

Factores de predicción de inmunodeficiencias en niños con tuberculosis: experiencia de un hospital de tercer nivel en México

Risk factors for prediction of immunodeficiencies in children with tuberculosis. Experience of a third level hospital in Mexico

Giancarlo Hernán Cristerna Tarrasa,* Astrid Anaid Hernández Soto,‡
José Iván Castillo Bejarano,§ Napoleón González Saldaña¶

* Médico adscrito de Infectología Pediátrica y encargado de la Clínica de Tuberculosis y Micobacteriosis, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

‡ Médico adscrito de Infectología Pediátrica, Hospital Infantil Teletón de Oncología, Querétaro, México.

§ Médico adscrito de Infectología Pediátrica, Hospital Universitario «Dr. José Eleuterio González», Nuevo León, México.

¶ Miembro consultivo de la AMIP, Ciudad de México.

RESUMEN

Introducción: La tuberculosis (Tb) es una enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium tuberculosis* la cual es particularmente grave en niños menores de cinco años y personas con inmunocompromiso. Existen pocos reportes sobre las manifestaciones clínicas, los hallazgos radiográficos, la localización de la infección y los microorganismos encontrados en pacientes inmunocomprometidos con Tb. **Material y métodos:** En el Instituto Nacional de Pediatría, del 2012 al 2019, se analizó la información de los expedientes de los pacientes con diagnóstico de Tb. Se excluyeron aquellos con diagnóstico de efectos adversos por vacuna de Bacillus Calmette-Guérin (BCG) y con información incompleta en el expediente. Se documentaron los datos demográficos, tipo de inmunocompromiso, hallazgos clínicos, antecedente vacunación con BCG y estudios de diagnóstico radiológico y microbiológico. Se compararon las frecuencias de los hallazgos entre el grupo de pacientes sanos con el grupo de pacientes inmunocomprometidos usando χ^2 , se estableció una significancia estadística con $p \leq 0.05$ y se usó razón de momios para calcular riesgos entre grupos. **Resultados:** Se obtuvieron datos de 122 pacientes con diagnóstico de Tb, de los cuales 34.4% tuvieron inmunocompromiso. El 51.0% de los sanos y 61.9% de los inmunocomprometidos fue masculino. La edad media de presentación en meses fue de 94.4 en sanos y de 84.4 en inmunocomprometidos. Los menores de un año presentaron 9.5 veces más probabilidad de tener inmunocompromiso, mientras que los niños de 5 a 9 años tuvieron tres veces menos riesgo de presentarlo. Las alteraciones

ABSTRACT

Introduction: Tuberculosis (Tb) is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* which is particularly severe in children less than 5 years old and with immunocompromise. There is limited evidence regarding the clinical manifestations, radiographic findings, infection localization and species of microorganisms found in immunocompromised children with Tb. **Material and methods:** At the Instituto Nacional de Pediatría from 2012 to 2019 medical records of patients with Tb were analyzed. Patients with Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine adverse effects and incomplete medical information were excluded. Demographic data, type of immunocompromise, clinical findings, BCG vaccination, radiologic and microbiologic findings were documented. Frequencies between healthy and immunocompromised patients was compared using χ^2 and a statistical significance of $p \leq 0.05$ was established. **Results:** Data was obtained of 122 patients with Tb diagnosis of which 34.4% had immunocompromise. Fifty one percent of healthy and 61.9% of immunocompromised patients were male. Mean age (months) at presentation was 94.4 in healthy and 84.4 in immunocompromised patients. Children less than one year of age had 9.5 more probabilities of having immunocompromise, meanwhile, children from 5 to 9 years old had three times less risk of immunocompromise. Immune defects most frequently found were Chronic Granulomatous Disease (GCD) in 26.1%, Severe Combined Immunodeficiency (SCID) 23.8%, and IL-12/IFN-gamma pathways defect in 16.6%. Lymphadenitis was the

