

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE ESPECIALIDADES DE
CHIHUAHUA



**TUBERCULOSIS MENÍNGEA Y SU ASOCIACIÓN CON EL ANTECEDENTE DE
VACUNACIÓN DE BCG, EN POBLACIÓN DE NIÑOS Y ADOLESCENTES EN EL
ESTADO DE CHIHUAHUA**

POR:

DR. RUBÉN ALEXANDRO SÁENZ VILLALOBOS

**TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA MÉDICA**

CHIHUAHUA, CHIH., MÉXICO

13 SEPTIEMBRE 2024

TUBERCULOSIS MENÍNGEA Y SU ASOCIACIÓN CON EL ANTECEDENTE DE
VACUNACIÓN DE BCG, EN POBLACIÓN DE NIÑOS Y ADOLESCENTES EN EL
ESTADO DE CHIHUAHUA



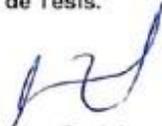
Dr. Said Alejandro De La Cruz Rey

**Secretario de Investigación y Posgrado de la Facultad de Medicina y Ciencias
Biomédicas de la Universidad Autónoma de Chihuahua.**



Dra. Maribel Baquera Arteaga

Directora de Tesis.



Dr. Martín Cisneros Castelo.

Profesor Académico Asociado a Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas.



Dra. Sandra Ivette Calaveo Olivos.

Directora del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.



Dr. Héctor José Villanueva Clift.

Jefe de Enseñanza del Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua.



Dr. Víctor Manuel Carrillo Rodríguez

Maestro Titular de la Especialidad en Pediatría Médica

Resumen

La investigación actual examina la relación entre la tuberculosis meníngea y la ausencia de vacunación con BCG en niños y adolescentes del estado de Chihuahua. La tuberculosis meníngea, una forma grave de tuberculosis extrapulmonar, es particularmente peligrosa en las poblaciones pediátricas debido a su alta mortalidad y la probabilidad de secuelas graves. Esta investigación analizó la relación entre la prevalencia de la tuberculosis meníngea y varios factores, incluida la vacunación con BCG, la desnutrición, la comorbilidad y la pertenencia a comunidades rurales e indígenas.

Se analizaron los registros epidemiológicos de 198 pacientes pediátricos diagnosticados con algún tipo de tuberculosis entre 2016 y 2022 a través de un estudio de casos y controles. Esta investigación tiene como objetivo ayudar a desarrollar políticas de salud pública más efectivas para prevenir y controlar la tuberculosis meníngea en niños con alta vulnerabilidad.

Palabras clave: Factores de riesgo, Áreas rurales, Cobertura de inmunización, Comunidades indígenas, Control de infecciones.

Research Summary

The current research examines the relationship between meningeal tuberculosis and the absence of BCG vaccination in children and adolescents in the state of Chihuahua. Meningeal tuberculosis, a severe form of extrapulmonary tuberculosis, is particularly dangerous in pediatric populations due to its high mortality rate and the likelihood of severe sequelae. This study analyzed the relationship between the prevalence of meningeal tuberculosis and several factors, including BCG vaccination, malnutrition, comorbidity, and belonging to rural and indigenous communities.

The epidemiological records of 198 pediatric patients diagnosed with some form of tuberculosis between 2016 and 2022 were analyzed through a case-control study. This research aims to help develop more effective public health policies for the prevention and control of meningeal tuberculosis in highly vulnerable children.

Keywords: Risk Factors, Rural Areas, Immunization Coverage, Indigenous Communities, Infection Control



SECRETARÍA
DE SALUD



HOSPITAL INFANTIL DE ESPECIALIDADES DE CHIHUAHUA
APROBACIÓN DE RESULTADOS DE TESIS

CHIHUAHUA, CHIH., 20 AGOSTO 2024

Por medio de la presente se tiene a bien informar que se aprobaron los resultados de la Tesis:

**“Tuberculosis meníngea y su asociación con el antecedente de
Vacunación de BCG, en población de Niños y Adolescentes en el
Estado de Chihuahua”**

Que presenta él C.

Rubén Alexandro Sáenz Villalobos

Médico Residente de la Especialidad en Pediatría Médica

Atentamente

Dr. Víctor Manuel Carrillo Rodríguez
Prof. Titular de la Especialidad de Pediatría Médica

Índice

Introducción	1
Marco Teórico	2
Marco Conceptual.....	10
Planteamiento Del Problema.....	14
Justificación	14
Hipótesis	15
Objetivos	15
Material Y Métodos	16
Tipo De Estudio	16
Diseño De Estudio	16
Población En Estudio	16
Grupo de Estudio	17
<i>Criterios De Inclusión.</i>	17
<i>Criterios De Exclusión</i>	17
<i>Criterios De Eliminación</i>	17
Tamaño De Muestra.....	17
Selección de muestra	18
Variables.....	18
Operacionalización De Variables.....	19
Recursos	21
<i>Recursos Humanos</i>	21
<i>Recursos Físicos</i>	21
<i>Recursos Financieros</i>	22
Consideraciones Éticas	23
Resultados.....	25
Discusión	30
Recomendaciones	32
Anexos	39
Cuestionario	39

Carta de Aprobación del Comité de Investigación y Ética 41



Introducción

Una de las formas extrapulmonares más severas de tuberculosis es la meníngea, especialmente en grupos vulnerables como los niños y adolescentes. En el estado de Chihuahua, se lleva a cabo este estudio que investiga la relación entre la tuberculosis meníngea y la falta de vacunación con BCG en una población pediátrica.

A nivel global, la tuberculosis sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad, especialmente en países en desarrollo, donde factores como la pobreza, la falta de acceso a los servicios de salud y la vacunación incompleta juegan un papel importante en la incidencia de la enfermedad.

A pesar de que la vacuna BCG ha demostrado ser eficaz en la prevención de formas graves de tuberculosis, la variabilidad en su aplicación y cobertura ha generado diferencias en la incidencia y severidad de la enfermedad. Este trabajo de investigación analiza la epidemiología de la tuberculosis meníngea en Chihuahua, evaluando factores de riesgo como la desnutrición, la comorbilidad y la pertenencia a comunidades rurales e indígenas, los cuales parecen aumentar la susceptibilidad a esta enfermedad. Los resultados de este estudio pueden apoyar a la distribución estratégica de la vacunación y métodos de diagnóstico fiables para la tuberculosis.



Marco Teórico

La tuberculosis es un grave problema de salud pública el cual tiene un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes afectados por esta enfermedad y también es una carga importante en los servicios de salud. La Organización Mundial de la Salud (2019) manifiesta que esta endemia esta entre las 10 principales causas de muerte y es la causa número uno de muertes por un solo agente causal, seguida del VIH. Es importante recalcar que se estima que un cuarto de la población está infectado de *Mycobacterium tuberculosis*.

Microbiología

La familia *Mycobacteriaceae* pertenece al orden de los Actinomycetales, el cual solo contiene a un género, *Mycobacterium*. En este momento se conocen 120 especies, se caracteriza por su forma de bastoncillo delgado, por no tener motilidad y paredes celulares complejas y con alto contenido de lípidos resistentes a la decoloración por una mezcla de alcohol. (OMS, 2019). Las micobacterias son organismos estrictamente aerobios que se desarrollan en medios sólidos o líquidos con una composición relativamente sencilla. Algunas especies de micobacterias, como *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. ulcerans* y *M. bovis*, presentan características de crecimiento y bioquímicas comunes y se clasifican agrupadas en el complejo *M. tuberculosis*. Se conocen más de 55 especies de micobacterias ambientales, la mitad de las cuales pueden causar enfermedades humanas. Las micobacterias ambientales se encuentran con mayor frecuencia en regiones de clima cálido (OMS, 2019).



Epidemiología

Globalmente aproximadamente 10.4 Millones de personas contrajeron la infección durante el 2018, de los cuales niños fueron aproximadamente 1.1 millones, adultos hombres fueron 5.7 millones y mujeres 3.2 millones.(OMS, 2019) Con una distribución por regiones correspondiente al sudeste asiático con 44%, África 25% y el Pacífico Occidental 18%, con menor número de casos el mediterráneo europeo con 8% y respecto a la región de la Américas encontramos 289 000 casos incidentes de TB correspondiente al 3% de los casos totales. En este punto geográfico el 15 000 (5,5%) eran personas menores de 15 años. Las muertes estimadas para la Región de las Américas fueron 22 900 (21 200-25 600) con una mortalidad del 7,9%. Mientras tanto la tasa de incidencia notificada en la etapa de 0-5 años 5.5 por cada 100,000 habitantes y en la etapa de los 5 a 14 años presenta una tasa 3,9 por cada 100,00 habitantes. La detección en base a los estimados en las Américas es del 81% (OMS, 2019).

