguín, abril/01. Conferencia: Tuberculosis en el niño.
- III Jornada Internacional Infectología Pediátrica Varadero, marzo/04. Conferencia: La TB infantil en Cuba.

- IV Jornada Internacional Infectología Pediátrica La Habana, septiembre 2006. Poster: TB pulmonar en menores de 15 años.
- V Congreso Argentino de Infectología Pediátrica. Jornada de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) del Cono Sur, 4/08, Póster: TB en menores de 15 años en Cuba 1995-2005. Hacia la eliminación de la TB.
- XXVI Congreso Nacional de Pediatría, La Habana, Noviembre/08. Conferencia: Tuberculosis infantil. Puesta al día. Póster: TB en menores de 15 años en Cuba.

IX.4. Investigaciones

- Interferón gamma recombinante en el tratamiento de enfermedades pulmonares y causadas por mycobacterias. Premio Anual 2008 de la Academia de Ciencias de Cuba, coautor.

ANEXOS

Anexo II. Instrucciones para el llenado del formulario (datos TB infantil)

El formulario debe ser llenado en letra clara, preferiblemente de molde.

Nombre completo: *Con todos sus nombres y sus dos apellidos* _____

Fecha de Nacimiento: *día-mes-año* Edad: *En años cumplidos. Si es < 1 año, especificar meses cumplidos* Sexo: *referido*

Dirección: *Completa: especificar número, apartamento o cuarto, entrecalles, si es una finca, carretera, barrio, municipio, provincia* _____

Área de salud _____ Municipio _____ Provincia _____

Fecha de diagnóstico: *Día en que se dio el diagnóstico, aunque se reportara más tarde* _____

Diagnóstico en control de foco (aunque se diagnostique en el hospital) Si ___ No ___

Todos los casos diagnosticados durante las acciones de un control de foco, aunque hayan sido remitidos al Hospital para completar estudios, e independientemente del tiempo transcurrido _____

Tiempo de evolución al diagnóstico: *Desde inicio de los síntomas al diagnóstico, expresado en días o meses* _____

Fuente de infección (aclarar si es BK+): *Persona que se sospecha le transmitió la enfermedad, dentro o fuera del domicilio, aclarar si es bacilífera* _____

Subrayar: Si estuvo anteriormente en control de foco (Si ó No) y tomó profilaxis (Si ó No) y en caso afirmativo si esta fue correcta (controlada, completa) Sí ó No

Aclarar bien si el enfermo participó en etapas anteriores en otro control de foco, y fue evaluado con mantoux y RX, si recibió profilaxis, si fue completa por 6 meses y controlada _____

Problemas sociales (cual): *Especificar los problemas detectados* _____

Diagnóstico: *Observe que debe precisar la forma de TB, dentro de las categorías pulmonar y extrapulmonar. En las adenitis y óseas, precisar área afectada. En otras especificar exactamente la forma clínica*

Pulmonar:

Complejo primario no complicado ___

Complejo primario complicado: ___

Pulmonar tipo adulto ___

Complejo primario complicado ___

Endobronquitis ___

Extrapulmonar: (Especificar localización)

Adenitis ___

TB ósea ___

Pleural ___

Otras: ___

Síntomas al diagnóstico: *Durante el tiempo sintomático, desde 1ros síntomas al diagnóstico. La fiebre se tendrá en cuenta de 38 °C en adelante. La astenia y la pérdida de peso pueden ser referidas o constatadas.*

| | |
|---|-----------------------|
| Tos (aclarar si es seca ó húmeda) _____ | Astenia _____ |
| Expectoración _____ | Pérdida de peso _____ |
| Expectoración con sangre _____ | Fiebre _____ |
| Dolor torácico _____ | Falta de aire _____ |
| Otros _____ | |

Examen Físico (datos positivos, si hay adenopatías describirlas): Describir todos los hallazgos _____

P/T: *Según Tablas cubanas, al momento del diagnóstico. Mantoux _____mm (si se realizó más de uno reflejarlos todos)*

Imagenología: Rx Tórax, US u otro (describir vista AP, lateral, TAC, etc.) _____
Describir hallazgos y su localización, así como tipo de estudio. _____

Microbiología (muestras tomadas y resultados al directo y cultivo): Reportar además resistencia a alguna droga si se describiera _____

Anatomía Patológica: *Describir tipo de estudio: biopsia (por BAAF ó exéresis), necropsia, muestra de tejido analizada, presencia de granuloma, caseificación y resultado del Zielh Nielsen* _____

Tratamiento impuesto (decir solo las drogas): Si hubo algún problema de intolerancia o interrupción del tratamiento, reportarlo _____

Errores detectados (importante analizar críticamente los problemas detectados): Reportar cualquier error detectado, o incumplimiento de lo establecido en el Programa _____

Observaciones: *Especificar cualquier otra enfermedad ó riesgo del enfermo, otras investigaciones realizadas. En las pleurales, meníngeas, especificar características del líquido obtenido* _____

Manual de normas y procedimientos, La Habana, 1999. Editorial Ciencias Médicas. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas

Capítulo 11. Indicaciones para la evaluación y superación

La evaluación del Programa deberá realizarse como un proceso permanente y continuo, que permita calificar y cuantificar las actividades realizadas, en función de los resultados obtenidos por cada territorio en la estratificación del problema de la TB. Esta evaluación será escalonada, con periodicidad trimestral en el nivel central, y con periodicidad mensual en los niveles provinciales y municipales, con la participación del nivel inmediato inferior. Los indicadores operacionales se analizarán semanalmente al nivel de las áreas de salud.

Indicadores para la evaluación del Programa

Se seleccionarán, en función de su validez y confiabilidad, para lograr una evaluación del desarrollo de Programa: indicadores de operación (Tabla 11.1), y sus resultados: indicadores de impacto.