Citar como: Cristerna TGH, Hernández SAA, Castillo BJI, González SN. Factores de predicción de inmunodeficiencias en niños con tuberculosis: experiencia de un hospital de tercer nivel en México. Rev Latin Infect Pediatr. 2022; 35 (2): 67-73. <https://dx.doi.org/10.35366/106657>

Recibido: 30-04-2022. Aceptado: 20-05-2022.



inmunológicas más comunes fueron enfermedad granulomatosa crónica (EGC) en 26.1%, inmunodeficiencia combinada grave (SCID) en 23.8% y defecto del eje IL-12/IFN-gamma en 16.6%. La localización más frecuente en ambos grupos fue Tb ganglionar; entre ambos grupos, la Tb diseminada fue más frecuente en inmunocomprometidos y la Tb ósea más frecuente en sanos. Los hallazgos clínicos fueron similares en ambos grupos. Los pacientes inmunocomprometidos presentaron alteración en los estudios de imagen más frecuentemente y la respuesta al PPD fue menos frecuente que los sanos. Se encontró más frecuentemente *M. bovis* en pacientes inmunocomprometidos que en sanos, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. **Conclusiones:** Los pacientes inmunocomprometidos presentaron enfermedad por Tb a edades más tempranas, tuvieron mayor frecuencia de enfermedad diseminada y de hallazgos radiográficos alterados. Es por ello que al diagnosticar paciente con Tb en el primer año de vida y/o con datos clínicos de enfermedad diseminada, debe realizarse abordaje dirigido para diagnóstico de inmunodeficiencias.

Palabras clave: Tuberculosis, inmunocompromiso, pediatría, factor de riesgo.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (Tb) es una enfermedad infectocontagiosa causada por el complejo *Mycobacterium tuberculosis* que ha afectado a la humanidad desde hace aproximadamente 10,000 años.¹ A nivel mundial, en 2020 se documentaron alrededor de 10,000,000 de casos nuevos con una tasa estimada de 127 casos por 100,000 personas/año. En menores de 15 años se reportaron 1.1 millones de casos, que corresponden a 11% del total de casos a nivel mundial.² En la población pediátrica la Tb tiene mayor probabilidad de ser grave, en particular en niños menores de cinco años de edad, dado que el sistema inmunológico no se encuentra lo suficientemente maduro para contener y eliminar al bacilo.³ Además, pacientes que presentan diagnóstico de VIH, errores innatos de la inmunidad, principalmente los relacionados a la fagocitosis y a la respuesta inmuneológica de tipo celular, tienen mayor riesgo de contraer Tb en sus formas graves como meníngea o diseminada.^{4,5} Por otra parte, el diagnóstico de Tb en población pediátrica es más complejo, ya que la carga bacilar es menor y tienen manifestaciones clínicas más variadas en comparación con los adultos.⁶ Por tanto, los pacientes con estas inmunodeficiencias deben ser evaluados sistemáticamente para detectar y tratar de forma oportuna esta infección.⁷

Se han descrito múltiples errores innatos de la inmunidad, infecciones que provocan inmunocompromiso, medicamentos, e inclusive enfermedades que por sí solas aumentan el riesgo de desarrollar

*most frequent localization in both groups; between both groups, disseminated Tb was more frequent in immunocompromised and bone Tb was more frequent in healthy children. Clinical findings were similar in both groups. Immunocompromised patients had more frequently abnormal radiographic findings and less frequently a TST positive test than healthy patients. M. bovis was more frequently found in immunocompromised patients than in healthy patients without statistical significance. **Conclusions:** Immunocompromised patients presented with Tb disease at younger ages, had more frequent disseminated disease and abnormal radiographic findings. Diagnosing children less than one year old with or without disseminated disease should make clinicians promptly assess for immunodeficiencies.*

Keywords: Tuberculosis, pediatrics, immunocompromise, risk factors.

