



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

**MANIFESTACIONES EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y DE LABORATORIO
DE LA INFECCIÓN POR TUBERCULOSIS A NIVEL OSTEOARTICULAR EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE
ATENCIÓN DURANTE EL PERIODO 1999-2018**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN

INFECTOLOGÍA

PRESENTA

DRA. ANA JOCELYN CARMONA VARGAS

TUTOR:

DRA. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA



CIUDAD DE MÉXICO
2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**MANIFESTACIONES EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE LA
INFECCIÓN POR TUBERCULOSIS A NIVEL OSTEOARTICULAR EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS DE UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN DURANTE EL
PERIODO 1999-2018**



DR. JOSE NICOLÁS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN INFECTOLOGÍA



DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA
TUTOR DE TESIS

ÍNDICE

ANTECEDENTES	4
- Historia	
- Epidemiología	
- Etiología	
- Fisiopatología	
- Manifestaciones clínicas	
- Diagnóstico	
- Tratamiento	
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	14
OBJETIVO DEL ESTUDIO	15
- General	
- Específicos	
MATERIAL Y MÉTODOS	16
- Tipo de estudio	
- Universo de estudio	
a) Criterios de inclusión.	
b) Criterios de exclusión.	
c) Criterios de eliminación.	
PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO	17
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	28
TABLAS	29
BIBLIOGRAFÍA	31

ANTECEDENTES

HISTORIA

La tuberculosis es una enfermedad que ha existido por siglos, con reportes de lesiones esqueléticas en población del neolítico temprano; en un estudio realizado en tres sitios arqueológicos en Sajonia-Anhalt, Alemania se encontró que de 118 individuos estudiados para la identificación de lesiones óseas por tuberculosis, dos de ellos presentaban enfermedad de Pott, además de encontrarse reacción perióstica en grados variables en arcos costales del 6.5% de los cuerpos de adolescentes y un 35.1% de los de adultos ¹.

En diversos sitios prehispánicos en México se han encontrado representaciones humanas, ya sea en cerámica o en piedra, de personajes caquéticos, con marcadas costillas y columna vertebral u otras alteraciones anatómicas como xifosis (30 Tlatelolco). Estudios retrospectivos recientes han evidenciado hallazgos morfológicos de tuberculosis en material esquelético de las culturas prehispánicas Mexica-Tlatelolca (1337-1521 d. C) ².

En 1779, Sir Percival Pott describió una tríada caracterizada por la presencia de giba a nivel de la columna dorsal, un absceso osifluente y trastornos neurológicos describiendo a la entidad que posteriormente recibiría su nombre, enfermedad de Pott.

EPIDEMIOLOGÍA

La tuberculosis es un problema de salud mundial y una de las 10 causas principales de mortalidad. En los últimos cinco años, ha sido la causa líder de muerte por un agente infeccioso específico, por arriba del VIH. Se estima que en el 2017, la infección por tuberculosis ocasionó 1.3 millones de muertes en pacientes VIH negativos, mientras que en la población infectada por VIH, la suma alcanzaron un adicional de 300 000 muertes.

El último informe mundial, reporta un total de 10 millones de personas infectadas, de los cuales el 1% corresponde a menores de 18 años ³.

La carga de tuberculosis se concentra principalmente en países en desarrollo, entre los que se encuentra México. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, el 60% de los nuevos casos de tuberculosis a nivel mundial se concentran en seis países: China, India, Indonesia, Nigeria, Paquistán, y Sudáfrica.

La tasa estimada de incidencia de tuberculosis en México en el 2018 fue de 17.3 casos por cada 100,000 habitantes por año, y a pesar de los esfuerzos en materia de prevención, la tasa de incidencia de tuberculosis en México se ha mantenido constante desde la última década. Del total de casos de tuberculosis reportados en México en el 2017, el 3.8% correspondieron a población pediátrica, siendo la afección pulmonar la más frecuente, seguida de la ganglionar ⁴.

ETIOLOGÍA

El microorganismo causal más frecuente de tuberculosis es *Mycobacterium tuberculosis*, un bacilo intracelular ácido-alcohol resistente, aerobio estricto que pertenece a la familia *Mycobacteriaceae*, y que a su vez forma parte del complejo *Mycobacterium tuberculosis*. Fue descrito por primera vez el 24 de marzo de 1882 por Robert Koch ⁵.

El complejo *Mycobacterium tuberculosis* agrupa especies de micobacterias altamente relacionadas filogenéticamente entre sí, y está conformado por *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microtti*, *M. canetti*, *M. caprae*, *M. pinipedii*, *M. orygis*, *M. mungii*, y *M. suricattae*. Seguido de *M. tuberculosis*, la micobacteria que mayormente se asocia a infección en humanos es *M. bovis* ⁵.

Mycobacterium tuberculosis es la micobacteria más frecuente que ocasiona tuberculosis osteoarticular, sin embargo *Mycobacterium bovis* BCG, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum* y otras micobacterias no tuberculosas también pueden ocasionar osteítis y/o artritis ⁶.

FISIOPATOLOGÍA

Mycobacterium tuberculosis es casi invariablemente transmitido vía respiratoria. Los bacilos son aerosolizados en gotitas respiratorias (partículas de 1 a 5 μm) generadas por personas que padecen enfermedad pulmonar o laríngea. Estas gotas son inhaladas por niños o adultos en la vecindad del caso índice ⁶.

Las micobacterias inhaladas, entran a los alvéolos y son ingeridas por macrófagos alveolares. Posteriormente, una serie de eventos inmunológicos complejos suceden, que pueden resultar en una completa eliminación de la micobacteria, contención de la infección primaria en un granuloma por tiempo prolongado, o progresión inmediata a enfermedad, la cual habitualmente ocurre en el contexto de inmunidad alterada o en niños menores de 5 años de edad.