Tabla 11.1. Indicadores operacionales

| Indicador | Resultado % |
|---|-------------|
| Proporción de SR+14 detectados en consulta externa | 1 |
| Proporción de primeras muestras realizadas | 98 |
| Proporción de segundas muestras realizadas | 95 |
| Proporción de cultivos realizados de primeras muestras | 95 |
| Proporción de historias epidemiológicas realizadas | 100 |
| Proporción de contactos investigados | 100 |
| Proporción de contactos de casos BAAR+ en quimioprofilaxis | - |
| de ellos < de 15 años | 100 |
| de ellos > de 15 años | |
| Tiempo de demora al diagnóstico | Días |
| Primeros síntomas y consulta por SR+14 de BAAR+ | 23 |
| Primera consulta como SR+14 y diagnóstico confirmado de BAAR+ | 2 |
| Primeros síntomas y diagnóstico de BAAR+ | 25 |
| Diagnóstico e inicio del tratamiento | 2 |
| Duración del control de foco | 15 |

| Resultados del tratamiento | % |
|--|-------|
| Proporción de casos diagnosticados de BAAR+ en la APS | 80 |
| Proporción de curados | 95 |
| Proporción de fallecidos | < 4 |
| Proporción de fracasos | < 2 |
| Proporción de abandonos | < 1 |
| Proporción de BAAR- al final de la fase inicial de tratamiento en BAAR+ | 95 |
| Resultados de laboratorio | % |
| Proporción de baciloscopias positivas | - |
| Proporción de cultivos positivos | - |
| Proporción de muestras cultivadas contaminadas | < 2 |
| Proporción de falsos positivos y falsos negativos en la baciloscopia | < 0.1 |
| Proporción de laboratorios con resultados no satisfactorios en el control de calidad | 2 |

Indicadores de impacto

- Incidencia de casos nuevos de TB según categorías.
- Distribución porcentual y tasas de TBp y TBe por grupos de edades, sexo y distribución espacial.
- Mortalidad por grupos de edades y localización.
- Morbilidad por meningitis tuberculosa y miliar por grupos de edades.
- Incidencia de cepas resistentes.
- Incidencia de abandonos, fracasos y recaídas.
- Proporción de áreas de salud y municipios en los niveles I y II.

Se consideran indicadores favorables en el impacto del programa la eliminación de las formas graves de la enfermedad, la reducción de la morbilidad en adultos jóvenes, y el incremento del número de municipios y áreas de salud en los niveles I y II.

Anexo IV. Diagnóstico de la TB infantil

IV.1. Historia y síntomas que condujeron al diagnóstico.

| Autores | Contacto | ↓Peso ó fallo para crecer | Tos | Fiebre | Res-pues-ta a anti-bió-ticos | Nó-dulos palpables | Com-plejo sinto-má-tico |
|--|-------------|---------------------------|-------------|-------------|------------------------------|--------------------|-------------------------|
| Stegen <i>et al.</i> 1969 | + | | | | | | |
| Aderele (1979) | + | | + | + | + | | |
| Ghidey & Habte (1983) | + | + | + | + | | + | |
| Cundall (1986) | + | | | | | | |
| Kumar <i>et al.</i> (1990) | | + | + | + | | + | |
| Reiss <i>et al.</i> (1990) | + | + | + | + | | | |
| Migliori <i>et al.</i> (1992) | + | + | + | | | | |
| Pineda <i>et al.</i> (1993) | + | | + | + | + | | |
| Seth <i>et al.</i> (1993) | + | + | + | + | | | |
| Luo <i>et al.</i> (1994) | + | | | | | | + |
| Chintu <i>et al.</i> (1995) | + | | | | | | + |
| Schaaf <i>et al.</i> (1996) | + | + | + | | + | | |
| Espinal <i>et al.</i> (1996) | | + | + | + | | + | |
| Jeena <i>et al.</i> (1996) | + | | | | + | | + |
| Garay (1997) | | + | + | + | + | | |
| Mukadi <i>et al.</i> (1997) | | | + | + | + | | |
| Fourie <i>et al.</i> (1998) | + | + | + | + | | | |
| Houwert <i>et al.</i> (1998) | + | + | + | | | | |
| VanBeekhuizen (1998) | | + | | + | | + | |
| Mahdi <i>et al.</i> (2000) | + | | | | | | + |
| Kiwanuka <i>et al.</i> (2001) | + | + | + | | | | |
| Salazar <i>et al.</i> (2001) | + | | + | + | + | | |
| Blussévan Oudblas <i>et al.</i> (2002) | + | | | | | | |
| Palme <i>et al.</i> (2002) | + | + | + | + | | | |
| van Reenen (2002) | + | + | + | + | | | |
| Weismuller <i>et al.</i> (2002) | + | | + | + | + | + | + |
| Indian Acad Ped (2004) | + | + | + | | + | + | |
| | 21 (78%) | 14 (52%) | 19 (70%) | 16 (59%) | 9 (33%) | 6 (22%) | 5 (19%) |

Tomado de International Standards for Tuberculosis. Care (ISTC, 2006)
(Nota: Cada criterio tiene diferentes definiciones en los estudios realizados)

IV.2. Signos e investigaciones usados en el diagnóstico.