Respecto a México en 2019 se presentaron un total 23,271 de casos notificados, se reporta una incidencia de 23,0 casos por cada 100,000 personas, con una mortalidad aproximada del 8,6% y una tasa de detección estimada en el 80%. (Rivera et al. 2021).

Esta enfermedad está asociada a poblaciones vulnerables, a menudo discriminadas, y con acceso limitado al tratamiento. Este contexto se respalda en datos epidemiológicos y en el progreso en la reducción de muertes entre 2015 y 2019, donde la Región de Europa de la OMS mostró una disminución del 31% en las muertes por tuberculosis, en comparación con una reducción del 19% en la Región de África. En las Américas, la reducción fue del 22% en 2018 en comparación con 2010 (OMS, 2019).



Hablando sobre la afección en particular con los niños, iniciamos recordando el carácter de vulnerabilidad que se encuentra inherente en este grupo etario, por lo cual es importante entender la relevancia de la investigación, detección y tratamiento de la tuberculosis en ellos. La mayoría de los casos de tuberculosis infantil se detecta en los países con alta carga de tuberculosis, sin embargo, se considera que la incidencia real se desconoce, ya que el diagnóstico representa un reto por las manifestaciones clínicas. En 2012, la OMS estimó que a nivel mundial había 530 000 casos de TB entre niños (menores de 15 años) y 74,000 muertes por TB (entre personas VIH negativas niños), 6% y 8% de los totales globales, respectivamente (OMS, 2019). En 2019 la secretaria de salud de México en su boletín de notificación epidemiológica reporta 319 casos nuevos de tuberculosis pulmonar en menores de 15 años. La tuberculosis extrapulmonar es mucho más frecuente en menores de 14 años, un estudio en México reporta que la tuberculosis extra pulmonar, representó 69.9% de los 93 casos hospitalizados en un centro de referencia (Vázquez et al. 2022).

Factores De Riesgo

Los factores de riesgo en niños para desarrollar tuberculosis según Neyro, et al. (2018), son los siguientes:

- Contacto con paciente con tuberculosis pulmonar
- Menor de 15 años
- Infección por VIH
- Desnutrición severa



Tuberculosis Meníngea

Es la forma extrapulmonar más común, la cual se relaciona con mayor número de secuelas y mortalidad. La enfermedad se produce cuando los tubérculos subependimarios o subpiales durante las diseminaciones se siembran en la región subaracnoidea. La mayoría no tiene antecedentes conocidos de tuberculosis en otro sitio (Marx et al. 2011)

Cuadro Clínico Tuberculosis Meníngea

El cuadro clínico de la tuberculosis meníngea es variable y difícil de definir. Tiene una progresión subaguda, con un pródromo que puede durar algunas semanas, con fiebre baja, malestar general, cefalea, mareo, vómitos, pérdida de peso, anorexia y cambios en la personalidad. Puede progresar con cefalea de mayor intensidad, alteración del estado de conciencia, apoplejía, hidrocefalia y neuropatías craneales, las convulsiones son manifestaciones que hasta en el 50% de los pacientes pediátricos se presentan. Los signos meníngeos clásicos de la meningitis bacteriana pueden estar ausentes. Las características clínicas son el resultado de la fibrosis meníngea basilar e inflamación vascular (Marx et al. 2017)

Diagnostico

La sospecha clínica debe ser alta al tener síntomas inespecíficos y signos de deterioro neurológico, lamentablemente con cuadro clínico y el resultado preliminar de líquido cefalorraquídeo puede ser difícil llegar al diagnóstico (Kohli et al. 2018).



Analíticamente se cuenta con diferentes métodos para lograr la detección del bacilo, la detección en los métodos aplicados al líquido cefalorraquídeo es útiles para diferenciarlo de las otras etiologías de meningitis.

Una de las propuestas más recientes es el uso de XPERT/ MTBM el cual es un método automatizado basado en la reacción de la polimerasa en cadena que permite en menos de dos horas detectar la presencia de ADN de mycobacterium tuberculosis, con una exactitud diagnóstica en líquido cefalorraquídeo del 98%.⁸ El uso es recomendado desde el 2013 por la organización mundial de la salud para el diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar o cuando es necesario el diagnóstico rápido (OMS, 2019)

Tabla 1: Criterios diagnósticos de Thwaites y colaboradores en el cual un puntaje mayor de 4, indica tuberculosis meníngea con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 79%.

Criterios clínicos.	Puntaje.
Duración de síntomas >5 días	4
Síntomas sugestivos de tuberculosis: pérdida de peso, tos > de dos semanas.	2
Antecedente de contacto con paciente con tuberculosis pulmonar	2
Déficit neurológico focal (excepto afección de pares craneales)	1
Parálisis de nervios craneales	1
Criterios de líquido cefalorraquídeo (máximo 4 puntos)	
Apariencia clara	1
Células de 10-500ul	1
Predominio de linfocitos (>50%)	1
Proteínas + de 1 gramo por litro	1
LCR con proporción de glucosa en plasma menor al 50% o una concentración absoluta menor de 2.2mmol/litro	1
Criterio de imagen	



Hidrocefalia	1
Refuerzo basal menígea	2
tuberculoma	2
Infarto cerebral	1
Hipersensibilidad basal precontraste	2
Evidencia de infección por tuberculosis en otra área (máximo 4 puntos)	
Radiografía pulmonar que muestra evidencia de infección	2
Radiografía pulmonar con evidencia de tuberculosis miliar.	4
TAC, RM, US, con evidencia de infección tuberculosa en otra área fuera de SNC	2
Baciloscopia o cultivo positivo para M. Tuberculosis en otra área.	4
Abreviaturas: TAC: Tomografía axial computarizada, RM: resonancia magnética. US: Ultrasonido.	

Las pruebas basadas en serología ayudan a identificar si el paciente se ha expuesto al bacilo, pero no establecen diferencia entre infección y enfermedad (Sunbul et al. 2005).

Las imágenes diagnósticas (radiografía de tórax, ecografía y TAC) no son específicas para tuberculosis y se puede observar el complejo primario o complejo de Ghon (lesión pulmonar, linfadenitis y adenopatía hilar), imágenes consolidadas, intersticiales, destructivas y cavitadas, además de derrame pleural (Quintero et al. 2015).

La bacteriología es la prueba estándar para el diagnóstico de la tuberculosis. El rendimiento de la bacteriología depende de la calidad de la muestra y concentración bacilar, siendo estos aspectos una limitante en pediatría, ya que el niño es paucibacilar y la muestra no siempre puede ser tomada por esputo espontáneo, teniendo que recurrir a esputo inducido y lavado gástrico (ambos con igual rendimiento) y aspirado



nasofaríngeo. La baciloscopia muestra un rendimiento solo del 30% (Quintero et al. 2015).

El cultivo de líquido cefalorraquídeo es la prueba estándar de oro, sin embargo, el tiempo en que se logran resultados es muy prolongado sensibilidad varía entre el 25% y el 75%. Tradicionalmente se han utilizado medios sólidos para el cultivo de MT. El más usado es el de Lowenstein-Jensen (LJ) con una sensibilidad entre 45% y 90% (Quintero et al. 2015).

Uno de los puntajes diagnósticos más citados es el desarrollado por Thwaites y colaboradores (*tabla: 1*), quienes en un estudio con 251 pacientes encontraron cinco factores predictores: edad, duración de la enfermedad, recuento de leucocitos en sangre, recuento de leucocitos y proporción de neutrófilos en el LCR, y hallaron que un puntaje mayor o igual a 4 indica MTB con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 79% (Sunbul et al. 2005)

Tratamiento

El tratamiento según la American Thoracic Society (2003) está basado en un esquema multidrogas:

- Isoniazida (H) 10 mg/kg (rango 7–15 mg/kg); máximo 300 mg/día
- Rifampicina(R) 15 mg/kg (rango 10–20 mg/kg); máximo 600 mg/día
- Pirazinamida (Z) 35 mg/kg (rango 30–40 mg/kg)
- Etambutol (E) 20 mg/kg (rango 15–25 mg/kg)



El esquema de tratamiento para tuberculosis meníngea, según la OMS, régimen (HRZE) durante 2 meses, seguido de un régimen de dos fármacos (HR) por 10 meses, siendo la duración total del tratamiento 12 meses (American Thoracic Society, 2003).