La infección primaria consiste en un pequeño foco parenquimatoso (nódulo de Ghon), asociado a bacilos diseminados vía linfática local a nódulos linfáticos regionales. El nódulo de Ghon, en conjunto con estos nódulos regionales afectados se denomina, complejo de Ghon. La lesión característica de la infección primaria es el granuloma caseoso, una lesión localizada en el tejido con un área de necrosis caseosa central, rodeada de macrófagos y linfocitos. Los granulomas caseosos pueden incrementar de tamaño y progresar, o se pueden calcificar y sanar con fibrosis y cicatrización del tejido.

La infección primaria se puede asociar con complicaciones, especialmente en niños menores de 5 años ⁷. Ésta, usualmente se acompaña de una bacteriemia oculta y subclínica que le permite diseminarse a sitios distantes, incluyendo los ápices pulmonares, y ocasionar enfermedad extrapulmonar, principalmente en nódulos linfáticos y sistema nervioso central en niños. Puede evolucionar de manera rápida a formas severas de la enfermedad, tuberculosis miliar o de sistema nervioso central. Las formas extrapulmonares de la tuberculosis son más comunes en pacientes pediátricos que en adultos.

Después de de dos a cuatro semanas del proceso infeccioso, se desarrollan dos tipos de respuestas, la respuesta inmunitaria celular con activación de macrófagos y una respuesta que produce lesión a los tejidos. La primera, es un evento mediado por linfocitos T que activan a los macrófagos capaces de destruir y digerir los bacilos; la segunda, es consecuencia de la hipersensibilidad tardía a varios antígenos bacilares destruyendo macrófagos inactivados que contienen múltiples bacilos, pero que también causan necrosis caseosa de los tejidos afectados⁸.

Las fases de la enfermedad en población pediátrica por tuberculosis se pueden resumir de la siguiente manera^{9,10}:

Fase 1. Ocurre de 3 a 8 semanas después de la infección primaria. El final del periodo inicial de incubación esta anunciado clínicamente por reacciones de hipersensibilidad como fiebre, eritema nodoso, una prueba positiva de tuberculina y elementos visibles del complejo primario en una radiografía de tórax.

Fase 2. Sigue de 1 a 3 meses después de la infección primaria. Este periodo sigue de la diseminación hematológica que ocurre durante la incubación y representa el periodo de mayor riesgo para el desarrollo de meningitis tuberculosa y miliar en niños pequeños. Sin embargo, la meningitis tuberculosa o la enfermedad miliar pueden ocurrir después de cualquier intervalo de tiempo si hay progresión de la enfermedad local con diseminación hematológica, habitualmente como resultado de la enfermedad invasiva en niños.

Fase 3. Ocurre de 3 a 9 meses después de la infección primaria. Se asocia a derrame pleural en niños mayores y a enfermedad ganglionar, de vía aérea y parenquimatosa en niños menores de 5 años.

Fase 4. Su duración alcanza hasta que el complejo primario se calcifica, lo cual habitualmente ocurre de uno a tres años después de la infección primaria. Este es el periodo en el que se manifiesta la tuberculosis osteoarticular en niños menores de 5 años y la enfermedad del tipo del adulto en adolescentes. Como regla general, el riesgo de progresión de la enfermedad, se disminuye de manera importante al momento en que aparece la calcificación en el complejo primario, a pesar de que la enfermedad de tipo del adulto pueda ocurrir con clínica retardada seguida de reactivación del foco inicial de infección.

Fase 5. Se desarrolla después de 3 años de la infección primaria. Representa las manifestaciones tardías de la tuberculosis, incluyendo tuberculosis renal y reactivación pulmonar de la enfermedad.

Las formas óseas de tuberculosis se originan generalmente por diseminación hematológica, en el momento de la bacteriemia inicial, siendo el pulmón el foco primario en aproximadamente el 75% de los pacientes,¹⁵ otros sitios primarios pueden ser amígdalas o tracto gastrointestinal⁶. Cuando hay afectación articular, la diseminación hematológica origina un foco osteomielítico yuxta-articular que produce una artritis. También es posible la presencia inicial de una sinovitis tuberculosa, desde la que se origina un proceso óseo. Sin embargo, en la mayoría de los casos, no puede establecerse la secuencia causal²¹.

La diseminación linfática, directamente de pleura al hueso o la infección directa a través de la piel, es rara pero posible⁶. En ocasiones, existe el antecedente de una lesión en la articulación o tejidos blandos afectados. La diseminación de la micobacteria puede ser primaria a la metáfisis o al sinovio²⁶.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La tuberculosis en niños se manifiesta casi exclusivamente como resultado de una infección transmitida por un adulto con tuberculosis pulmonar. De manera consecuente, la aparición de tuberculosis en un niño refleja la presencia de casos infecciosos de tuberculosis en adultos dentro de una comunidad. Una vez que un niño es infectado, el desarrollo de la enfermedad está determinado por la edad.

Durante los primeros dos o tres años de vida, la enfermedad es más frecuente que siga de la infección, y las consecuencias dicha infección con mayor probabilidad serán graves, en forma de meningitis tuberculosa y tuberculosis diseminada, con una elevada morbilidad y mortalidad. Entre los tres años de vida y la pubertad, el paciente pediátrico presenta un periodo de relativa “protección” de la enfermedad seguida de la infección.

Mientras que en la pubertad, nuevamente el panorama cambia, presentando un mayor riesgo de enfermedad, manifestada por enfermedad típica del adulto, caracterizada por involucro de los lóbulos pulmonares superiores y cavitación, que contribuirá a una mayor diseminación de la enfermedad ^{9,11}.