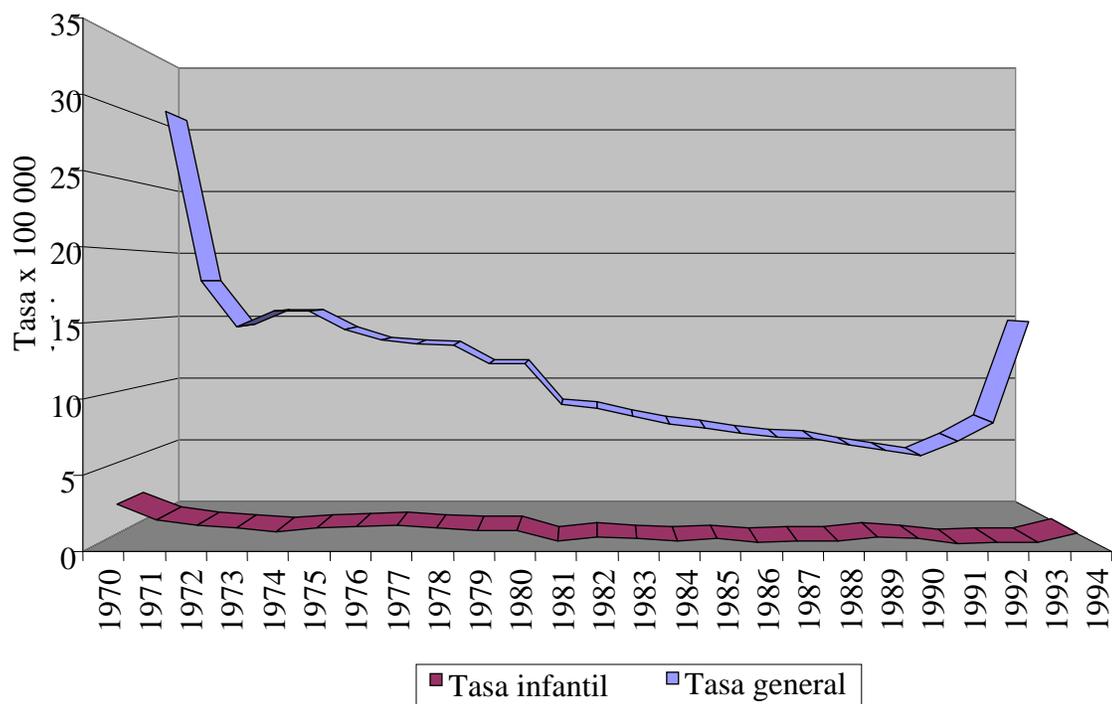
| Autores | Cul-ti-vo | B A A R | His-to-lo-gia | P C R | P P D | RX | Mal-nu-tri-ción | Ha-laz-gos clí-ni-cos | Res-pues-ta al tto |
|---|------------------|----------------|----------------------|--------------|--------------|-----------|------------------------|------------------------------|---------------------------|
| Stegen <i>et al.</i> 1969 Chile | | + | + | | + | + | | + | |
| Aderele (1979) Nigeria | + | + | + | | + | + | + | + | |
| Ghidey & Habte, (1983) A Ababa | + | | + | | + | + | | | |
| Cundall (1986) Kenia | | + | | | + | + | | | |
| Starke&T-Watts (1989) Houston | + | | | | + | | | + | + |
| Kumar <i>et al.</i> (1990) India | + | + | + | | + | + | | | |
| Reiss <i>et al.</i> (1990) Brasil | | + | + | | + | + | | | |
| Migliori <i>et al.</i> (1992)Uganda | | + | + | | + | + | | | + |
| Goodyear <i>et al</i> (1993) Londres | + | | | | + | + | | + | |
| Pineda <i>et al.</i> (1993) B Columbia | + | + | | | + | + | | | + |
| Seth <i>et al.</i> (1993) India | | | | | + | + | + | | |
| Luo <i>et al.</i> (1994) Zambia | | + | + | | + | + | | | + |
| Chintu <i>et al.</i> (1995) Zambia | | + | | | + | + | | + | + |
| Schaaf <i>et al.</i> (1996) S África | + | | | | + | + | + | | + |
| Espinal <i>et al.</i> (1996) S Domingo | + | + | | | + | + | | | + |
| Jeena <i>et al.</i> (1996) S África | | | + | | + | + | | | + |
| Garay (1997) Zimbabwe | + | + | | | + | + | | | + |
| Mukadi <i>et al.</i> (1997) C Marfil | + | | | | | + | + | | + |
| Fourie <i>et al.</i> (1998) 794 niños de 10 países pobres | + | | + | | + | + | | | |
| Houwert <i>et al.</i> (1998) S África | + | | | | + | + | | | |
| VanBeekhuizen (1998) N Guinea | + | | | | + | | + | | |
| Neu <i>et al.</i> (1999) | + | + | + | + | | + (CT) | | + | |
| Mahdi <i>et al.</i> (2000) S África | + | + | + | | + | + | | + | |
| Ibadin & Oviawe (2001) Benin | | + | | | + | + | | | |
| Kiwanuka <i>et al.</i> (2001) Malawi | + | + | | | + | + | | | |
| Salazar <i>et al.</i> (2001) Perú | + | + | | + | + | + | | | |
| Wong <i>et al.</i> (2001) Taiwán | + | | + | | | + | | | |
| Blussé van Oudblas <i>et al.</i> (2002) S África | + | + | + | | + | + | | | |
| Palme <i>et al.</i> (2002) Etiopía | | + | + | | + | + | | | |
| S-Albisua <i>et al.</i> (2002) España | + | + | | | + | + | | | |
| van Reenen (2002) Zambia | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| Kabra <i>et al</i> (2004) India | | + | + | + | + | + | | | |
| Indian Acad Ped (2004) | + | + | | | | + | + | | |
| | 22-66% | 21-64% | 17-52% | 4--12% | 4-12% | 31-94% | 5-15% | 8-24% | 10-30% |

Tomado de International Standards for Tuberculosis. Care (ISTC, 2006)

(Nota: Cada criterio tiene diferentes definiciones en los estudios realizados)

Anexo V. Cuadro 1

Incidencia de casos nuevos de tuberculosis. Cuba 1970-1994.