La meningitis tuberculosa multirresistente requiere el uso de drogas de segunda línea y las guías de la OMS recomiendan drogas inyectables como la amikacina, la capreomicina junto con una fluoroquinolona como la moxifloxacina, además de por lo menos dos drogas activas más para la etapa inicial de la forma pulmonar. El esquema considera una fase inicial de duración entre 2 a 6 meses que incluye un inyectable y una fase de continuación con medicación oral. La duración mínima es de 18 meses, contados desde el momento en que se obtiene el primer cultivo negativo, con al menos 6 cultivos negativos durante este periodo (OMS, 2019).

Pronostico

Es la patología neurológica infecciosa con mayor tasa de secuelas y mortalidad. Los elementos de pronóstico sombrío son edad menor de 3 años, compromiso inmunológico, ausencia de vacunación, mayor gravedad clínica, escasa reactividad a la prueba de tuberculina, mayor hiperproteínoorraquia, resistencia a los antifímicos y el retraso en el diagnóstico y tratamiento.

Los pacientes con un puntaje menor a 6 en la escala de coma de Glasgow tienen dos veces mayores probabilidades de morir. Poco más de la mitad de los pacientes (56%) presenta hidrocefalia. También el presentar infartos cerebrales conlleva a una mayor secuela motora y neurocognitivo (CENETEC, 2012)



Marco Conceptual

La prevención de la tuberculosis meníngea está basada en la vacunación masiva con la BCG (Bacilo Calmet-Guerin), la investigación de contactos enfermos y el control dirigido. De acuerdo con UNICEF no hay medida más eficaz para la prevención de enfermedades infecciosas que la vacunación (Martin et al. 2018)

La vacuna BCG contiene una cepa debilitada de *Mycobacterium bovis* es la más aplicada en el mundo y se utiliza desde 1927. La BCG fue sintetizada por Albert Calmette y Camille Guérin en 1921. La primera ocasión en la cual se utilizó clínicamente fue hace 100 años y en sus primeros años disminuyó la mortalidad infantil del 25% al 1.8%. La mortalidad entre los niños vacunados fue del 1,8%, frente a una mortalidad superior al 25% en los niños no vacunados (Martínez et al. 2018)

La organización mundial de la salud recomienda la administración de BCG en todos los países con alta incidencia. Se contraindica en pacientes con VIH u otras inmunodeficiencias (OMS, 2019)

La recomendación de la organización mundial de la salud es la aplicación intradérmica de la inmunización para tuberculosis, anatómicamente en la región del deltoides. El número de bacilos es dependiente de la cepa con la que fue producida la vacuna. Contiene una concentración de 1mg en un mililitro lo cual equivale a de dos a ocho millones de bacilos, cada mililitro contiene 0.75mg de *Mycobacterium bovis*. La dosis es de 1ml en pacientes mayores de 1 año y de 0.5ml en menores de esta edad. La BCG es compatible con la administración simultánea de otras vacunas. Dependiente de la técnica de administración, el estado del huésped y la inoculación puede presentarse



una respuesta local, con eritema, edema, dolor y esclerosis, esto tiene un desenlace en una cicatriz. La aplicación de la vacuna varía de país a país, esto con relación a la carga epidemiológica. La OMS, toma en cuenta esta carga de casos y recomienda que en países en la que es alta la incidencia se inocule a los recién nacidos lo más pronto posible después del parto (Fox, et al, 2011).

Sin duda la aplicación de la BCG es la mejor opción para la cobertura diseminada de la infección por tuberculosis, sin embargo, la protección pulmonar es debatida y la evidencia actual señala que es limitada. La aplicación se recomienda sobre todo en la edad neonatal. Un estudio de casos y controles llevado a cabo en 2017 se realizó en la población inmunizada por BCG y población no inmunizada, se obtuvieron 677 casos y 1170 controles, en donde los resultados mostraron una protección del 50% y una disminución entre los años 20-25 (Martin et al. 2018)

La controversia sobre el efecto protector de ensayos controlados aleatorios y estudios observacionales que incluyen casos y controles, contacto y estudios de población de varias partes del mundo han informado de un efecto protector contra la tuberculosis que varía a más del 90% (Fox et al. 2011). La variación en el efecto protector se ha atribuido a varios factores: diferencias en las cepas de BCG, diferencias en la prevalencia de infecciones por medio ambiente micobacterias, diferencias genéticas y fisiológicas entre las poblaciones y diferentes sistemas inmunológicos mecanismos que actúan contra formas de enfermedad con patogénesis variable. La eficacia se reporta en meta-análisis hasta del 80% para prevenir la presentación de tuberculosis extrapulmonar. En una comparación de 132 estudios demostró que la protección contra la tuberculosis pulmonar en adultos es variable. La eficacia de la



vacuna BCG fue generalmente alta y varió poco según la forma de enfermedad (con mayor protección contra la tuberculosis meníngea y miliar) o el diseño del estudio cuando la vacuna BCG se administró solo a lactantes o niños después de un cribado estricto de sensibilidad a la tuberculina. Se observaron altos niveles de protección contra la muerte tanto en ensayos como en estudios observacionales. El efecto protector observado de la vacuna BCG no difirió según la cepa de vacuna BCG utilizada en los ensayos (Fox et al, 2011).

Se reporta una protección para meningitis tuberculosa o diseminada de hasta un 86% en un metaanálisis de 10 estudios aleatorizados y controlados. En otros estudios se ha estimado una protección del 50%, sin embargo, la población incluyó altas variaciones de edad. Para evaluar esta situación, se llevó a cabo un análisis de la base de datos, centrado en los pacientes que recibieron la vacuna durante la etapa de recién nacidos o lactantes. En la observación de los pacientes hasta los 12,5 años, se determinó una protección promedio del 51% y del 50% en estudios de casos y controles. Los resultados apuntaron hacia una protección estimada para evitar el fallecimiento relacionada al 65%, el 64% para la meningitis tuberculosa y de 78% para la tuberculosis diseminada (Fox et al, 2011).

Método Diagnóstico

El diagnóstico es importante para una prudente intervención terapéutica por lo cual hay diferentes técnicas para detectarlo. Una de esas técnicas es el Xpert MTB, cuya eficacia ha sido evaluada en diversas investigaciones.



En un estudio publicado en 2022, en el cual se buscaba establecer el rendimiento de esta técnica para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar, meníngea y linfática. Se hizo una comparación entre el Xpert y dos tipos de diagnóstico; el cultivo y una serie de síntomas, signos radiológicos y cultivo de esputo positivo. Se analizaron 14 estudios que incluyeron un total de 26,000 pacientes. Los resultados fueron limitados y restringidos a pacientes con tuberculosis pulmonar, ya que los datos disponibles solo incluían a personas con esta condición. En este contexto, se halló suficiente evidencia para respaldar la utilidad del Xpert en el diagnóstico de la tuberculosis pulmonar. (Kay et al, 2022).

En una investigación se analizó la exactitud diagnóstica del Xpert MTB/RIF en especímenes extrapulmonares y tuberculosis pulmonar, se estudió un total de 6.026 muestras. Se realizó una comparación versus un cultivo de la misma muestra, la sensibilidad fue muy diversa, con un promedio de 83% y la especificidad de 98%. La sensibilidad total resultó del 95% para cultivos positivos y del 69% para las negativas.

Esto varía ampliamente de acuerdo con la muestra considerada: ganglios linfáticos, 96%; tejidos de distintos tipos, 88%; líquido pleural, 34%; aspirado gástrico para pacientes paucibacilares, 78%; líquido cefalorraquídeo 85% y finalmente, para líquidos no pleurales, 67%. Concluyeron que este método muestra una alta especificidad en la mayoría de los casos extrapulmonares con muestras ZN positivas, y cerca del 66% para aquellos con muestras ZN negativas. El mayor rendimiento ocurrió en LCR y tejidos (Key et al, 2022).