De manera general, en población pediátrica el sitio más frecuentemente afectado son los pulmones con un 80%, del resto como formas extrapulmonares un 67% involucra los ganglios linfáticos, el 13% meninges, 6% pleura, 5% diseminación miliar y un 4% de afección músculo esquelética ¹²⁻¹⁵.

La tuberculosis osteoarticular es poco común y corresponde al 1-4% de todos los casos de tuberculosis y el 10-20% de todas las formas extrapulmonares de tuberculosis. En áreas endémicas, es más frecuente que la población pediátrica sea la afectada.

En nuestro país, las formas extrapulmonares representan el 18% del total de pacientes infectados por tuberculosis, de estos un 10-15% se refieren como manifestaciones musculoesqueléticas. Del total de casos de infección por tuberculosis, el involucro osteoarticular es del 4-5% de la población; con reportes en población pediátrica de hasta un 7% ⁴.

El 50% de todos los casos de tuberculosis osteoarticular son formas vertebrales, también conocido como espondilitis tuberculosa o enfermedad de Pott. La columna vertebral torácica y lumbosacra son afectadas en misma proporción, mientras que la columna cervical es la menor ⁶.

Los sitios más afectados por frecuencia en la tuberculosis osteoarticular, son las articulaciones con alta carga de peso, usualmente de manera única, como la cadera (50%), rodillas (20%) y tobillos/pies (10%). Las articulaciones del codo y hombro se afectan en un 10-15%. Cualquier hueso o articulación puede ser afectada; en 5-10% de los casos, otros huesos como el cráneo, costillas, manos y pies, y en ocasiones

múltiples sitios puede ser afectados. El involucro a múltiples articulaciones es casi exclusivo en niños pequeños ^{6,8}.

Los sitios de de tuberculosis osteoarticular se presentan en la tabla siguiente:

Sitios de afección osteoarticular por tuberculosis en niños

Tuberculosis vertebral (50%)

Tuberculosis extra-vertebral (40%):

- Artritis (enfermedad sinovial)
- Osteomielitis
- Bursitis / tendinitis (rara)

Formas poco comunes (10%):

- Tuberculosis múltiple quística
- Tuberculosis esquelética diseminada
- Diafisitis múltiple
- Dactilis tuberculosa

En la tuberculosis osteoarticular, los síntomas son inespecíficos, con una evolución lenta, insidiosa y sin manifestaciones sistémicas hasta en un 72%, lo cual suele retrasar en la mayoría de los casos el diagnóstico.

El dolor y la incapacidad funcional, son los primeros síntomas en aparecer, pueden acompañarse de inflamación de los tejidos blandos, aunque normalmente el proceso es similar a un absceso frío. También desde los primeros momentos puede presentarse fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso o sintomatología neurológica si existe afectación vertebral ²⁵. Sin embargo, la presencia de síntomas sistémicos asociados no suele ser la normal, lo que dificulta y retrasa aún más el diagnóstico.

Tuberculosis vertebral. También conocida como enfermedad de Pott, en este tipo de tuberculosis, la micobacteria se deposita a través del final de las arteriolas en el cuerpo vertebral, adyacente a la cara anterior del cuerpo, por lo tanto, este es el sitio más

afectado ⁶. El colapso de uno o más cuerpos vertebrales resulta en deformidad espinal. Los discos intervertebrales se afectan de manera tardía; la preservación del espacio intervertebral es una característica diagnóstica importante de la tuberculosis vertebral. La extensión a lo largo de los ligamentos puede llevar a afección múltiple y contigua o saltatoria de lesiones en cuerpos vertebrales. La afección del tejido blando adyacente puede formar abscesos paravertebrales o epidurales, dichos abscesos en la localización epidural pueden ocasionar complicaciones neurológicas, como compresión medular ²⁸⁻³⁰.

Artritis tuberculosa. La tuberculosis que involucra las articulaciones sinoviales, es la segunda forma más común de tuberculosis osteoarticular seguida de la enfermedad vertebral. Más del 90% de la artritis tuberculosa es monoarticular, con la cadera o la rodilla afectada en la mayoría de los casos, aunque cualquier articulación puede ser comprometida ^{6, 29}.

Osteomielitis tuberculosa. Ocurre en el 3-11% de los casos de tuberculosis osteoarticular en niños. Se encuentra de manera más frecuente en huesos de extremidades, especialmente huesos tubulares y planos como los huesos pequeños de las manos y pies, y el cráneo, sin embargo puede afectar cualquier hueso. La micobacteria de manera habitual se implanta en la médula de la metáfisis o, menos común, en la diáfisis. Una lesión granulomatosa se forma y se extiende, con necrosis caseificante y licuefactiva. La diseminación transepifisiaria a la articulación o erosión a través de la corteza con formación de masas paraóseas puede ocurrir. La mayoría se presenta como lesión única, pero en niños pequeños se han descrito lesiones multifocales ²²⁻²⁵.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar en edad pediátrica constituye un reto diagnóstico, ya que se presenta con un inicio insidioso sin signos o síntomas constitucionales hasta en un 72%²⁹.

La radiología convencional no aporta hallazgos específicos. Menos del 50% de los casos presentan evidencia radiológica del foco pulmonar primario. Entre los datos radiológicos secundarios a afectación osteoarticular se incluyen: inflamación de los tejidos blandos, desmineralización del hueso, aparición de una geoda de bordes redondeados y aumento de la maduración epifisaria. Cuando se afecta la cadera es frecuente la asociación con subluxación. La resonancia magnética, como la tomografía computada, no producen elementos semiológicos específicos o peculiares en el diagnóstico de estas lesiones. Sin embargo, dada la elevada sensibilidad de la RM en la identificación precoz de las lesiones osteoarticulares, esta técnica tiene utilidad en el manejo de la coxitis tuberculosa, en la que, como en el segundo caso que presentamos, facilita el diagnóstico precoz y el control evolutivo.