Anexo VI. Figuras y Tablas

VI. 1. Figuras

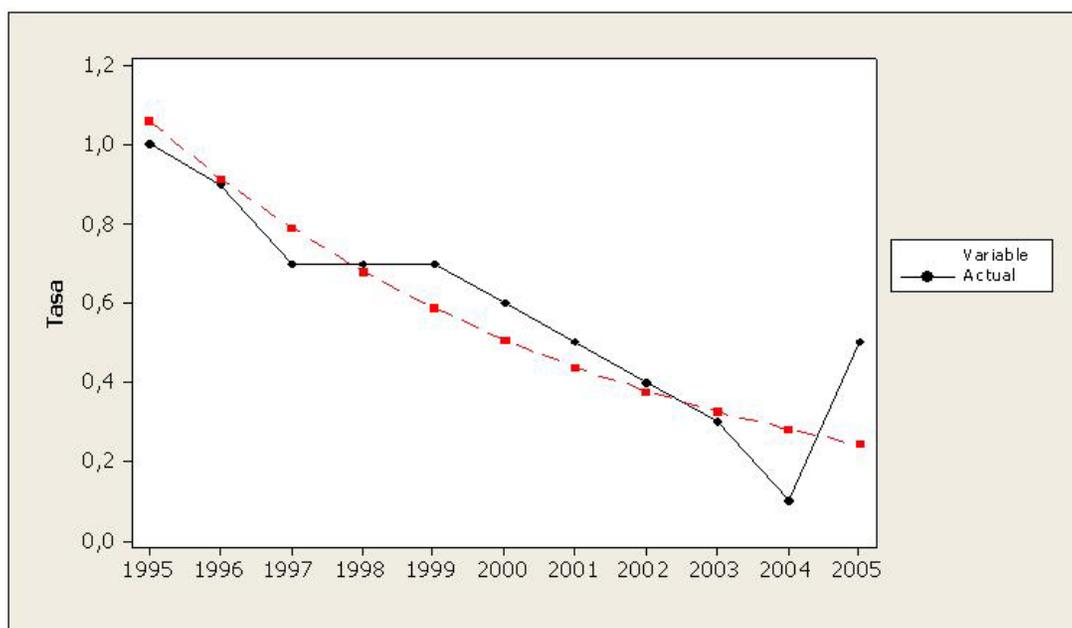
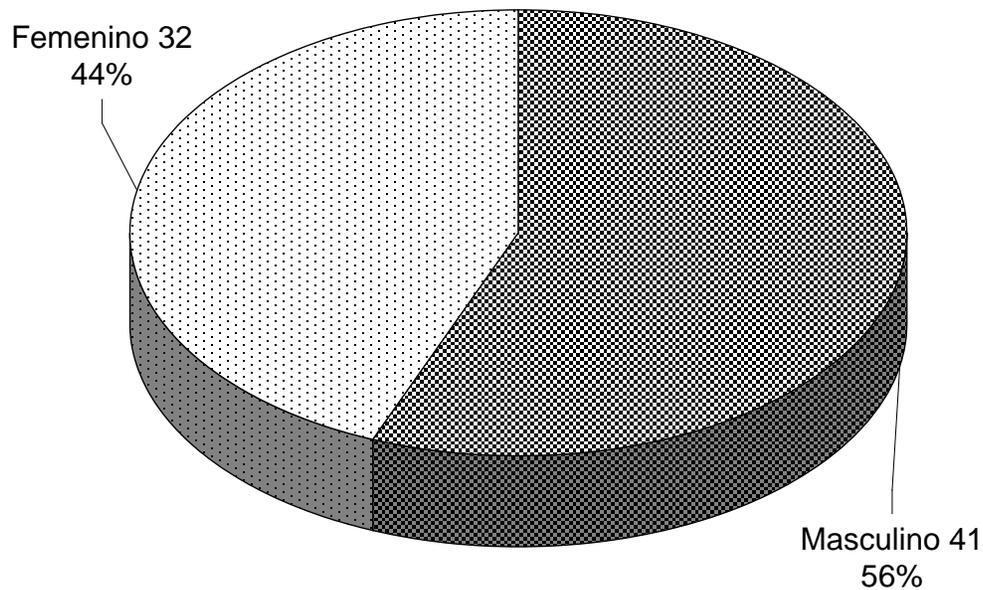


Figura 1 Análisis de tendencia, curva exponencial de tasas de TB en menores de 15 años, Cuba 1995-2005.

Fuente: Dirección Nacional de Estadísticas, MINSAP.

Etapa 1995-1999



Etapa 2000-2005

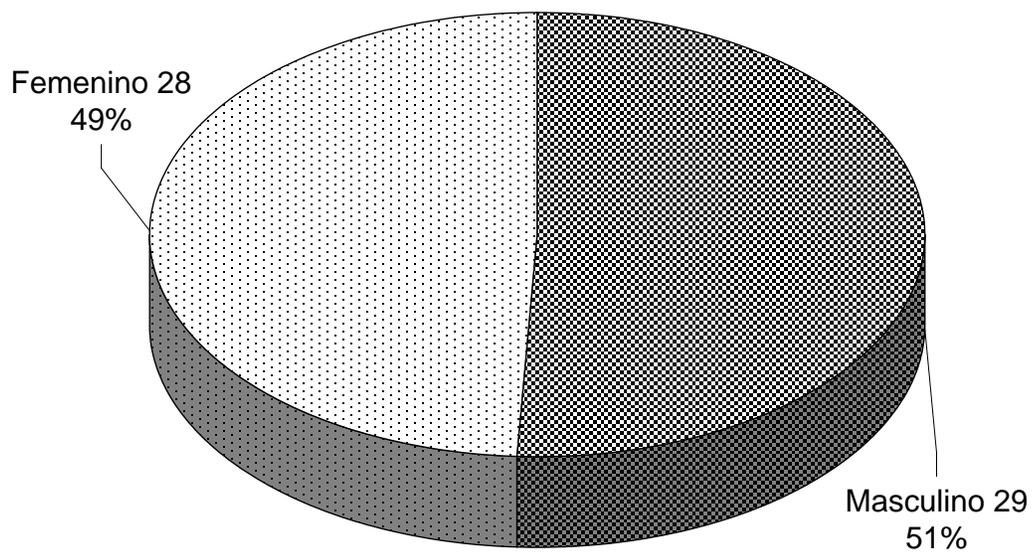
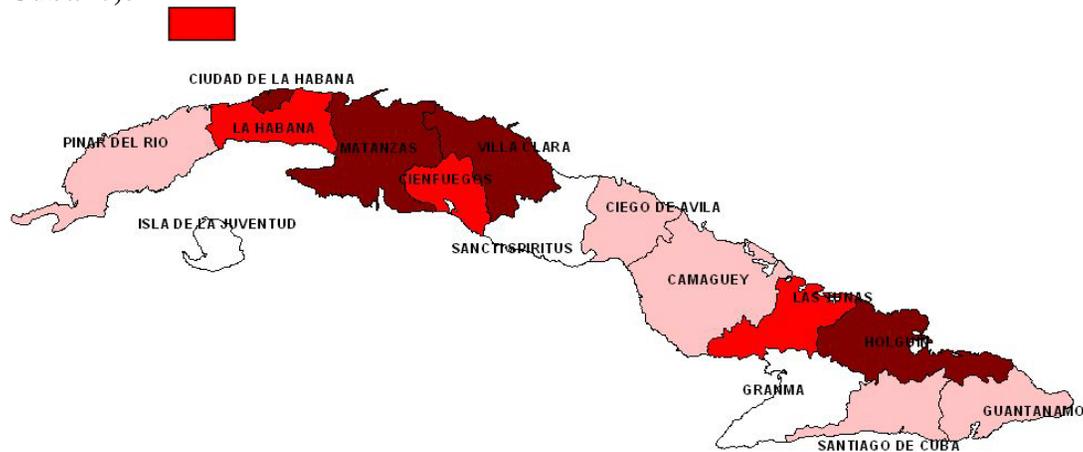


Figura 2 Distribución del sexo en ambas Etapas de estudio. TB Infantil, Cuba 1995-2005. ($p=0,67$)

Fuente: Formulario con datos de cada enfermo.