Planteamiento Del Problema

La tuberculosis meníngea se da en apenas el 2% de los casos, la cual ha disminuido desde la aplicación de la BCG, sin embargo, la migración, la carencia de acceso a la atención sanitaria y la falta de vacunación, han llevado a la presentación de un mayor número de casos de tuberculosis meníngea. En nuestro estado, la prevalencia de meningitis tuberculosa no es bien conocida, ya que son pocos los trabajos realizados para conocer los datos reales. También en contexto de cambios en la política global, han llevado a un cambio radical en el esquema de vacunación de muchos países, una de las vacunas que ha sido víctima de estos cambios es la BCG, ya que los países con baja carga, ha sido suspendida su aplicación masiva, sin embargo, en algunos países el rebrote de las formas extrapulmonares, como la tuberculosis meníngea, está siendo demostrada.

¿Cuál es la asociación que existe entre la ausencia de vacunación BCG y el riesgo de presentar tuberculosis meníngea, en pacientes pediátricos del Estado de Chihuahua?

Justificación

La tuberculosis meníngea es un grave problema de salud pública, esta endemia ha reaparecido y se opone a ceder ante las políticas que se han establecido por las grandes organizaciones de salud. La tuberculosis meníngea es la forma menos frecuente pero la más letal y que produce las secuelas importantes, lamentablemente esta es una forma que tiene mayor incidencia en los niños que en los adultos.

El estado de Chihuahua tiene una gran cantidad de población que sufre de pobreza extrema, falta de acceso al servicio de salud y con ello a la vacunación. Gran



cantidad de la población indígena y migrante de la región no tiene esquemas de vacunación completa.

La OMS, prioriza la elaboración de estudios epidemiológicos en poblaciones de alta carga para entender mejor la enfermedad en niños y proyectar tratamiento. Este análisis de los casos pediátricos de tuberculosis meníngea es también relevante, ya que también es una referencia de la trasmisión comunitaria actual en el estado (OMS, 2019)

Hipótesis

La hipótesis que creamos a partir de la información recabada, en base a los antecedentes consultados es que, durante nuestra investigación y sobre la situación en la cual se encuentra el sistema de salud actualmente, podemos suponer que la falta de vacunación BCG se relaciona como factor de riesgo para tuberculosis meníngea. También que los casos sean más graves con menos sobrevida en comparación a los pacientes que tienen la vacuna. Suponemos que hay una relación entre el riesgo de presentar tuberculosis miliar y no tener la vacuna. Se espera que la distribución de pacientes con tuberculosis sea predominantemente en los menores de 5 años.

Objetivos

Objetivo Principal

- Determinar el riesgo de presentar tuberculosis meníngea y la ausencia de vacunación con BCG.



Objetivo Secundario

- Determinar los factores de riesgo más representativos en la población afectada por tuberculosis meníngea en el Estado de Chihuahua.
- Localizar los puntos geográficos con mayor incidencia de tuberculosis meníngea.
- Estimar el tiempo de sobrevida de un paciente pediátrico con tuberculosis meníngea.
- Encontrar las comorbilidades que más afectan a la población con tuberculosis en el Estado de Chihuahua.

Material Y Métodos

Tipo De Estudio

Casos y controles, ya que se tomó una población de pacientes con diagnóstico de tuberculosis de cualquier tipo y otro de pacientes con tuberculosis meníngea, con ello se realizó diferentes análisis estadísticos.

Diseño De Estudio

Enfoque cuantitativo, se analizaron los registros epidemiológicos sobre los casos de tuberculosis, localización anatómica afectada, el antecedente de vacunación con BCG, factores de riesgo y las características demográficas de los pacientes pediátricos con diagnóstico de tuberculosis meníngea en el estado de Chihuahua en los años 2016-2022.

Población En Estudio

Pacientes pediátricos con diagnóstico de tuberculosis en el estado de Chihuahua.



Lugar De Realización

Hospital Infantil de Especialidades del Estado Chihuahua, Cd. Chihuahua, Chihuahua.

Grupo de Estudio

Criterios De Inclusión.

1. Pacientes diagnosticados con tuberculosis diagnosticados entre el año 2016-2022 en el estado de Chihuahua.
2. Pacientes con diagnóstico de tuberculosis meníngea mediante criterio clínico, cultivo XPERT/MTB, baciloscopia o estudio patológico en esputo, líquido cefalorraquídeo o muestra patológica.
3. Pacientes menores de 16 años.

Criterios De Exclusión

1. Pacientes diagnosticados en otro estado.
2. Pacientes sin criterios de tuberculosis.
3. Pacientes mayores de 16 años.

Criterios De Eliminación

1. Pacientes que no se demuestre estado de vacunación con BCG.

Tamaño De Muestra

El tamaño mínimo de muestra es de 10 casos y 10 controles, pero para mejorar la precisión de los resultados se incluirán 23 casos de meningitis y 174 casos de tuberculosis en otras presentaciones.



- Nivel de confianza 95%.
- Poder de la prueba 80%
- Relación de casos y no casos: 1:1
- Porcentajes de controles no expuestos: 10%
- Porcentajes de casos con exposición: 90%
- Frecuencia esperada de no vacunación en los no casos de tuberculosis meníngea: 10%
- Frecuencia esperada de exposición de los casos: 90%

Selección de muestra

La muestra se obtiene de los registros epidemiológicos del estado de chihuahua desde el año 2016-2022.

Variables

Variable Independiente

- Antecedente de aplicación de vacuna BCG.

Variable Dependiente

- Paciente con tuberculosis meníngea.
- Tuberculosis miliar.
- Tuberculosis pulmonar.
- Mortalidad.
- Secuela.



Variable Interviniente

- Edad.
- Sexo.
- Comorbilidades.
- Zona Geográfica.
- Etnia.

Operacionalización De Variables

Variable Independiente

Variable	Definición	Tipo Variable	De	Escala Medición	De	Indicador
Antecedente de aplicación de BCG	Contar con el registro de vacuna BCG.	Cuantitativo.		Nominal		1.- No 2.-Si

Variable Dependiente

Variable	Definición	Tipo Variable	De	Escala Medición	De	Indicador
Paciente con tuberculosis.	Paciente con cultivo, EXPERT/MBT, baciloscopia, PPD o histología positiva para bacilo.	Cuantitativo.		Categorico.		1.- Tuberculosis meníngea. 2.-Tuberculosis miliar. 3.-Tuberculosis pulmonar.



Mortalidad	Cantidad de muertes del 2016-2021 en relación con la población del estado de Chihuahua.	Cuantitativo	Absoluta	1.-Defuncion. 2.-Vivo.
-------------------	---	--------------	----------	---------------------------

Secuela	Presencia complicación producida por la tuberculosis meníngea.	de Dicótoma	Dicotómico Nominal	1.-Sin secuela 2.-Secuela
----------------	--	----------------	--------------------	------------------------------

Variable Interviniente

Variable	Definición	Tipo Variable	De Escala Medición	De Indicador
Edad	Número de años cumplidos	Cuantitativo	Continúo	Fecha de nacimiento, ficha de identificación.
Sexo	Genero	Cuantitativo	Dicotómico nominal	1.-Masculino 2.- Femenino
Comorbilidades	Enfermedades asociadas.	Cuantitativo.	Categorico.	1.-Diabetes 2.-Desnutrición 3.-VIH 4.-Neoplasias 5.-Inmunosuprimido 6.-infeccion pulmonar viral 7.-Asma 8.-Sin comorbilidad



Zona geográfica	Zona rural o zona urbana, según corresponda la población de origen del paciente.	Cuantitativo.	Dicotómico Nominal	1.- Urbana 2.-Rural
Prueba diagnostica	Examen diagnostico con lo que fue hecho el diagnostico de tuberculosis meníngea.	Cuantitativo.	Categorico.	1.-XPERT 2.-Cultivo 3.-Histologia 4.-PPD 5.- Baciloscopia 6.-Clinico
Indígena	Paciente perteneciente a la alguna etnia indígena.	Cuantitativo	Dicotómico nominal.	1.-Indigena 2.-No indígena

Recursos

Recursos Humanos

- Medico asesor clínico: Dra. Maribel Baquera Arteaga.
- Medico asesor metodológico: Dr. Martin Cisneros Castelo.
- Dr. Rubén Alejandro Sáenz Villalobos.
- Departamento de patología.
- Laboratorio.

Recursos Físicos

- Computadora.
- Pluma.
- Hojas.
- Expedientes.
- Estación de trabajo.



- Internet.