Tb.⁴ Sin embargo, aunque en múltiples estudios estas alteraciones por sí mismas han demostrado una asociación significativa al presentar tanto infección como enfermedad por Tb, a nuestro conocimiento existe escasa literatura que documente cuáles fueron las características clínicas, los hallazgos de laboratorio, la localización y los microorganismos causales que afectaron a estos pacientes.

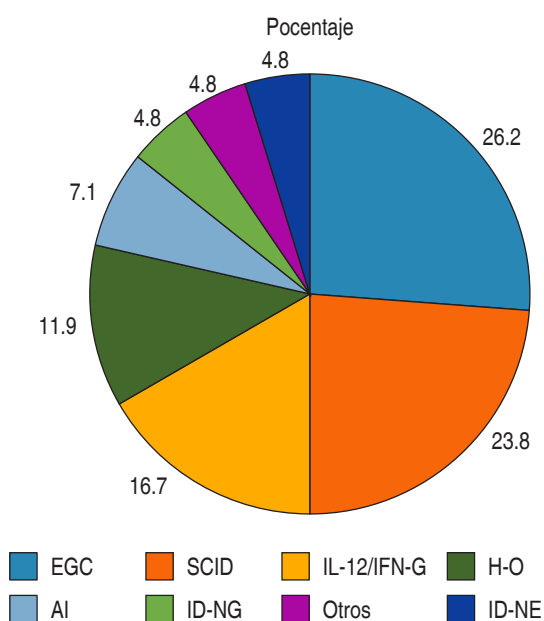
MATERIAL Y MÉTODOS

El Instituto Nacional de Pediatría (INP) es un hospital de tercer nivel de 243 camas que se encuentra en la Ciudad de México, exclusivamente pediátrico, el cual cuenta con una clínica de tuberculosis infantil así como de inmunodeficiencias. Se revisó la información de los expedientes clínicos desde 2012 hasta 2019 en busca de pacientes que tuvieron diagnóstico clínico y/o microbiológico de Tb. Se excluyeron del análisis los casos de adenitis por vacuna Bacillus Calmette-Guérin (BCG) y pacientes con más de 30% de información incompleta en el expediente. Para la realización del estudio se autorizó el protocolo por el Comité Académico del Instituto Nacional de Pediatría.

Se documentaron datos clínicos, demográficos, antecedente vacunación con BCG y estudios de diagnóstico microbiológico. Dentro del abordaje diagnóstico se realizaron pruebas de tuberculina con dos unidades internacionales, se consideró un resultado positivo una induración mayor de 10 mm con una lectura a las 72 horas, cultivo

Tabla 1: Características demográficas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis.

Población	Inmunocomprometidos N = 42 n (%)	Inmunocompetentes N = 80 n (%)	p
Masculino	26 (61.9)	41 (51.3)	0.26
Grupos de edad			
Promedio (meses)	84.4	94.4	0.42
Menor de un año	10 (23.8)	2 (2.5)	0.002
1 a 4 años	13 (30.9)	28 (35.0)	0.65
5 a 9 años	4 (9.5)	23 (28.8)	0.01
Mayor de 10 años	15 (35.0)	27 (33.7)	0.88

**Figura 1:** Enfermedades causantes de inmunocompromiso en pacientes con diagnóstico de tuberculosis.

EGC = enfermedad granulomatosa crónica, SCID = inmunodeficiencia combinada grave, H-O = hematológico, AI = autoinmunidad, ID-NG = inmunodeficiencia no grave, ID-NE = inmunodeficiencia no especificada.

para micobacterias en medio Lowenstein-Jensen, además, reacción en cadena de la polimerasa Xpert MTB/RIF® y estudio histopatológico compatible con infección por tuberculosis. En todos los casos se solicitaron estudios diagnósticos para descartar inmunodeficiencias primarias (niveles de inmunoglobulinas, prueba de dihidrorodamina, conteo de subpoblaciones de linfocitos y pruebas moleculares de mutaciones causales de errores innatos de la inmunidad).