Una reacción de Mantoux claramente positiva en presencia de un contacto familiar cercano, asociada, además, a clínica sugestiva, y mejoría tras el inicio de tratamiento específico, indican la etiología tuberculosa en un proceso osteoarticular. Sin embargo, sólo la biopsia permite conseguir un diagnóstico de certeza, por lo que debe realizarse en todos los casos. Sólo circunstancias especiales justificarían su no realización. El material de biopsia debe obtenerse directamente del área de destrucción ósea, evitando si es posible, la sinovial de la articulación adyacente.

TRATAMIENTO

El tratamiento tiene un doble objetivo: curar la enfermedad tuberculosa y prevenir las secuelas o deformidad que ésta pudiera ocasionar.

Las recomendaciones universales para las formas extrapulmonares de la tuberculosis osteoarticular son de 12 a 18 meses, especialmente en pacientes con inmunodeficiencias, extendiendo la fase intensiva del tratamiento hasta 4 a 6 meses y la segunda fase de 6 a 12 meses con al menos 4 fármacos: 2 meses con Isoniacida (H) a dosis de 10 mg/Kg/día, Rifampicina (R) a dosis de 15 mg/Kg/día, Pirazinamida (Z) a dosis de 25 mg/Kg/día y Etambutol (E) a dosis de 20 mg/Kg/día, seguidos de 4 meses con Rifampicina e Isoniacida (2HRZE/4RH).

El tratamiento quirúrgico se reserva para el drenaje de abscesos, en caso de déficit neurológico en enfermedad vertebral, en falta de respuesta al tratamiento, o bien como toma de biopsia o muestra para cultivo a fin de realizar el diagnóstico. Se recomienda un mínimo de 1 a 4 semanas de terapia, antes de cualquier intervención quirúrgica mayor.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El diagnóstico de tuberculosis extrapulmonar en edad pediátrica constituye un reto, ya que se presenta con un inicio insidioso sin signos o síntomas constitucionales hasta en un 72%⁴.

En la literatura internacional se cuenta con información que describe la utilidad de diferentes métodos diagnósticos y los hallazgos clínicos y paraclínicos de la enfermedad, mientras que en nuestro país no se encuentra información suficiente que oriente a las características de dicha problemática.

Es por esto, que este estudio pretende identificar las principales características en tuberculosis osteoarticular, que permitan establecer los criterios para realizar un diagnóstico temprano.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son manifestaciones epidemiológicas, clínicas y de laboratorio de la infección por tuberculosis a nivel osteoarticular en pacientes pediátricos de un hospital de tercer nivel de atención?

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

No se cuentan con estudios descriptivos actuales en nuestro medio sobre esta problemática, por lo que decidimos realizar este estudio. Se pretenden identificar las principales características epidemiológicas en nuestro ámbito hospitalario, así como los hallazgos clínicos y de laboratorio que ayuden al diagnóstico y sirvan a su vez como referencia para otras instituciones de salud.

OBJETIVOS

GENERAL

- Describir el comportamiento clínico y de laboratorio de tuberculosis a nivel osteoarticular en pacientes hospitalizados del Instituto Nacional de Pediatría, para poder proponer y establecer criterios para realizar un diagnóstico temprano y adecuado.

ESPECÍFICOS

- Identificar la sintomatología más frecuente de tuberculosis osteoarticular en niños hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Identificar la frecuencia por grupos etarios de pacientes con tuberculosis osteoarticular en niños hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Identificar la frecuencia por género de pacientes con tuberculosis osteoarticular en niños hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Identificar los sitios óseos más frecuentemente afectados de pacientes con tuberculosis osteoarticular en niños hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Identificar la frecuencia de positividad de la prueba de tuberculina de pacientes con tuberculosis osteoarticular en niños hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Identificar la frecuencia de positividad de algún contacto epidemiológico de pacientes con tuberculosis osteoarticular en niños hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Identificar los hallazgos histopatológicos de pacientes con tuberculosis osteoarticular en niños hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Identificar los microorganismos más frecuentemente aislados por cultivo de pacientes con tuberculosis osteoarticular en niños hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría.

- Identificar los hallazgos radiológicos más comúnmente encontrados en pacientes con tuberculosis osteoarticular en niños hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO: Observacional, descriptivo y retrospectivo.

Universo de estudio: Expedientes de los pacientes entre 0 y 18 años con diagnóstico de tuberculosis osteoarticular que hayan recibido tratamiento en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo del 1 de enero del 1999 al 1 de enero de 2019.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Expedientes de pacientes de edad entre 0 y 18 años de edad.
- Expedientes de pacientes de cualquier género.
- Expedientes de pacientes con diagnóstico de tuberculosis osteoarticular corroborada por cultivo positivo para bacterias del Complejo *Mycobacterium tuberculosis* atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Expedientes de pacientes con diagnóstico de tuberculosis osteoarticular corroborada por prueba molecular (GeneXpert ® MTB-RIF) para detección del Complejo *Mycobacterium tuberculosis* atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Expedientes de pacientes con diagnóstico de tuberculosis osteoarticular corroborada por histopatología con el Complejo *Mycobacterium tuberculosis* atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de tuberculosis osteoarticular que no cuenten con estudios de imagen del Instituto Nacional de Pediatría.