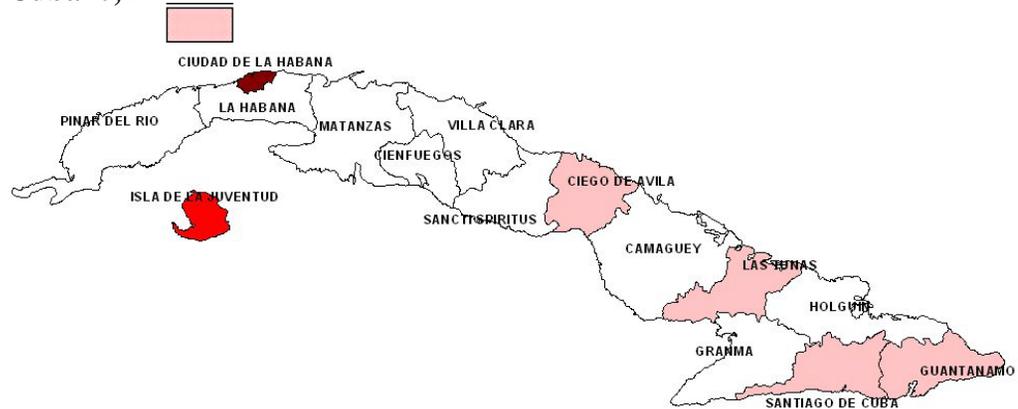
Etapas 1995 – 1999

Cuba 0,8



Etapas 2000 – 2005

Cuba 0,4



Tasa de incidencia de TB x 100 000 habitantes menores de 15 años

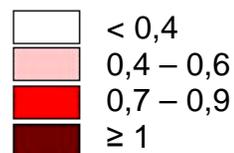


Figura 3 Tasa de incidencia por provincias según Etapas de estudio. TB infantil Cuba 1995-2005.

Fuente: Dirección Nacional de Estadísticas, MINSAP.

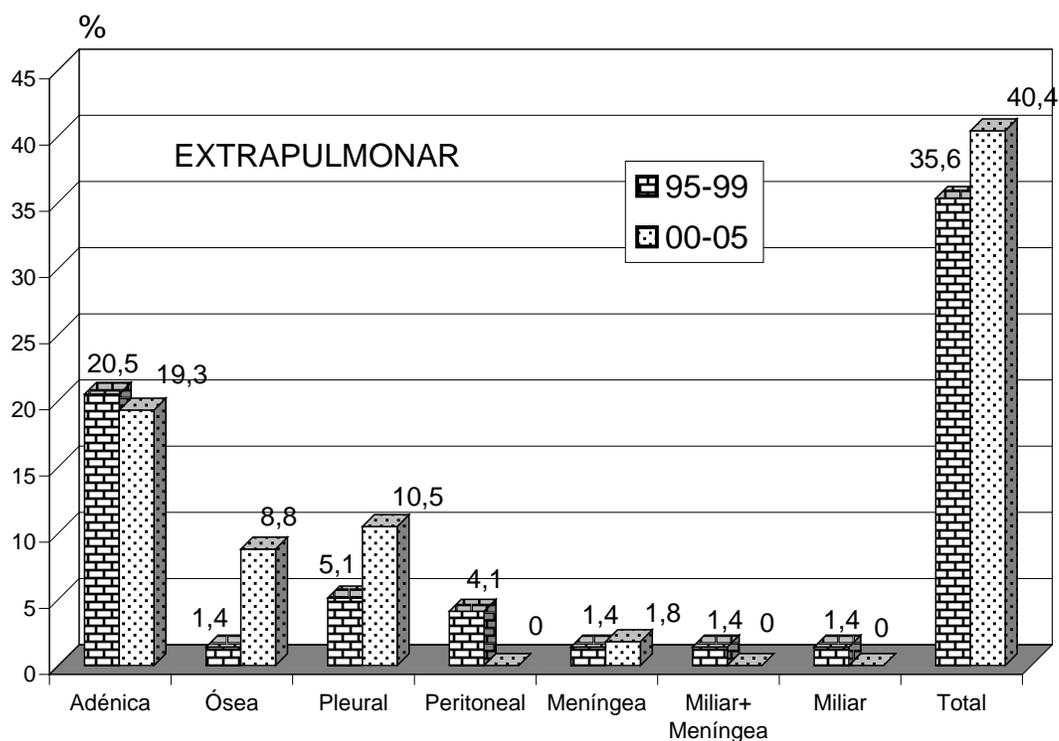
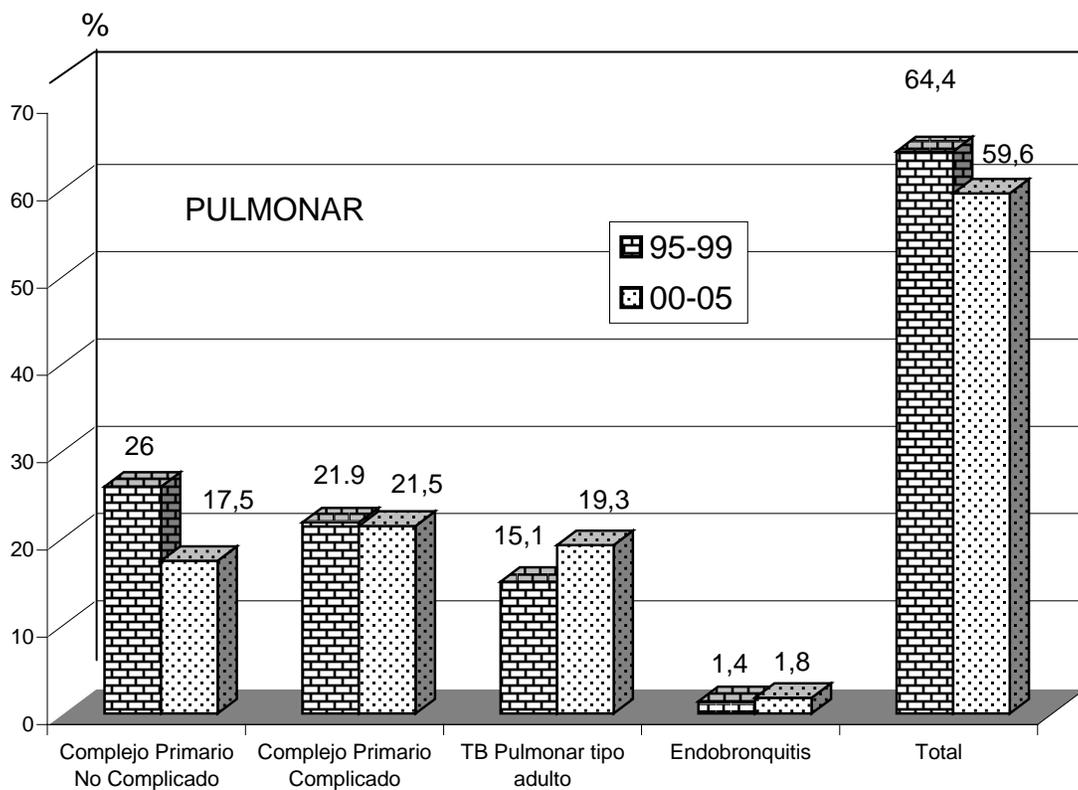