Todos los datos fueron analizados con el sistema SPSS versión 21. Los datos descriptivos y χ^2 se utilizaron para describir las características de la población. Para las variables continuas se emplearon medidas de tendencia central y dispersión y se utilizó análisis de regresión logística univariada para la razón de momios. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

En la clínica de Tb del INP hasta 2019 se encuentran registrados 142 pacientes, de los cuales 20 presentaban diagnóstico de adenitis por vacuna de Bacillus Calmette-Guérin (BCG), por lo cual fueron excluidos del análisis obteniéndose 122 pacientes. De 122 casos, 42 (34.4%) tenían algún grado de inmunosupresión.

De los pacientes sin diagnóstico de inmunocompromiso, 51% son del género masculino, mientras que de los pacientes con inmunocompromiso, 61.9% fueron masculinos con una relación de 1.6:1. La edad media en meses de los casos sin inmunocompromiso fue de 94.4 meses, mientras que en los pacientes con inmunocompromiso fue de 84.4 meses (*Tabla 1*).

Las alteraciones inmunológicas más comunes en niños con tuberculosis fueron: enfermedad granulomatosa crónica (EGC) con 11 casos (26.1%), inmunodeficiencia combinada grave (SCID) con 10 casos (23.8%) y defecto del eje IL-12/IFN-gamma con siete casos (16.6%) (*Figura 1*).

En cuanto al antecedente de aplicación de BCG, a 61 (76.3%) de los pacientes sin inmunocompromiso se les aplicó la vacuna, de los cuales, a 69% se les aplicó en el primer mes de vida, mientras que a 95.2% de los pacientes con inmunocompromiso

se les aplicó la vacuna, de los cuales a 52% en el primer mes de vida.

Con respecto a la localización de la Tb, los pacientes sin inmunocompromiso mostraron como localización más frecuente los ganglios linfáticos en 36.3%, ósea en 23.8%, y pulmonar en 12.5%. En los pacientes con inmunodeficiencia la localización más frecuente fue la ganglionar en 45.2%, pulmonar y diseminada en 19% respectivamente, y meníngea en 7.1% (Figura 2).

Respecto a los datos clínicos, ambos grupos mostraron características clínicas similares, sin establecer un hallazgo que pudiera sugerir que los pacientes con inmunocompromiso presentarían con mayor frecuencia Tb (Tabla 2).

Referente a las pruebas diagnósticas realizadas en los pacientes con diagnósticos de Tb, se reporta que a 35 (45.8%) de los pacientes inmunocompetentes se les realizó prueba de tuberculina (PPD), de los cuales 25 (71.4%) fueron positivos, mientras que de los pacientes inmunocomprometidos, a 14 (33.3%)

se les realizó la prueba, de los cuales cuatro (29%) fueron positivos. Respecto al contacto con pacientes con antecedente o diagnóstico de Tb, de los pacientes inmunocompetentes 17 (21.3%) tuvieron contacto con personas conocidas con diagnóstico de enfermedad por Tb. De estos contactos, 11 (64.7%) eran familiares cercanos en comparación con 11 (26.2%) de los pacientes inmunocomprometidos que tuvieron contacto conocido con alguien que presentó enfermedad por Tb, de los cuales cinco (45.5%) eran familiares cercanos.