CRITERIOS DE ELIMINACION.

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de tuberculosis osteoarticular que no hayan sido intervenidos para toma de biopsia, cultivo o prueba molecular para detección del Complejo *Mycobacterium tuberculosis*.

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

Se solicitarán por medio del archivo clínico y las bases de datos de los servicios de Ortopedia Pediátrica e Infectología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría, en base al CIE-10, todos los expedientes con diagnóstico de tuberculosis a nivel osteoarticular. Posteriormente, en base a los criterios de selección se obtendrán todos los datos por medio del expediente clínico para conformar una base de datos que incluya las siguientes variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN
Género	Asignado al paciente de acuerdo a fenotipo/genotipo y otorgado por los padres en la apertura de expediente.	Dicotómica	1 = Masculino 2 = Femenino
Fecha de nacimiento	Día de nacimiento del paciente.	Cuantitativa continua	Día/mes/año
Fecha de diagnóstico	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento hasta el diagnóstico de la enfermedad.	Cuantitativa continua	Día/mes/año
Fiebre	Manifestación clínica expresada por la madre en relación al padecimiento de atención.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí

Dolor	Manifestación clínica expresada por la madre en relación al padecimiento de atención.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Pérdida de peso	Manifestación clínica expresada por la madre en relación al padecimiento de atención.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Astenia	Manifestación clínica expresada por la madre en relación al padecimiento de atención.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Adinamia	Manifestación clínica expresada por la madre en relación al padecimiento de atención.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Mialgias	Manifestación clínica expresada por la madre en relación al padecimiento de atención.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Cefalea	Manifestación clínica expresada por la madre en relación al padecimiento de atención.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Dolor abdominal	Manifestación clínica expresada por la madre en relación al padecimiento de	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí

	atención.		
Tos	Manifestación clínica expresada por la madre en relación al padecimiento de atención.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Edema de la articulación	Manifestación clínica expresada por la madre en relación al padecimiento de atención.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Deformidad axial	Manifestación clínica expresada por la madre en relación al padecimiento de atención	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Prueba de tuberculina	Prueba cutánea intradérmica con la administración de derivado purificado de antígeno de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> para identificación de exposición previa.	Cualitativa nominal	0 = Negativa 1 = Positiva
COMBE	Contacto epidemiológico confirmado con persona con diagnóstico de tuberculosis.	Cualitativa nominal	0 = Negativo 1 = Positivo
BAAR	Muestras obtenida de esputo o jugo gástrico para realizarse tinción de Ziehl-Neelsen para	Cualitativa nominal	0 = Negativo 1 = Positivo

	la identificación de bacterias ácido-alcohol resistentes.		
Sitio	Sitio óseo o articular afectado por la infección por el Complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .	Cualitativa nominal	Ejemplo: húmero, radio, fémur...
Manifestación pulmonar	Afectación pulmonar de la enfermedad por el complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Diseminada	Afección a múltiples órganos por el complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Histopatología	Hallazgos histopatológicos compatibles con la infección por tuberculosis a nivel osteoarticular.	Cualitativa nominal	Ejemplo: Necrosis caseosa...
Prueba molecular	Prueba de amplificación de ácido nucleicos para la rápida identificación de bacterias del Complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> mediante la detección del gen IS6010 (GeneXpert MTB-RIF®).	Cualitativa nominal	0 = Negativa 1 = Positiva

Resistencia a rifampicina	Prueba de amplificación de ácido nucleicos para la rápida identificación de genes de resistencia a rifampicina mediante la detección del gen rpoB (GeneXpert MTB-RIF®).	Cualitativa nominal	0 = Negativa 1 = Positiva
Cultivo	Presencia de más de una colonia de un microorganismo del Complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> en muestra recolectada del sitio afectado.	Cualitativa nominal	0 = Negativo 1 = Positivo
Microorganismo aislado	Microorganismo aislado en cultivo.	Cualitativa nominal	Ejemplo: <i>Mycobacterium bovis</i> ...
Inmunodeficiencia	Trastorno que pueda afectar cualquier parte del sistema inmunitario.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Tipo de inmunodeficiencia	Tipo de trastorno que pueda afectar cualquier parte del sistema inmunitario.	Cualitativa nominal	Ejemplo: Enfermedad granulomatosa crónica ...
Hallazgos radiológicos	Cambios radiológicos encontrados en la infección por tuberculosis a nivel osteoarticular.	Cualitativa nominal	Ejemplo: Lesiones líticas, fractura...
Complicación	Evolución desfavorable o consecuencia de la	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí

	infección por tuberculosis a nivel osteoarticular.		
Tipo de complicación	Tipo de complicación ocasionada por la infección por tuberculosis a nivel osteoarticular.	Cualitativa nominal	Ejemplo: acortamiento de extremidad, amputación...

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se conformará una base de datos en Excel con las variables del estudio, posteriormente se exportarán a programa estadístico SPSS v.21 donde se realizará el análisis estadístico. Los resultados se presentarán en tablas y gráficos.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 304 expedientes de pacientes con diagnóstico de infección por tuberculosis realizada en el Instituto Nacional de Pediatría del 1 de enero del 1999 al 1 de enero de 2019, de los cuales en 238 casos (78.2%) se presentó de forma extrapulmonar. Del total de formas extrapulmonares, 43 (18%) presentaron afección a nivel osteoarticular, con predominio masculino en la distribución de género, encontrando 28 expedientes del género masculino (65%) y 15 del género femenino (35%). El rango de edad fue de 8 meses a 16 años de edad, con una media de 4.9 años. 35 (81.3%) casos se presentaron en <6 años de edad, 4 (9%) casos entre 7 y 12 años y 5 (11.6%) casos entre los 13 y 16 años. En 36 pacientes (86%) se contaba con antecedente de administración de BCG, aplicada al nacimiento en todos los casos, de acuerdo al sistema nacional de vacunación de nuestro país; sin comorbilidades en el 87% de los casos.