Figura 4 Distribución de la localización de la tuberculosis y su forma clínica según Etapas de estudio. TB infantil Cuba 1995-2005. (p= 0,71)

Fuente: Formulario con datos de cada enfermo.

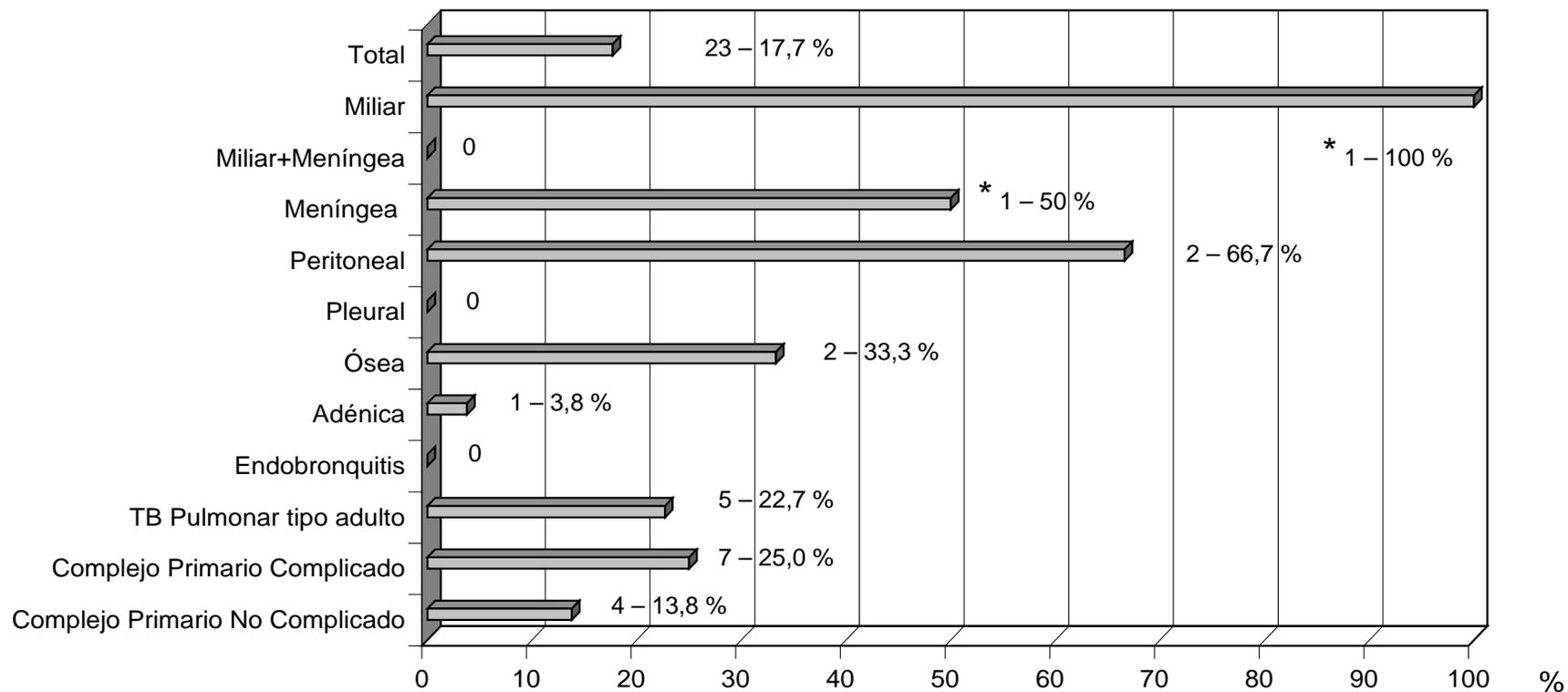


Figura 5 Presencia de desnutrición asociada en la muestra según forma clínica. TB infantil Cuba 1995-2005.

(p= 0,58)

* Fallecidos: Total 4, de ellos 2 desnutridos (50 %, p= 0,29)

Fuente: Formulario con datos de cada enfermo.

VI. 2. Tablas

Tabla 1: Tasa de incidencia de TB infantil por grupos de edades y ocurrencia. Cuba 1995-2005.

| Año | Grupos de edades | | | | | | | | Total | |
|--------------|------------------|------------|-----------|------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | < 1 año | | 1-4 años | | 5-9 años | | 10-14 años | | | |
| | No. | tasa | No. | tasa | No. | tasa | No. | tasa | No. | tasa |
| 1995 | 0 | 0.0 | 10 | 1.5 | 7 | 0.8 | 8 | 1.0 | 25 | 1.0 |
| 1996 | 1 | 0.7 | 10 | 1.6 | 6 | 0.7 | 4 | 0.5 | 21 | 0.9 |
| 1997 | 1 | 0.7 | 10 | 1.6 | 1 | 0.1 | 6 | 0.8 | 18 | 0.7 |
| 1998 | 2 | 1.4 | 4 | 0.7 | 6 | 0.7 | 6 | 0.7 | 18 | 0.7 |
| 1999 | 1 | 0.7 | 7 | 1.2 | 5 | 0.6 | 5 | 0.6 | 18 | 0.7 |
| 95-99 | 5 | 0.7 | 41 | 1.3 | 25 | 0.6 | 29 | 0.7 | 100 | 0.8 |
| 2000 | 0 | 0.0 | 9 | 1.5 | 5 | 0.6 | 2 | 0.2 | 16 | 0.6 |
| 2001 | 0 | 0.0 | 4 | 0.7 | 2 | 0.3 | 5 | 0.6 | 11 | 0.5 |
| 2002 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 | 2 | 0.3 | 7 | 0.8 | 10 | 0.4 |
| 2003 | 0 | 0.0 | 1 | 0.2 | 3 | 0.4 | 3 | 0.4 | 7 | 0.3 |
| 2004 | 0 | 0.0 | 2 | 0.4 | 0 | 0.0 | 1 | 0.1 | 3 | 0.1 |
| 2005 | 0 | 0.0 | 3 | 0.5 | 1 | 0.1 | 6 | 0.8 | 10 | 0.5 |
| 00-05 | 0 | 0.0 | 20 | 0.6 | 13 | 0.3 | 24 | 0.5 | 57 | 0.4 |
| p | 0.21 | | 0.58 | | 0.91 | | 0.14 | | | |