En cuanto a estudios de imagen, de los pacientes sin inmunocompromiso se les realizó radiografía de tórax a 59 (73.8%), de las cuales 24 (40.7%) se reportaron alteradas. De los pacientes inmunocomprometidos, se realizó radiografía de tórax a 29 (69%), de los cuales 21 (72.4%) presentaban alguna anomalía. Como abordaje complementario, en los pacientes en quienes no se detectó alteración pulmonar clara o definitiva, adicionalmente se les realizó una tomografía de alta resolución pulmonar, la

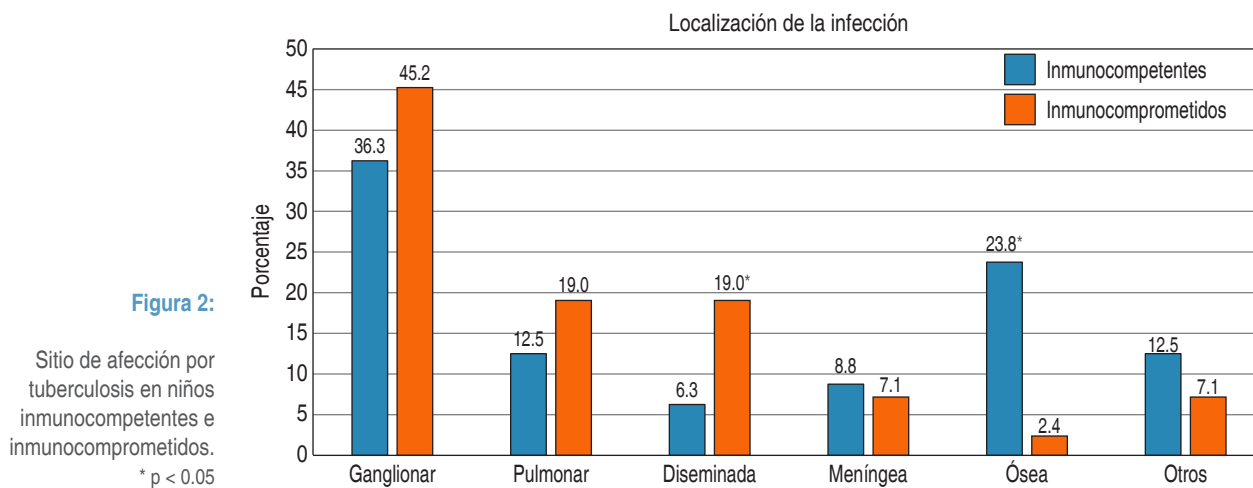


Tabla 2: Características clínicas de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis.

Dato clínico	Inmunocomprometidos (%)	Inmunocompetentes (%)	p
Fiebre mayor de 38 °C	69.0	51.3	0.06
Adenomegalias	42.9	43.8	0.99
Tos	38.1	21.3	0.05
Pérdida de peso	28.6	18.8	0.21
Astenia-adinamia	26.2	18.8	0.34
Dolor abdominal	11.9	10.0	0.74
Malestar general y fatiga	9.5	17.5	0.23

Tabla 3: Frecuencia de pacientes con pruebas diagnósticas o antecedente epidemiológico positivos y factores de riesgo de detección de inmunodeficiencias.

Prueba diagnóstica	Inmunocompetentes (%)	Inmunocomprometidos (%)	p
COMBE afirmado	21.3	26.2	0.54
PPD positivo	71.4	29.0	< 0.0001
Radiografía de tórax alterada	40.7	72.4	0.0009
Tomografía alterada	80.0	95.0	0.02
Biopsia de la lesión	96.4	85.0	0.07

PPD = prueba de tuberculina.

cual, de los pacientes inmunocompetentes, se realizó a 35 (43.8%) casos, de los cuales se documentó anormalidad en 28 (80%) y en el caso de los pacientes inmunocomprometidos, el estudio tomográfico se efectuó en 23 (54.8%), de los cuales en 22 (95.7%) se encontraron alteraciones.

Cabe mencionar que también se incluyeron los pacientes que presentaban imagen tomográfica cerebral o abdominal, dada la naturaleza de la localización de la infección, y los cuales comparten los datos previamente reportados. Como prueba diagnóstica agregada, se realizó biopsia a 55 (68.8%) casos en el grupo de niños inmunocompetentes del lugar de la lesión más característico, de los cuales, 53 pacientes (96.4%) tuvieron hallazgos sugestivos de Tb, mientras que de los pacientes con inmunocompromiso, se realizó biopsia en 20 (47.6%), de los cuales 17 (85%) fueron positivos ([Tabla 3](#)).