Recursos Financieros

- Papelería, Impresiones.
- Prueba cutánea de tuberculina*.
- Baciloscopia*.
- PCR para Mycobacterium Tuberculosis. *
- Cultivo para Mycobacterium Tuberculosis. *
- Muestras patológicas para biopsia, muestras de esputo, líquido cefalorraquídeo, u otras muestras patológicas. *

*Estos gastos son los habituales para el diagnóstico de los pacientes con sospecha de tuberculosis.



Consideraciones Éticas

La presente investigación se apegará a lo señalado en la declaración de Helsinki (1964), sobre los principios de respeto, y beneficio hacia la población estudiada. También a lo señalado en el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud (2014). De igual forma se someterá a valoración por el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas de la Universidad Autónoma de Chihuahua, así como al Comité de Ética en Investigación del Hospital Infantil de Especialidades del Estado de Chihuahua.

Para la recolección de los datos, se cuenta con una base de datos que incluye datos personales que pueden ser sensibles como por ejemplo nombre e identificación, sin embargo, al no requerirse de estos datos para el análisis posterior, una vez recogidos los datos de interés se creará una nueva base de datos la cual será irreversiblemente disociada y no supondrá riesgo identificación personal en ningún caso. Todos los registros obtenidos durante esta investigación se mantendrán de forma confidencial en todo momento. Los investigadores tomarán medidas para proteger la información personal y no se incluirán nombres ni datos de identificación en ningún formulario, reporte, ni publicación.



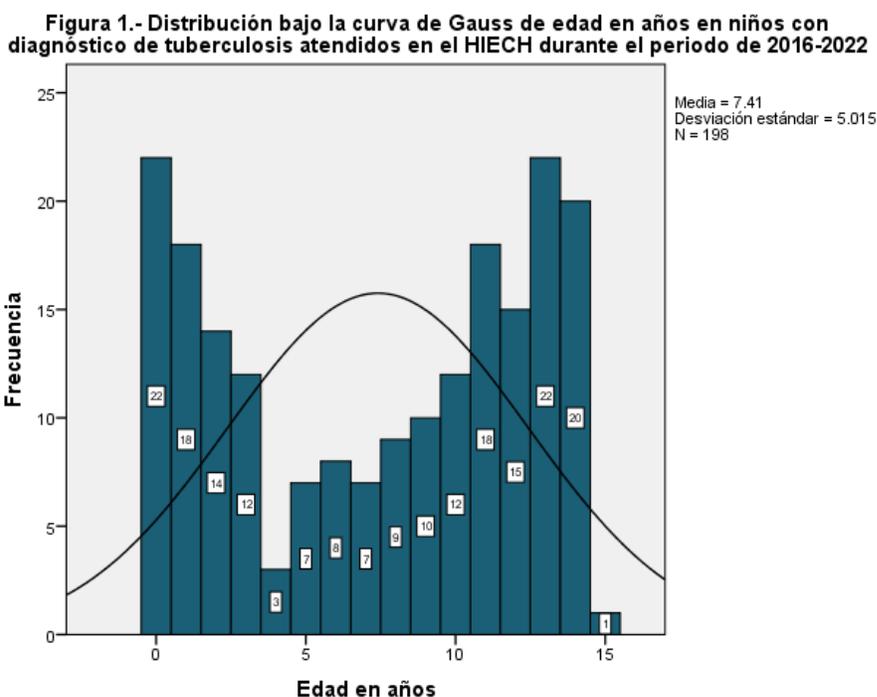
Cronograma De Actividades

ACTIVIDAD	NOV 2020	DIC 2020	MARZO 2021	JULIO 2021	AGOSTO 2021	SEPT 2021	OCT 2021	NOV 2021	DIC 2021	FEB 2022
INICIO DE ANTEPROYECTO	X									
1ª REVISIÓN		X								
CORRECCIÓN FINAL									X	
ENTREGA AL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN LOCAL	X							X		
INICIO REAL DEL ESTUDIO			X							
RECOLECCIÓN DE DATOS				X	X	X	X	X		
CAPTURA DE DATOS				X	X	X	X	X		
ANÁLISIS DE DATOS								X	X	
RESULTADOS PRELIMINARES									X	
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES									X	
INFORME FINAL										X
PRESENTACIÓN EN EVENTOS ACADÉMICOS										X

Resultados

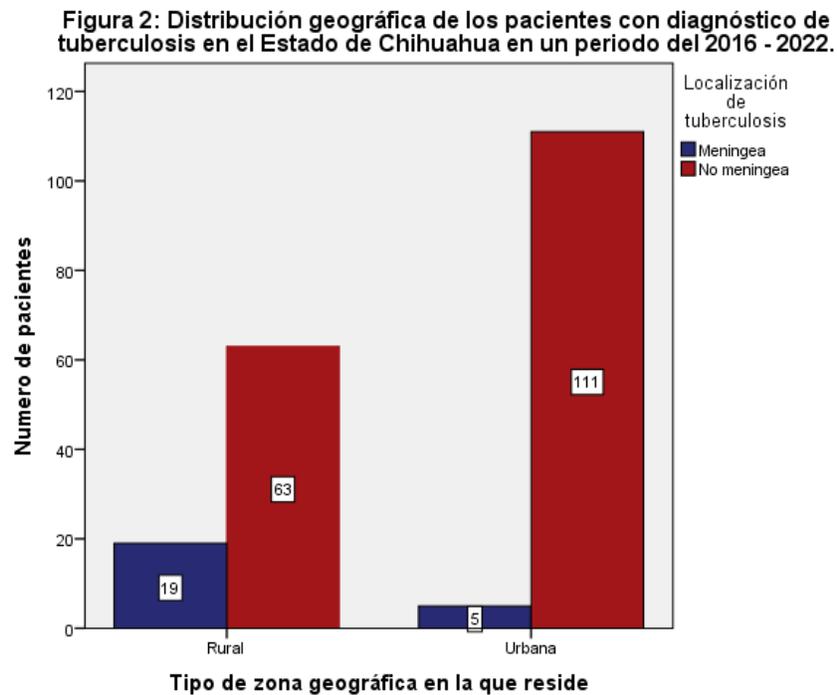
Se inicio con un análisis estadístico del concentrado de variables a las cuales se les dio un valor numérico.

Dentro del primer análisis (figura 1) se procesaron tablas cruzadas de las variables edad y frecuencia de 198 casos con cualquier tipo de tuberculosis de una edad de 0 a 15 años, lo cual arrojó una distribución bajo la curva de Gauss en la cual predominantemente hay una presentación en los extremos de las edades de la población estudiada, siendo un total de 69 pacientes en el grupo de 0-5 años. Posterior a esto hay un descenso en el grupo de los 5 a los 10 años, También hay un aumento en los pacientes estudiados de los 10 a los 15 años. Estos resultados arrojan una media de 7.41 años, con una desviación estándar de 5.015.





Posteriormente se realizó la división en dos grupos, los pacientes que residen en área urbana o rural, con lo cual obtuvimos un total de 82 pacientes originarios de una población rural y 116 pacientes del área urbana. Se realizó la categorización en 2 subgrupos en cada división, los pacientes que presentaban tuberculosis meníngea y los que presentaban alguna otra tuberculosis. Se obtuvo como resultado que 19 pacientes de los 82 originarios de áreas rurales presentaron tuberculosis meníngea, un 23.17%, mientras que 5 pacientes de los 116 fueron del área urbana, un 4.31%. Destacando un porcentaje mucho mayor de presentación del área rural.



También se obtuvo una relación por medio de tablas cruzadas de dos variables (Figura 3), pacientes que tuvieron presentación meníngea o tuberculosis en otra parte y su origen étnico, en el cual se presentó que los pacientes con tuberculosis meníngea un



total de 24, de los cuales 18 tuvieron un origen étnico indígena, 75% y 6 fueron mestizos, 25%.

Figura 3: Relación entre pacientes con meningitis tuberculosa y su procedencia étnica.