Fuente: Dirección Nacional de Estadísticas, MINSAP y Formulario con datos de cada enfermo.

- Porcentaje de variación de tasa (1995-2005) = -50%
- Según Etapas del estudio:
 - I- 1995-99 = -30 %
 - II-2000-05 = -16.7%
- Según grupos etarios:
 - <1año = - 100%
 - 1 a 4 años = - 66.6%
 - 5 a 9 años = - 87.5%
 - 10 a 14 años = - 20%
- Porcentaje de variación media anual:
 - 1995-1999= 7.5%
 - 2000-2005= 3.3%

Tabla 2 Comparación de las características demográficas y clínicas de los casos de TB infantil según criterios de inclusión. Cuba 1995-2005.

| Características | | Total de casos N=157 No. (%) | Casos estudiados N= 130 No. (%) | Valor de p |
|-----------------|---------------|------------------------------------|--|---------------|
| Sexo | Masculino | 86 (54,8) | 70 (53,8) | 0,97 |
| | Femenino | 71 (45,2) | 60 (46,2) | |
| Relación | | 1,21:1 | 1,16:1 | |
| Grupo etario | < 1 año | 5 (3,2) | 5 (3,8) | 0,91 |
| | 1 a 4 años | 61(38,9) | 49 (37,7) | |
| | 5 a 9 años | 38 (24,2) | 28 (21,6) | |
| | 10 a 14 años | 53 (33,7) | 48 (36,9) | |
| Forma clínica | Pulmonar | 103 (65,6) | 81 (62,4) | 0,53 |
| | Extrapulmonar | 53 (33,8) | 49 (37,6) | |
| | Desconocida | 1 (0,6) | 0 (0,0) | |

Fuente: Dirección Nacional de Estadísticas, MINSAP y Formulario con datos de cada enfermo.

Tabla 3 Forma clínica según grupos de edades. TB Infantil, Cuba 1995-2005.

| Forma clínica | Grupos de edades en años | | | | Total No. (%) |
|---------------------------------|--------------------------|------------------|------------------|--------------------|------------------|
| | < 1 No. (%) | 1 a 4 No. (%) | 5 a 9 No. (%) | 10 a 14 No. (%) | |
| Complejo primario no complicado | 0 (0,0) | 16 (32,7) | 9 (32,1) | 4 (8,3) | 29 (22,3) |
| Complejo primario complicado | 2 (40,0) | 15 (30,6) | 9 (32,1) | 2 (4,2) | 28 (21,5) |
| TB pulmonar tipo adulto | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 22 (45,8) | 22 (17,0) |
| Endobronquitis | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (3,7) | 1 (2,1) | 2 (1,5) |
| Subtotal pulmonar | 2 (40,0) | 31 (63,3) | 19 (67,9) | 29 (60,4) | 81 (62,3) |
| Adénica | 1 (20,0) | 10 (20,4) | 6 (21,4) | 9 (18,8) | 26 (20,0) |
| Ósea | 0 (0,0) | 4 (8,3) | 0 (0,0) | 2 (4,2) | 6 (4,6) |
| Pleural | 0 (0,0) | 1 (2,0) | 2 (7,0) | 7 (14,6) | 10 (7,7) |
| Peritoneal | 1 (20,0) | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 1 (2,0) | 3 (2,3) |
| Meníngea | 0 (0,0) | 1 (2,0) | 1 (3,7) | 0 (0,0) | 2 (1,5) |
| Miliar+ Meníngea | 1 (20,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (0,8) |
| Miliar | 0 (0,0) | 1 (2,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (0,8) |
| Subtotal Extra-pulmonar | 3 (60,0) | 18 (36,7) | 9 (32,1) | 19 (39,6) | 49 (37,7) |
| Total | 5 (100) | 49 (100) | 28 (100) | 48 (100) | 130 (100) |
| Valor de p | 0,56 | 0,99 | 0,64 | 0,88 | |

Fuente: Formulario con datos de cada enfermo.

Tabla 4 Manifestaciones clínicas según forma clínica. TB Infantil, Cuba 1995-2005.