En relación a los estudios microbiológicos, se realizó baciloscopia por medio de tinción de Ziehl-Neelsen (ZN), dependiendo de la localización de la infección en ambos grupos de estudio. Del grupo de pacientes inmunocompetentes, se realizó tinción de ZN a 54 (67.5%), de los cuales se reportó positivo en 16 (29.6%). De los pacientes con inmunodeficiencia, se realizó tinción de ZN a 28 (66.7%), de los cuales se encontró baciloscopia positiva en ocho (28.6%) de los casos. De los pacientes sin diagnóstico de inmunosupresión, se realizó cultivo en 38 (47.5%), de los cuales se reportó positivo en 14 (36.8%) casos.

La prueba molecular por medio de GeneXpert MTB/Rif[®] se realizó en 23 (28.8%) de los pacientes inmunocompetentes, de los cuales se detectó positiva en 13 (56.5%) casos. La prueba molecular se realizó en 13 (31%) de los pacientes con inmunocompromiso, de los cuales se detectó positiva en siete (53.8%).

Se realizó cultivo en 19 (45.2%) pacientes con inmunocompromiso, de los cuales se reportaron positivos 12 (63.2%). Se tomaron 38 (47.5%) cultivos en pacientes inmunocompetentes, de los cuales fueron positivos 14 (36.8%). Las micobacterias aisladas con mayor frecuencia fueron *M. tuberculosis* y *M. bovis* con siete casos cada uno (42.8%, respectivamente), mientras que otras micobacterias se aislaron en dos pacientes. En el caso de los pacientes con inmunocompromiso se tomaron 19 (45.2%) cultivos, de los cuales 12 (63.2%) fueron positivos. Las micobacterias que se detectaron con más frecuencia fueron *M. bovis* en siete casos (58.8%), un caso (8.3%) de *M. tuberculosis* y dos casos (16.6%) de otras micobacterias.

El diagnóstico de tuberculosis en niños menores de un año es un factor de riesgo de detección de inmunodeficiencias primarias (OR = 9.5 IC 95% 2.8-41.4) en comparación con los demás rangos de edad. Al contrario, los pacientes con diagnóstico de Tb entre los cinco y nueve años de edad tienen tres veces menos riesgo (OR = 3, IC 95% 0.12 a 0.89) de presentar inmunocompromiso que los pacientes a otras edades.

Con respecto a la localización, los pacientes con inmunocompromiso presentaron con mayor frecuencia infección diseminada ($p = 0.03$) y menor frecuencia de infección ósea ($p = 0.002$). Los pacientes con diagnóstico de Tb diseminada tuvieron tres veces más riesgo (OR = 3, IC 95% 1.06-8.7) de padecer algún tipo de inmunodeficiencia, mientras que los pacientes con diagnóstico de Tb ósea tuvieron hasta 10 veces (OR = 10, IC 95% 0.01-0.72) menos riesgo de tener inmunodeficiencia. No hubo diferencias entre la localización ganglionar, pulmonar y meníngea de la infección en ambos grupos ([Tabla 3](#)).

DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que en los pacientes con enfermedad con Tb existen datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio que pueden orientar al diagnóstico de algún tipo de error innato de la inmunidad. Dado que la Tb es una enfermedad que principalmente se presenta en países en vías de desarrollo, existen escasos reportes en los que se describen estos hallazgos.