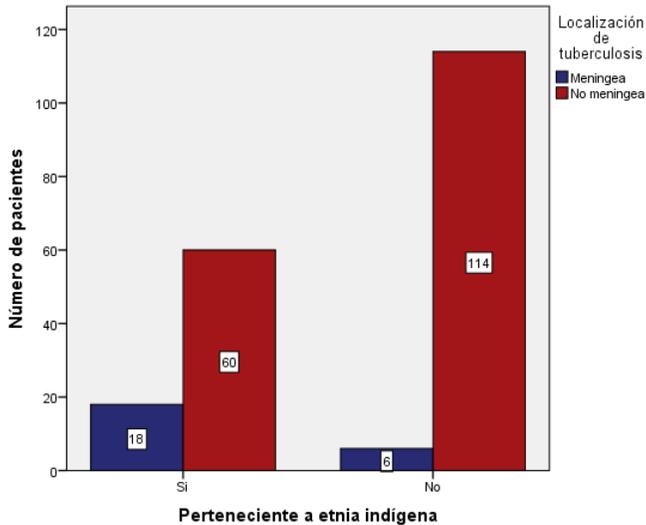
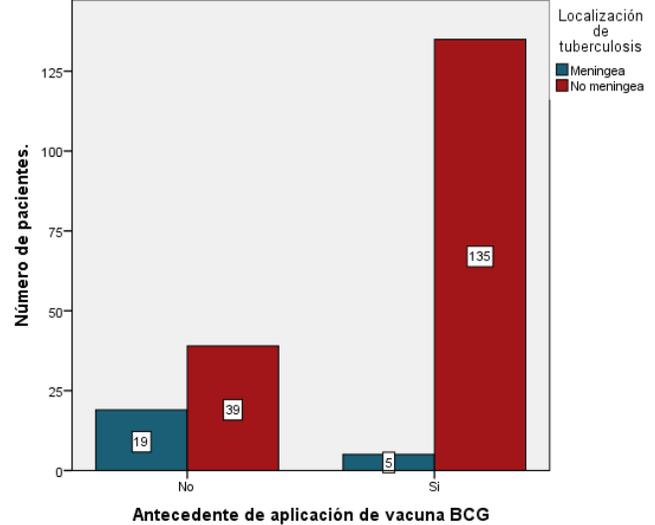
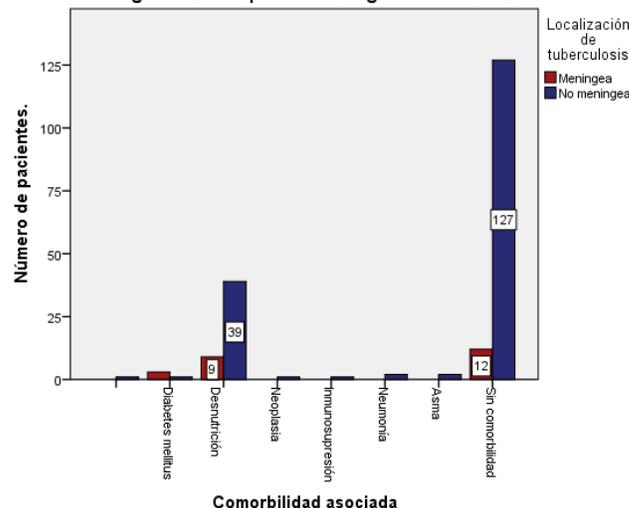


Figura 4.- Relación entre tuberculosis meningea y el antecedente de aplicación de BCG en los pacientes atendidos en el Estado de Chihuahua en el periodo de 2016-2022.



También se asociaron las variables de la presentación meníngea con los pacientes que contaban con BCG, de los cuales 5 pacientes tenían el antecedente vacunal, un 20% del total, mientras que 19 no contaban con la vacuna 80% del total de presentación meníngea. Asimismo, del grupo con tuberculosis de presentación en cualquier otro órgano, se encontró que un 22% no estaba vacunado mientras que el 78% si lo estaba.

Figura 5: Relación entre comorbilidades y presentación de tuberculosis meningea entre los pacientes diagnosticados entre el 2016-2022





Dentro de la población los pacientes presentan varias comorbilidades, de las cuales se puede observar (figura: 5) que la comorbilidad más asociada es la desnutrición con 9 pacientes con tuberculosis meníngea, 37 % del total. Otras de las comorbilidades son la diabetes mellitus tipo 1, con un paciente, algún tipo de inmunodeficiencia que son 2 pacientes y alguna otra patología respiratoria (asma o neumonía) 3.

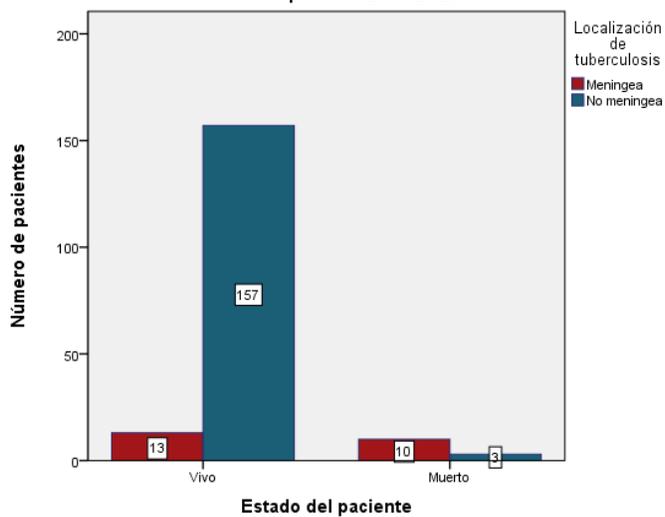
Tabla 1: Análisis de regresión Logística para estimar el riesgo de presentar tuberculosis meníngea, estratificado por género, etnia indígena, enfermedad adyacente y pertenecer a comunidad rural.

Factores	B	E.T.	Wald	gL	Sig.	Exp(B)	I.C.95% para EXP (B)	
							Inferior	Superior
Sexo femenino	0.88	0.551	2.553	1	0.11	2.410	0.819	7.09
Etnia indígena	1.131	0.614	3.395	1	0.065	3.100	0.93	10.33
No tener historial de BCG	2.728	0.657	17.262	1	0.000	15.304	4.226	55.429
Presentación de comorbilidad	-1.15	0.655	3.078	1	0.079	0.317	0.088	1.144
Comunidad rural	1.578	0.646	5.976	1	0.079	4.845	1.367	17.169

a. Variables introducida: Sexo femenino, etnia, no BCG, comorbilidad, rural

Por el mismo sentido, se realizó un análisis de regresión Logística en la cual se tomo como factores de riesgo el ser mujer, pertenecer a etnia indígena, no tener historial de BCG, presentación de alguna morbilidad y ser originario de alguna comunidad indígena, con esto se estimo se analizo el riesgo de cada factor y en su conjunto para presentar tuberculosis meníngea. Ser del sexo femenino presenta un riesgo relativo de 2.4 con una significancia estadística del 0.11. Ser indígena presenta un riesgo relativo del 3.1 con una significancia importante del 0.065. Sin embargo, la asociación de riesgo más relevante es el hecho de no contar con vacuna de BCG con un riesgo relativo del 15.30. Además, radicar en una comunidad rural nos ofrece un riesgo relativo 4.85 veces

Figura 6: Estado del paciente en relación a la localización de la tuberculosis en pacientes con diagnóstico de tuberculosis en el estado de Chihuahua en el periodo 2016-2022



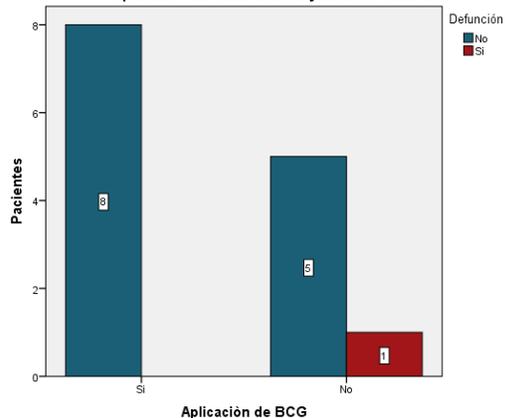
más de presentar una tuberculosis meníngea. Mientras que el tener alguna otra comorbilidad ofrece un factor de protección del 0.31 con una significancia estadística del 0.079.

Se encontró una relación entre estado del paciente actualmente

y la localización de la tuberculosis, la cual se manifiesta en la figura 6, el paciente con tuberculosis meníngea tuvo un desenlace mortal en el 41% de los pacientes en nuestra población, mientras que los pacientes con otro tipo de presentaciones fueron de 1.8%.

La población del estudio al tener pacientes que presentan tuberculosis miliar con involucro meníngeo, se analizó esta variante de la tuberculosis, su relación entre el antecedente de vacunación y la condición actual del paciente. Observando que un total de 14 pacientes tienen tuberculosis miliar, de los cuales 9 con involucro meníngeo, 8 fueron vacunados con BCG donde no hubo pacientes muertos, mientras que en los pacientes sin BCG se encontró una muerte, representando el 20% de los pacientes con tuberculosis miliar sin vacunación.