La tabla 1 sintetiza las características clínicas, microbiológicas y radiológicas de los pacientes. Por orden de frecuencia, los síntomas más comúnmente encontrados fueron, dolor en el sitio de afección en un 100% de los casos (n=43/43), típicamente somático profundo y mal localizado, fiebre en el 37% (n=16/43), astenia-adinamia en el 27% (n=12/43) y edema en el 9% (n=9/43). El total de los pacientes con mal de Pott al tiempo del abordaje diagnóstico presentaban deformidad de la columna vertebral.

El diagnóstico se realizó mediante el aislamiento en cultivo de la micobacteria, prueba molecular (GeneXpert ® MTB-RIF) para detección del Complejo *Mycobacterium tuberculosis* positiva del sitio afectado o estudio histopatológico con evidencia de infección por tuberculosis.

El tiempo promedio que tomó realizar el diagnóstico fue de 8 meses (1 - 48 meses). El estudio epidemiológico y contacto (COMBE) fue positivo en 10 casos (23%). La historia positiva de contacto no disminuyó el tiempo para la realización del diagnóstico. Se realizó prueba de tuberculina en 11 casos, con sensibilidad calculada de la prueba del 45%. Todos los pacientes se valoraron en busca de inmunodeficiencias primarias como enfermedad granulomatosa crónica, defecto del eje interleucina 12/interferón gamma e infección por VIH, reportándose todos los casos como negativos.

El sitio más frecuente de infección fue columna vertebral con 19 casos (44%), de los cuales la afección a nivel torácica (T5-T9) fue en 73.6%, seguida de lumbar en el 21% de los casos y un caso a nivel cervical. El resto de los casos ocurrieron en sitios poco habituales, cadera en 6 casos, rodilla en 5, parrilla costal en 3, entre otros (Tabla 1 y 2).

Se realizó radiografía de tórax en todos los casos, encontrándose datos patológicos en el 16% de los pacientes (n=7/43). De acuerdo a los estudios de imagen realizados en el sitio de afección, los hallazgos más comúnmente encontrados fueron lesión osteolítica en el total de los casos, seguido de absceso en un 70%. La tríada de Pheemister (osteopenia yuxtaarticular, erosiones marginales y disminución gradual del espacio

articular) característica de tuberculosis articular, se observó en 9% de los casos (n=4/43). En el 100% de los casos de mal de Pott se observó lesión osteolítica, xifosis y compresión medular, seguido absceso vertebral en 79% casos.

La confirmación diagnóstica se realizó por cultivo en 5 casos, con tinción de Ziehl-Neelsen en 5. La PCR se realizó en 9 casos, con solo un caso con PCR positiva y aislamiento concomitantemente en cultivo de la micobacteria. Los aislamientos reportados en los cultivos fueron: *M. tuberculosis* en esputo, complejo *Mycobacterium tuberculosis* en 2 casos y 3 cepas de *M. bovis* BCG subcepa Tokio 172 (reportados como efectos adversos de la vacuna). De los pacientes con cultivo negativo, todos contaban con biopsia compatible con tuberculosis. Solo 1 caso se definió como probable al cumplir con PPD ≥ 15 mm, aislamiento de *M. tuberculosis* en esputo, estudio de imagen con datos compatibles con tuberculosis osteoarticular y además de evolución favorable después del inicio de tratamiento anti-TB.

DISCUSIÓN

En este estudio, se analizaron 43 casos de tuberculosis osteoarticular recabados durante un período de 19 años; contrario a la epidemiología nacional, donde la infección pulmonar es el tipo más común de tuberculosis, en nuestra Institución el 85% de los casos fueron de presentación extrapulmonar, ya que la tuberculosis pulmonar es tratada en un segundo nivel de atención. La presentación osteoarticular representó el 14% de nuestra población, por encima del porcentaje reportado en regiones como Europa; sin embargo, coincide con áreas en desarrollo, particularmente Asia ^{10,11}. Los pacientes ≤ 6 años de edad fueron los más afectados, debido al alto riesgo de progresión de la enfermedad.

El síntoma clínico más frecuente fue dolor, presente en todos los casos, seguido de fiebre. Se identificó en el 23% de los pacientes el contacto epidemiológico con un adulto diagnosticado de tuberculosis pulmonar; sin embargo, este hallazgo no modificó el tiempo en el diagnóstico. A diferencia de lo reportado por Buonsenso *et al* ¹³ donde los pacientes con historia de contacto positivo tuvieron un diagnóstico oportuno.

La localización de la infección por tuberculosis no tuvo relación con la edad o el sexo de los pacientes y se presentó en sitios definidos como no convencionales en el 24% de los casos (tobillo, astrágalo, maxilar superior, radio, codo, tibia, húmero e ilíaco), lo que podría disminuir la sospecha diagnóstica.

La confirmación bacteriológica fue escasa, con 85% de cultivos y 71% de tinciones de Ziehl-Neelsen negativos. La sensibilidad del PPD en nuestro estudio fue de 46%, por debajo del rango de algunos estudios de TB OA de 50% a 90%^{16,17}. El método diagnóstico por excelencia fue el estudio histopatológico con una sensibilidad del 97%. Del 15% de cultivos positivos llama la atención la presencia de tres casos de *M. bovis* BCG subcepa Tokio 172, por lo que se realizó un reporte de efecto adverso a la vacuna. Esta cepa contiene 30 millones de UFC/ml, siendo la de mayor concentración con respecto a la subcepa Pasteur 1173 P3 (2 a 8 millones) y la Danesa 1331 (2 a 8 millones); sin embargo, presenta menos reportes de reactogenicidad¹⁹; con reportes de osteítis por BCG con una frecuencia de 1 caso por cada millón de dosis aplicadas²⁰.