| Forma clínica | Manifestaciones Clínicas | | | | | | | Total |
|---------------------------------|--------------------------|------------------|-----------------|-------------------|------------------|------------------|------------------------|-----------------|
| | Fiebre | Pérdida de peso | Astenia | Los tres síntomas | Tos | Asintomático | Examen físico positivo | |
| | No. (%) | No. (%) | No. (%) | No. (%) | No. (%) | No. (%) | No. (%) | |
| Complejo Primario no Complicado | 15 (51,7) | 11 (37,9) | 9 (31,0) | 7 (24,1) | 13 (44,8) | 11 (37,9) | 2 (6,9) | 29 (100) |
| Complejo Primario Complicado | 26 (92,9) | 12 (42,9) | 12 (42,9) | 7 (25,0) | 28 (100) | 0 (0,0) | 17 (60,7) | 28 (100) |
| TBP tipo adulto | 20 (90,9) | 16 (72,7) | 19 (86,4) | 15 (68,2) | 22 (100) | 0 (0,0) | 9 (40,9) | 22 (100) |
| Endobronquitis | 1 (50,0) | 0 (0,0) | 1 (50,0) | 0 (0,0) | 2 (100) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 2 (100) |
| Subtotal pulmonar | 62 (76,5) | 39 (48,1) | 41(50,6) | 29 (35,8) | 65 (80,2) | 11 (13,6) | 28 (34,6) | 81 (100) |
| Adénica | 10 (61,5) | 4 (15,4) | 6 (23,1) | 3 (11,5) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 26 (100) | 26 (100) |
| Ósea | 1 (16,7) | 2 (33,3) | 2 (33,3) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 6 (100) | 6 (100) |
| Pleural | 10 (100) | 4 (40,0) | 7 (70,0) | 4 (40,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 10 (100) | 10 (100) |
| Peritoneal | 3 (100) | 3 (100) | 3 (100) | 3 (100) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 3 (100) | 3 (100) |
| Meníngea | 2 (100) | 0 (0,0) | 1 (50,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 2 (100) | 2 (100) |
| Miliar+ Meníngea | 1 (100) | 1 (100) | 1 (100) | 1 (100) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (100) | 1 (100) |
| Miliar | 1 (100) | 1 (100) | 1 (100) | 1 (100) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (100) | 1 (100) |
| Subtotal extrapulmonar | 28 (57,1) | 15 (30,6) | 21(42,9) | 12 (24,5) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 49 (100) | 49 (100) |
| Total | 90 (69,2) | 54 (41,5) | 62 (47,7) | 41 (31,5) | 65 (50,0) | 11 (8,5) | 77 (59,2) | 130 (100) |
| Valor de p | 0,03 | 0,07 | 0,49 | 0,25 | 0,00 | 0,02 | 0,00 | |

Fuente: Formulario con datos de cada enfermo.

Tabla 5 Conocimiento de la fuente de infección y estudios que condujeron al diagnóstico según forma clínica. TB Infantil, Cuba 1995-2005.

| Forma clínica | Fuente de infección | Prueba de Mantoux N=124 [☞] | Radiografía de tórax | Anatomía Patológica | Aislamiento microbiológico N= 96 [☞] | Total |
|---------------------------------|---------------------|---|-----------------------|-----------------------|--|-----------------|
| | Conocida No. (%) | ≥ 10 mm No. (%) | Patológica No. (%) | Granulomas No. (%) | Si No. (%) | No. (%) |
| Complejo Primario no Complicado | 25 (86,2) | 18 (64,3) | 29 (100) | 3 (10,3) | 4 (14,8) | 29 (100) |
| Complejo Primario Complicado | 18 (64,3) | 19 (67,9) | 28 (100) | | 3 (12,5) | 28 (100) |
| TBP tipo adulto | 17 (77,3) | 16 (72,7) | 22 (100) | | 19 (86,4) | 22 (100) |
| Endobronquitis | 2 (100) | 2 (100) | 0 (0,0) | | 2 (100) | 2 (100) |
| Pulmonar | 62 (76,5) | 55 (68,8) | 79 (97,5) | 3 (3,7) | 28 (37,3) | 81 (100) |
| Adénica | 10 (38,5) | 13 (54,2) | 0 (0,0) | 26 (100) | 1 (12,5) | 26 (100) |
| Ósea | 1 (16,7) | 4 (66,6) | 1 (16,7) | 1 (16,7) | 0 (0,0) | 6 (100) |
| Pleural | 7 (70,0) | 6 (60,0) | 6 (100) | 2(20,0) | 0 (0,0) | 10 (100) |
| Peritoneal | 1 (33,3) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 3 (100) | 0 (0,0) | 3 (100) |
| Meníngea | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (50,0) | 0 (0,0) | 2 (100) |
| Miliar +Meníngea | 1 (100) | 0 (0,0) | 1 (100) | 1 (100) | 0 (0,0) | 1 (100) |
| Miliar | 1 (100) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (100) | 0 (0,0) | 1 (100) |
| Extrapulmonar | 21 (42,9) | 23 (52,3) | 8 (16,3) | 35 (71,4) | 1 (5,3) | 49 (100) |
| Total | 83 (63,8) | 78 (63,0) | 87 (66,9) | 38 (29,2) | 29 (30,9) | 130 (100) |
| Valor de p | 0,00 | 0,03 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | |

☞ Prueba de Mantoux no realizada en 6 casos (Según forma clínica: una meníngea, una miliar más meníngea, la miliar, dos adenitis y un complejo primario no complicado).

☞ Cultivo no realizado en 34 casos (Según forma clínica: 18 adénicas, dos complejos primarios no complicados y cuatro complicados, las seis óseas, una meníngea, la miliar + meníngea, la miliar y una peritoneal).

Fuente: Formulario con datos de cada enfermo.

Tabla 6 Indicadores operacionales del PNCT según Etapas de estudio. TB Infantil, Cuba 1995-2005.

| Indicador | Valor de p | Etapas de estudio | | Total No. (%) |
|--|------------|--------------------|--------------------|------------------|
| | | 1995-99 No. (%) | 2000-05 No. (%) | |
| Demora en el diagnóstico | | | | |
| < 30 días | | 34 (46,6) | 20 (35,1) | 54 (41,5) |
| 30-59 días | | 12 (16,4) | 16 (28,1) | 28 (21,5) |
| 60-89 días | 0,34 | 15 (20,6) | 10 (17,5) | 25 (19,2) |
| ≥ 90 días | | 12 (16,4) | 11 (19,3) | 23 (17,8) |
| Total | | 73 (100) | 57 (100) | 130 (100) |
| Detección de errores | | | | |
| No realizar cultivos | 0,65 | 18 (24,7) | 16 (28,1) | 34 (26,2) |
| Problemas en control de foco | 0,92 | 15 (20,5) | 13 (22,8) | 28 (21,5) |
| Errores en la quimioprofilaxis | 0,19 | 10 (13,7) | 3 (5,3) | 13 (10,0) |
| Interpretación incorrecta de complementarios | 0,77 | 2 (2,7) | 3 (5,3) | 5 (3,8) |
| Tratamiento incorrecto | 0,44 | 1 (1,4) | 3 (5,3) | 4 (3,0) |
| Diagnóstico <u>post mortem</u> | 0,34 | 3 (4,1) | 0 (0,0) | 3 (2,3) |
| Otros | 0,77 | 3 (4,1) | 2 (3,5) | 5 (3,8) |
| Diagnóstico en control de foco | | | | |
| Si | | 18 (24,7) | 12 (21,1) | 30 (23,1) |
| Total | 0,78 | 73 (100) | 57 (100) | 130 (100) |

Fuente: Formulario con datos de cada enfermo.