Figura 7: Relación entre pacientes con presentación miliar, antecedente de aplicación de vacuna BCG y su desenlace clínico.





Por último se realizó un procesamiento de los datos por comparación de medias, se obtuvo una tabla ANOVA, en la cual se demuestra una sobrevida de los pacientes finados por tuberculosis meníngea de 14 meses.

Discusión

La tuberculosis es una de las enfermedades con mayor impacto en la humanidad, es una patología que tiene una distribución global, con altos costos en la atención sanitaria y mortales complicaciones.

En el desarrollo de esta investigación se puede constatar que en el Estado de Chihuahua la presentación de los pacientes analizados fue mayormente en los menores de 10 años, la media se presentó como de 7 años, lo cual concuerda con lo reconocido por la OMS, quien reporta mayor presentación en los menores de 14 años. Este predominio se puede asociar a que el contagio es intrafamiliar y esta población es vulnerable. La presentación meníngea fue mucho mayor en los pacientes menores de 5 años, esto también concuerda con los reportes internacionales.

La afección neurológica se relaciona mayormente con pacientes originarios de comunidades rurales, debido probablemente a la falta de acceso a los servicios de salud, consecuentemente un tardío diagnóstico. Es interesante la relación que tiene con la literatura internacional, en la cual también la tuberculosis se presenta en áreas de tercer mundo que tienen estas características.

En el estado de Chihuahua confluyen tres grandes culturas: los mestizos, los menonitas y los indígenas rarámuris., estos últimos, viven en zonas alejadas de la Sierra Tarahumara, con climas extremos y en donde, en el mejor de los casos, la atención



medica predominantemente es por medio de brigadas, es por ello por lo que la hipótesis se comprueba al estar mayormente asociada la meningitis tuberculosa y el origen étnico indígena.

Respecto al antecedente de vacunación se encuentra que el 20% de los pacientes con tuberculosis meníngea y un 22% de los miliares no contaban con esquema de vacunación, demuestra estadísticamente un riesgo 15 veces mayor de presentar meningitis por tuberculosis, lo cual se traslapa a la importancia de la vacunación para la prevención de cuadros graves de tuberculosis y también ha tener una alta sospecha de diseminación meníngea en pacientes con este antecedente.

Dentro de los factores de riesgo más relevantes esta el de ser mujer, esto es novedoso y puede relacionarse a que aun se tiene en las comunidades indígenas, rurales y más desprotegidas del Estado menor asistencia a los servicios médicos por parte de las mujeres y probablemente un tiempo mayor intradomiciliario en el cual puede ser mas efectivo el contagio.

La comorbilidad que se encuentra con mayor asociación es la desnutrición, siendo extremadamente numerosos los pacientes con esta patología (127 personas) y es de destacar que los factores de pobreza y vulnerabilidad se relacionan en la literatura para estas dos patologías.

Los hallazgos anteriormente descritos son coherentes con la literatura internacional, tienen aportes interesantes y con repercusión clínica para los médicos que atienden esta población y patología.



Recomendaciones

La vacunación universal es la mejor forma de prevenir la infección por la micobacteria tuberculosa, por lo cual la principal recomendación es asegurar la disponibilidad de la vacuna a toda la población. En caso de que esto no se pueda suministrar en su totalidad, tener una reubicación estratégica de la vacuna, dirigida a las poblaciones indígenas, rurales, con pobres ingresos y con menor acceso a los servicios de salud, sobre todo a los pacientes que tengan factores de riesgo, como la desnutrición.

En este mismo sentido, el médico debe tener una alta sospecha clínica/diagnóstica, al momento de abordar pacientes con cuadros incipientes pulmonares y de sistema nervioso central, enfocarse a pacientes que cumplan con las características de ser mujeres menores de 15 años, sin BCG, originarias de poblaciones rurales, etnia indígena y con desnutrición, ya que son los factores de riesgo más asociados con la presentación grave de la patología tuberculosa. Disponer de métodos de alto rendimiento para el diagnóstico de la tuberculosis permite indicar tratamientos en las etapas tempranas de la enfermedad.

Refinar los métodos de seguimiento para el paciente contagiado de tuberculosis, asegurando su historia clínica completa, contactos, evolución en su tratamiento y asegurar el apego al tratamiento, ya que, durante la obtención de datos para este estudio, se encontraron grandes lagunas en la información.

Gubernamentalmente el esfuerzo debe ser intenso, el reducir las brechas entre la población de los poblados periféricos y la ciudad, con mayor disponibilidad de atención médica, ya que hay zonas sumamente lejanas y con población desprotegida. Promover



programas masivos de detección y vacunación para tuberculosis, identificar las poblaciones más afectadas e intervenir. En definitiva, priorizar la prevención de la propagación de esta enfermedad, asegurando una vacunación universal.

En cuanto a los pacientes, educar sobre los factores de riesgo para presentar tuberculosis, identificar los síntomas tempranos de la enfermedad y obtener atención medica a la brevedad. Hay que destacar, en las comunidades, la importancia del esquema de vacunación en los pacientes pediátricos y como disminuye la gravedad de las enfermedades contagiosas. Dar a conocer el proceso de trasmisión para evitarlo y buscar orientación sobre sospechas de la enfermedad en paciente adulto, con presentación crónica pulmonar.

El camino es extenso y es un reto en todos los niveles, en cuanto a la investigación es necesario caminar nuevos senderos en cuanto a factores de protección y riesgo, innovar en métodos diagnósticos y tratamientos. Entender que la investigación de la tuberculosis es un tema internacional y que abandonarlo por predominar en países de tercer mundo es una estrategia equivocada y contraproducente. También los países con alta carga, enfrentar el problema del pobre desarrollo de las áreas de investigación, siendopreciado cada trabajo que aborde el tema y apoyando la multiplicación de ellos.



Conclusiones

Haciendo un dedicado análisis sobre el panorama actual de la tuberculosis y sobre todo de su afección meníngea, podemos observar que la población menor de 5 años es la más afectada por la enfermedad, sobre todo las pacientes del sexo femenino, que habitan en regiones rurales, pertenecen a la población indígena y que, significativamente, no cuentan con vacunación de BCG. También que los pacientes menores de un año, con diagnóstico meníngeo y sin vacuna son los que se relacionan con una menor sobrevivencia.

Es necesaria la prevención, con el arma más efectiva que se tiene, la vacunación. Además, distribuirla de una manera estratégica hacia la población rural y que sea suficiente.

Es indispensable que el personal de salud tenga una alta sospecha clínica, que resulte en un diagnóstico temprano de tuberculosis meníngea, así como tener al alcance de los servicios de salud los estudios que cuentan con alta especificidad y sensibilidad.

La tuberculosis meníngea continúa siendo una enfermedad terrorífica por sus secuelas y su alta mortalidad, en la cual, parafraseando a la OMS en 2019, es necesario analizarla a fondo para conocer al enemigo desde todos los ángulos.



BIBLIOGRAFIA.

1. Aaby, P., & Benn, C. S. (2017). *Beneficial nonspecific effects of oral polio vaccine (OPV): Implications for the cessation of OPV?* *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 65 (3), 420–421.
DOI: 10.1093/cid/cix340.
2. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America (2003): *Treatment of tuberculosis*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 167 (4): 603-611.
3. Aronson, NE, Santosham, M., Comstock, GW, Howard, RS, Moulton, LH, Rhoades, ER, Harrison, LH (2004). *Eficacia a largo plazo de la vacuna BCG en indios americanos y nativos de Alaska: un estudio de seguimiento de 60 años*. *JAMA*, 291 (17), 2086-2091.
4. Colditz, G., Brewer, T., Berkey, C., Wilson, M., Burdick, E., Fineberg, H., & Mosteller, F. (1994). *Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature*. *JAMA*, 271 (9), 698–702.
5. DOI: 10.1001/ jama.1994.03510330076038.
6. Cornejo, J., & Perez, J. (2010). *Meningitis tuberculosa en niños: una revisión de aspectos clínicos, de laboratorio, epidemiológicos y terapéuticos y de la utilidad de la vacunación con BCG*. *Iatreja*, 23 (3), 250-258.
7. Trnka, L., Daňková, D. y Švandová, E. (1993). *Experiencia de seis años con la interrupción de la vacunación con BCG: 1. Riesgo de infección y enfermedad tuberculosa*. *Tuberculosis y enfermedad pulmonar*, 74 (3), 167-172.
8. Fox GJ, Dobler CC, Marks GB. *Active case finding in contacts of people with tuberculosis*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2011), Issue 9. Art. No: CD008477. DOI: 10.1002/14651858.CD008477.pub2