Para sospechar algún tipo de inmunocompromiso en pacientes con Tb, la edad de presentación puede ser un factor, ya que nuestros pacientes a quienes se diagnosticó Tb y tenían algún tipo de inmunocompromiso eran de menor edad que los pacientes inmunocompetentes. Asimismo, los pacientes con diagnóstico de Tb en edad escolar, tuvieron mucho menor riesgo de presentar algún tipo de inmunocompromiso asociado. Esto se correlaciona con un estudio realizado en África en el que se documenta que a la mayoría de los pacientes que presentaron inmunodeficiencia combinada grave, se les diagnosticó Tb en los primeros cinco meses de vida.⁸

Las enfermedades que con mayor frecuencia se asocian al diagnóstico de Tb son similares a lo descrito en otras partes del mundo, encontrándose que la EGC y la inmunodeficiencia combinada grave se reportaron hasta en 50% de nuestros pacientes.⁹ Un hallazgo importante del presente estudio fue que a pesar de que nuestro hospital es de tercer nivel, especializado en atención de pacientes pediátricos con múltiples enfermedades y comorbilidades, en los últimos 10 años no se documentó ningún caso de pacientes con Tb e infección por VIH, lo cual es contrastante con lo reportado en otras regiones del mundo.²

Lancella y colaboradores describen que hay mayor probabilidad de desarrollar Tb ganglionar y meníngea en los pacientes con inmunocompromiso, así como mayor probabilidad de que presenten Tb pulmonar los pacientes de menor edad, lo cual se correlaciona parcialmente con nuestros hallazgos, ya que tuvimos mayor frecuencia de Tb pulmonar en pacientes inmunocomprometidos.¹⁰ En otro artículo más reciente se describieron los errores innatos de la inmunidad asociados con más frecuencia a Tb, los cuales se correlacionan fuertemente con los hallazgos de nuestro estudio. Asimismo, uno de los estudios más grandes que recopiló 71 pacientes con EGC de diversos países del mundo, documentó que la localización más frecuente de la

infección fue pulmonar seguida de ganglionar, lo cual contrasta con nuestros hallazgos en los pacientes con diagnóstico de Tb, ya que la localización más común fue ganglionar, seguida de pulmonar.¹¹ Es importante recalcar que ningún hallazgo clínico fue significativo para detectar pacientes con algún tipo de inmunocompromiso, aunque si los pacientes muestran datos de Tb ósea, es menos probable que presenten inmunocompromiso.

También es de suma importancia mencionar que los resultados de las pruebas inmunológicas (PPD), así como los hallazgos radiográficos fueron diferentes entre los pacientes con Tb e inmunocompromiso y los pacientes sin inmunocompromiso, ya que es bien conocido que se debe tomar estudio de imagen de tórax a todo paciente con sospecha o diagnóstico de Tb, independientemente de la localización de la enfermedad, ya que la vía de entrada es respiratoria en 97% de las infecciones.¹² Sin embargo, aunque se espera que haya alteraciones directas o indirectas en estos estudios, los pacientes con inmunocompromiso tuvieron menos alteraciones en dichos estudios, lo que probablemente se relaciona con la deficiente respuesta inmunológica local durante la primoinfección.

Por último, como se ha descrito previamente en múltiples estudios, la identificación de microorganismos por medio de cultivo, así como por baciloscopia o prueba molecular, es baja en la población pediátrica (incluidos los pacientes con inmunocompromiso) tanto por la dificultad de la obtención de la muestra como por el tipo de respuesta inmunológica que presentan los pacientes, derivando a una carga bacilar menor.¹³

Nuestro estudio tiene diversas limitantes. En primer lugar, algunos pacientes no tuvieron aislamiento microbiológico específico, lo cual podría corresponder a un error en el diagnóstico; sin embargo, a la gran mayoría de estos pacientes se les inició tratamiento específico antituberculosis y respondieron al mismo. Otra de las limitantes es que al ser un estudio retrospectivo con pacientes con múltiples comorbilidades, es difícil especificar cuál de estas variables es la que más se asoció al desarrollo de Tb. También, en los casos en los que se logró la identificación de *M. tuberculosis*, ya sea por prueba molecular o cultivo, no fue posible diferenciar a cuál microorganismo del complejo *M. tuberculosis* correspondía, por lo que en algunos casos se pudo tratar de una enfermedad diseminada por la vacuna de BCG.