El total de nuestros pacientes presentó lesiones osteolíticas, seguido de abscesos en el 79% de los casos; sin embargo, la tríada típica conocida como tríada de Pheemister se presentó solo en el 9% de los casos, por lo que se debe mantener la alerta frente a lesiones osteolíticas únicas. En los pacientes con diagnóstico de mal de Pott el uso de radiografías simples puede causar retraso en el diagnóstico de hasta 19 meses, por lo que son necesarios estudios más avanzados como TAC o RM²¹. En nuestra población el sitio de afección más común fue de T5 a T9 con presencia de lesiones osteolíticas, xifosis y compresión medular en todos los casos. Se realizaron además radiografías de tórax en búsqueda de tuberculosis pulmonar concomitante, encontrando alteraciones en el 16% de los casos; sin embargo, solo se confirmó en dos pacientes con cultivo positivo en esputo para *M. tuberculosis*, lo que corresponde al 4% de la población, por debajo del rango reportado en la literatura de 6.9% a 29%^{22,23}.

Se realizó abordaje conjunto con el departamento de inmunología para la búsqueda de inmunodeficiencias primarias sin encontrar resultados positivos, aunque algunos reportes describen una frecuencia de presentación concomitante de VIH con TB osteoarticular del 10% al 27%, principalmente en población adulta³¹.

CONCLUSIONES

El diagnóstico de tuberculosis osteoarticular en pediatría continua siendo un reto debido a la presentación clínica insidiosa; su importancia radica en la elevada frecuencia de complicaciones y las posibles secuelas relacionadas a esta patología.

En nuestro estudio, la infección a nivel osteoarticular representa el 14% de todas las formas de infección por tuberculosis y el 18% de las formas extrapulmonares. Esta forma extrapulmonar debe considerarse en pacientes con dolor local, inflamación de tejidos blandos y fiebre, así como una causa de lesiones líticas en hueso en pacientes pediátricos.

Mycobacterium bovis no debe de ser olvidado como agente etiológico de infección osteoarticular en países en los que de manera rutinaria se realiza la inmunización con BCG.

Este estudio presenta diferentes observaciones prácticas y útiles para el pediatra y pretende establecer fundamentos y criterios para un diagnóstico temprano y oportuno de la enfermedad, así como describir las características clínicas y bioquímicas del proceso infeccioso en un Hospital de tercer nivel de atención y servir como referencia para la práctica clínica ambulatoria del personal de salud.

TABLAS

Tabla 1. Características clínicas, microbiológicas y sitios de lesión sea.

Características	n (%)
Clínica	
Dolor	43 (100)
Fiebre	16 (37)
Perdida de peso	2 (4)
Edema de la articulación	4 (9)
Deformidad axial ^a	19 (44)
Astenia – adinamia	12 (27)
Mialgias	3 (7)
Cefalea	1 (2)
Tos	1 (2)
Dolor abdominal	1 (2)
Microbiología	
Cultivo (+) ^b	5 (15)
Tinción de Ziehl-Neelsen (+) ^b	5 (29)
PCR (+) ^b	5 (55)
Histología (+)	38 (97)
PPD (+) ^b	14 (46)
COMBE (+) ^b	10 (23)
Sitios de lesión ósea	
Vertebral	19 (44)
Cadera	6 (14)
Rodilla	5 (12)
Parrilla costal	3 (7)
Fémur	2 (5)
Astrágalo	1 (2)
Radio	1 (2)
Tibia	1 (2)
Maxilar	1 (2)
Humero	1 (2)
Iliaco	1 (2)
Tobillo	1 (2)
Codo	1 (2)
^a La deformidad axial solo se informa para los casos de mal de Pott ^b Las pruebas de cultivo, Tinción de Ziehl-Neelsen, PCR, PPD y estudio COMBE nos realizaron en todos los casos	

Tabla 2. Localización de la tuberculosis osteoarticular en nuestra población comparada con otros autores.

Referencias	Instituto Nacional de Pediatría N =	Mateo N =	Enache N =	Houshian N =	Davies N =
Localización					
Vertebral	19	64	0	49	36
Rodilla	5	8	11	7	11
Tobillo	1	8	8	0	8
Codo	1	2	11	5	5
Muñeca	0	6	26	4	11
Cadera	6	0	10	6	9
Costilla	3	2	26	2	1
Esternoclavicular	0	6	0	3	2
Sacroilíaca	1	9	0	0	4
Pie	1	0	0	5	3
Tibia	1	0	0	2	2
Fémur	2	6	10	5	2
Otros	3	0	5	3	5