9. Gobierno Federal de México. (2012). *Meningitis Tuberculosa en pacientes de 0 a 5 años, en el primero, segundo y tercer nivel de atención*
10. Héctor Javier Sánchez Pérez, Daniel Bernal, Omar Torres, Alberto Colorado. (2021) *Tuberculosis en México en tiempos de COVID-19: algunas reflexiones*. Vol. 3. Enfermedades Emergentes; http://www.enfermedadesemergentes.com/articulos/a790/1_original_sanchez_web.pdf
11. Kay AW, Ness T, Verkuijl SE, Viney K, Brands A, Masini T, González Fernández L, Eisenhut M, Detjen AK, Mandalakas AM, Steingart KR, Takwoingi Y (2022). *Xpert MTB/RIF Ultra assay for tuberculosis disease and rifampicin resistance in children*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2022, Issue 9. Art. No: CD013359. DOI: 10.1002/14651858.CD013359.pub3.
12. Kohli M, Schiller I, Dendukuri N, Dheda K, Denkinger CM, Schumacher SG (2018). *Xpert® MTB/RIF assay for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance*. Cochrane Database Syst Rev. 8:CD012768: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012768.pub2>
13. Kumar R, Singh S y Kohli, N "*Una regla de diagnóstico para la meningitis tuberculosa*", Archives of Disease in Childhood, vol. 81. 3-7.
14. Neyro, S. E., Squassi, I. R., Medín, M., Caratozzolo, A., Martínez Burkett, A., Cerqueiro, M. C. (2018). *Tuberculosis ganglionar periférica en pediatría: 16 años de experiencia en un centro pediátrico de tercer nivel de Buenos Aires, Argentina*. Archivos argentinos de pediatría, 116 (6), 430-436.
15. Mangtani, P., Nguipdop-Djomo, P., Keogh, RH, Sterne, JA, Abubakar, I., Smith, PG, Rodrigues, LC (2018). *La duración de la protección de la vacunación BCG en edad escolar en Inglaterra: un estudio de casos y controles basado en la población*. Revista internacional de epidemiología, 47 (1), 193-201.



16. Martin, C., Aguilo, N., & Gonzalo-Asensio, J. (2018). *Vacunación frente a tuberculosis. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 36 (10), 648–656. DOI: 10.1016/j.eimc.2018.02.006
17. Martinez, L., Cords, O., Liu, Q., Acuna-Villaorduna, C., Bonnet, M., Fox, G. J., Andrews, J. R. (2022). *Infant BCG vaccination and risk of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis throughout the life course: a systematic review and individual participant data meta-analysis*. *The Lancet. Global Health*, 10 (9), e1307–e1316. DOI: 10.1016/S2214-109X(22)00283-24
18. Marx GE, Chan ED (2011). *Tuberculous meningitis: diagnosis and treatment overview. Tuberc Res Treat*. <https://downloads.hindawi.com/journals/trt/2011/798764.pdf> 221–224, 1999
19. Organización Mundial de la Salud (2020). *Perfil de tuberculosis: México*. <https://www.who.int/tb/data/>
20. Quezada-Andrade, Steven; Sánchez-Giler, Sunny. (2015). *Vacuna contra la tuberculosis BCG: Eficacia y efectos adversos BCG vaccine against tuberculosis: Efficacy and adverse effects Resumen*. Recuperado el 12 de diciembre de 2022, de Redalyc.org website: <https://www.redalyc.org/pdf/5826/582663856014.pdf>
21. Quintero, P., Calderón, C., López, V., Correa, N., & Quintero, L. (2015). *Características clínicas y diagnósticas de tuberculosis meníngea en adultos, Bogotá (Colombia)*. *Acta Neurológica Colombiana*, 31 (2), 150-157.
22. Rahman, M., Sekimoto, M., Takamatsu, I., Hira, K., Shimbo, T., Toyoshima, K. y Fukui, T. (2001). *Evaluación económica de la vacunación universal con BCG de lactantes japoneses*. *Revista internacional de epidemiología*, 30 (2), 380-385.
23. Rivera Dommarco J, Barrientos Gutiérrez T, Oropeza Abúndez C. (2021) *Síntesis sobre políticas de salud. Propuestas basadas en evidencia. Tuberculosis*. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública. Leucemia infantil.



https://insp.mx/resources/images/stories/2022/docs/220118_Sintesis_sobre_politi_cas_desalud.pdf

24. Stensballe, LG, Ravn, H., Birk, NM, Kjærgaard, J., Nissen, TN, Pihl, GT, Benn, CS (2019). *Vacunación BCG al nacer y tasa de hospitalización por infección hasta los 15 meses de edad en niños daneses: un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado*. Revista de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, 8 (3), 213-220.
25. Sunbul, M., Atila, A., Esen, S., Eroglu, C., & Leblebicioglu, H. (2005). *Thwaites diagnostic scoring and the prediction of tuberculous meningitis*. Medical Principles and Practice, 14 (3), 151-154.
26. Ten Dam, HG y Hitze, KL (1980). *¿La vacuna BCG protege al recién nacido y al lactante?*. Boletín de la Organización Mundial de la Salud , 58 (1), 37.
27. Vázquez Rosales JG, Acosta Gallegos C, Miranda Novales MG, Fuentes Pacheco YDC, Labra Zamora MG, Pacheco Rosas DO (2017). *A case-series analysis of tuberculosis in pediatric patients treated in a tertiary level hospital*. Bol Méd Hosp Infant Méx (Engl Ed); 74 (1): 27–33.
28. Wells, GA, Shea, B., O'Connell, D., Peterson, J., Welch, V., Losos, M. y Tugwell, P. (2000). *La escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para evaluar la calidad de los estudios no aleatorios en metanálisis*.
29. World Health Organization (2019). *Global Tuberculosis Report 2019*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
30. WHO, M. (2016). *Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire*. Weekly Epidemiol Rec, 91 (4), 33-52.



Anexos

Cuestionario

1. ¿El paciente se encuentra con infección por tuberculosis?
a) Si b) No
2. En caso de que si ¿La tuberculosis es pulmonar, meníngea o diseminada?
a) Si b) No
3. ¿El paciente se encuentra vacunado por BCG?
a) Si b) No
4. ¿El paciente se encuentra vivo o muerta?
a) Vivo b) Muerto
5. ¿El paciente cursa con alguna complicación secundaria a la tuberculosis?
a) Si b) No
6. ¿Qué edad tiene el paciente?
7. ¿Qué sexo biológico tiene?
a) Mujer b) Hombre
8. ¿Tiene alguna comorbilidad?
a) Diabetes b) Desnutrición
b) VIH b) Neoplasias
c) Inmunosupresión
d) Infección pulmonar
e) Sin comorbilidades
9. ¿Es originario de zona rural o urbana?
a) Si b) No
10. ¿Es perteneciente a alguna etnia indígena?
a) Si b) No



11. ¿Qué prueba diagnóstica se utilizó para diagnosticarlo?

- a) Xpert PCR b) Cultivo
- b) Histológica
- c) PPD
- d) Baciloscopia
- e) Clínico



Carta de Aprobación del Comité de Investigación y Ética.

Hospital Infantil de Especialidades de Chihuahua
Jefatura de Enseñanza
Oficio: HIECH-ES-114-2023
Chihuahua, Chih., a 13 de Febrero del 2023

Asunto: Dictamen de Protocolo

Dr. Rubén Alejandro Sáenz Villalobos

Por medio de la presente se hace constar que el Protocolo: **Asociación entre el antecedente de vacuna BCG y presentación de tuberculosis meningea en pacientes del estado de Chihuahua.**

Con Número de Registro interno CIRP032, ha sido **APROBADO** Por el comité de Investigación y Ética.

Le recordamos que para completar su trámite debe de presentar los resultados y conclusiones de dicha protocolo para obtener la carta de liberación del Protocolo de Investigación.

Sin más por el momento quedo de usted.

Atentamente

Dr. Héctor José Villanueva Cliff
Coordinador del Comité de Investigación y Ética