CONCLUSIONES

La tuberculosis (Tb) en población pediátrica sigue siendo un problema de salud mundial así como un reto diagnóstico. Los pacientes que son diagnosticados con Tb en edades tempranas y con enfermedad diseminada, tienen mayor probabilidad de presentar algún tipo de error innato de la inmunidad, mientras que en los pacientes de mayor edad y con enfermedad localizada es menos frecuente esta asociación. Por tal motivo, es esencial realizar un abordaje completo para la detección de inmunodeficiencias, sobre todo en pacientes menores de un año con diagnóstico de Tb, e iniciar tratamiento oportunamente por el alto riesgo de presentar enfermedad diseminada y por tanto, complicaciones, secuelas e incluso la muerte. Es fundamental continuar describiendo estos hallazgos y por tanto, realizar más estudios para documentar otros condicionantes que permitan la identificación de los factores de riesgo, de datos clínicos y paraclínicos para complementar el diagnóstico de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Daniel TM. The history of tuberculosis. *Respir Med.* 2006; 100 (11): 1862-1870.
2. WHO. Global tuberculosis report. WHO Guidel. 2021.
3. Concepts C, Perez-Velez CM, Marais BJ, Europe W. Tuberculosis in children. *N Engl J Med.* 2012; 348-360.
4. Boisson-Dupuis S, Bustamante J, El-Baghdadi J, Camcioglu Y, Parvaneh N, El Azbaoui S et al. Inherited and acquired immunodeficiencies underlying tuberculosis in childhood. *Immunol Rev.* 2015; 264 (1): 103-120.
5. Thomas TA. Tuberculosis in children pediatrics. *Thorac Surg Clin.* 2019; 29 (1): 109-121.
6. Dunn JJ, Starke JR, Revell PA. Laboratory Diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in children. *J Clin Microbiol.* 2016; 54 (6): 1434-1441.
7. Hernández-Martínez C, Espinosa-Rosales F, Elva S, Hernández-Martínez AR, Blancas-Galicia L, Hernández-Martínez C et al. Basics of primary immunodeficiencies. 2016; 63 (2): 180-189.
8. Glanzmann B, Uren C, de Villiers N, van Coller A, Glashoff RH, Urban M et al. Primary immunodeficiency diseases in a tuberculosis endemic region: challenges and opportunities. *Genes Immun.* 2019; 20 (6): 447-454. Available in: <http://dx.doi.org/10.1038/s41435-018-0041-0>
9. Lee WI, Huang JL, Yeh KW, Jaing TH, Lin TY, Huang YC et al. Immune defects in active mycobacterial diseases in patients with primary immunodeficiency diseases (PIDs). *J Formos Med Assoc.* 2011; 110 (12): 750-758. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2011.11.004>
10. Lancellata L, Galli L, Chiappini E, Montagnani C, Gabiano C, Garazzino S et al. Recommendations concerning the therapeutic approach to immunocompromised children with tuberculosis. *Clin Ther.* 2016; 38 (1): 180-190. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.10.012>
11. Conti F, Lugo-Reyes SO, Blancas Galicia L, He J, Aksu G, Borges de Oliveira E et al. Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease: a retrospective analysis of 71 cases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138 (1): 241-248.e3.
12. Cruz AT. Tuberculosis. In: Cherry J, Feigin R editors. *Feigin and cherry pediatric infectious diseases.* 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018, 957-987.
13. Mandal N, Anand PK, Gautam S, Das S, Hussain T. Diagnosis and treatment of paediatric tuberculosis: an insight review. *Crit Rev Microbiol.* 2017; 43 (4): 466-480. Available in: <http://dx.doi.org/10.1080/1040841X.2016.1262813>

Correspondencia:

Giancarlo Hernán Cristerna Tarrasa

E-mail: ghct.inp@gmail.com