Modificada de: Pigrau-Serrallach C, Rodríguez-Pardo D. Bone and joint tuberculosis. Euro Spine J (2013) 22 (Suppl 4): S556-S566.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nicklisch N, Maixner F, Ganslmeier R, Friederich S, Dresely V, Meller H et al. Rib lesions in skeletons from early neolithic sites in Central Germany: On the trail of tuberculosis at the onset of agriculture. *American Journal of Physical Anthropology*. 2012;149(3):391-404
2. Contreras López E. Tuberculosis ósea en las culturas prehispánicas de México: comparación morfológica entre la colección ósea del Centro Ceremonial México Tlatelolco (1337-1521 d.c), con casos de tuberculosis moderna en material de autopsias del Hospital General de México. [Especialidad]. Universidad Nacional Autónoma de México; 2010.
3. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2018. Available at https://www.who.int/tb/publications/global_report/tb18_ExecSum_web_4Oct18.pdf?ua=1. [Accessed 3 February 2019]
4. Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades: Dirección del programa de Micobacteriosis. Available at http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/portada_tuberculosis.html [Accessed 3 February 2019]
5. Cosivi O, Meslin FX, Daborn CJ, Grange JM (1995) Epidemiology of Mycobacterium bovis infection in animals and humans, with particular reference to Africa. *Rev Sci Tech* 14: 733–746
6. Stark J, Donald P. Handbook of Child and Adolescent Tuberculosis. 1st ed. New York: Oxford University Press; 2016.
7. Davies PDB. The natural history of tuberculosis in children. *Tubercle*. 1961;42(Suppl):1–40.
8. Cruz AT, Starke JR (2010) Pediatric tuberculosis. *Pediatr Rev* 31: 13–25
9. Devrim I, Aktürk H, Bayram N et al (2014) Differences between pediatric extrapulmonary and pulmonary tuberculosis: a warning sign for the future. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 6:e2014058

10. Yoon HJ, Song YG, Park WI, Chol JP, Chanh KH, Kim JM (2004) Clinical manifestations and diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Yonsei Med J* 45:453–461
11. Pigrau-Serrallach C, Rodríguez-Pardo D. Bone and joint tuberculosis. *Euro Spine J* (2013) 22 (Suppl 4): S556-S566
12. Culqui-Lévano D, Rodríguez-Valín E, Donado-Campos J. Analysis of extrapulmonary tuberculosis in Spain: 2007-2012 National Study. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017; 35 (2): 82-87
13. Buonsenso et al. A twenty-year retrospective study of pediatric tuberculosis in two tertiary hospitals in Rome. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 31 (10). 2012; 1022-1026
14. Weng CH, Chi CH, Shih P, Ho CH, Po Lin, Chou CH, Wang JH, Ho MW (2010) Spinal tuberculosis in non-HIV infected patients: a 10-year experience of a medical centre in central Taiwan.
15. Kenyon P. Tuberculous vertebral osteomyelitis. Findings of a 10-year review of experience in a UK centre. *J Infect* 59:372–373 *J Microbiol Immunol Infect* 43:464–469
16. Mulleman D, Mammou S, Griffoul I, Avimadje A, Goupille P, Vallat JP (2006) Characteristics of patients with spinal tuberculosis in a French teaching hospital. *Joint Bone Spine* 73:424–427
17. García-Lechuz J, Julve R, Ruiz-Serrano J, Muñoz P (2002) Espondilitis tuberculosa o enfermedad de Pott: experiencia en un hospital general. *Enf Infecc Microbiol Clin* 20:5–9
18. Expert group meeting report. Using the Xpert MTB/RIF assay to detect pulmonary and extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults and children. WHO 2013.
19. Lin WL, Chiu NC, Lee PH, Huang ASE, Huang FY, Chi H, et al. Management of *Bacillus Calmette-Guerin* osteomyelitis/osteítis in immunocompetent children-A systematic review. *Vaccine*. Elsevier Ltd. 2015

20. Chiu NC, Lin MC, Lin WL, Wang SY, Chi H, Huang LM et. al. Mycobacterium Bovis bcg-associated osteomyelitis/osteítis, Taiwan. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(3): 539-40
21. Houshian S, Poulsen S, Riegels-Nielsen PR (2000) Bone and joint tuberculosis in Denmark. Increase due to immigration. *Acta Orthop Scand* 71:312–315
22. Jutte PC, Louenhout-Royackers JH, Borgdorf MW, Horn JR (2004) Increase of bone and joint tuberculosis in the Netherlands. *J Bone Joint Surg* 86:901–904
23. Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, Lobue PA, Armstrong LR (2009) Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-96. *Clin Infect Dis* 49:1350–1357
24. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015: 805-831
25. World Health Organization. *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children.* Geneva, Switzerland: WHO Press; 2010. Available at http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500449_eng.pdf. [Accessed 6 February 2019]
26. Colmenero JD, Jiménez-Mejía ME, Reguera JM, Palomino- Nicas J, Ruiz-Mesa JD, Márquez-Rivas J, Lozano A, Pacho'n J (2004) Tuberculous vertebral osteomyelitis in the new millennium: still a diagnostic and therapeutic challenge. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 23:477–483
27. Kruk ME, Schwalbe NR, Aguiar C. Timinf of default from tuberculosis treatment: A systematic review. *Tropical Medicine and International Health.* 13 (5); 2008; 703-712.
28. Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, Lobue PA, Armstrong LR (2009) Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-96. *Clin Infect Dis* 49:1350–1357
29. Turgut M (2001) Spinal tuberculosis (Pott's disease): its clinical presentation, surgical management, and outcome. A survey study on 694 patients. *Neurosurg Rev* 24:8–13

30. Alothmqaan A, ZiadM Awada A, Al-mahmood S, Al-shadoon S, Rahman M, Khan M (2001) Tuberculous spondylitis: analysis of 69 cases from Arabia Saudi. *Spine* 26:E565–E570
31. Pertuiset E, Beaudreuil J, Liote F, Horusitsky A, Kemiche F, Richette P, Clerc-Weyl D, Cerf I, Dorfmann H, Glowinski J, Crouzet J, Ziza JM, Bardin T, Meyer O, Dryll A, Kahn MF, Kuntz D (1999) Spinal tuberculosis in adults. A study of 103 cases in developed country, 1980-1994. *Medicine (Baltimore)* 78:309–320