

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO  
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA.**

**HOSPITAL DEL NIÑO D.I.F. HIDALGO**

**TEMA:**

**“PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD TUBERCULOSA ENTRE  
CONTACTOS PEDIÁTRICOS DE ENFERMOS  
MULTIFÁRMACORESISTENTES (MFR) DEL ESTADO DE HIDALGO,  
SEGUIMIENTO DE 20 MESES”**

**QUE PRESENTA EL C. JOSÉ ANTONIO MADRID GÓMEZ TAGLE  
MÉDICO PEDIATRA**

**PARA OBTENER  
EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**DRA. ROSALÍA JARILLO MENDÍA  
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA  
Y PROFESOR TITULAR**

**DRA. GEORGINA ROMO HERNÁNDEZ.  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA MÉDICA  
ASESOR DE TESIS**

**DR. MARIO ISIDORO ORTIZ RAMÍREZ.  
ASESOR METODOLÓGICO**

**PERIODO DE LA ESPECIALIDAD 2006 – 2008.  
PERIODO DE LA TESIS 2008- 2010.**

**LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO.**

C.D. JOSÉ LUIS ANTÓN DE LA CONCHA.  
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS  
DE LA SALUD DE LA U.A.E.H.

---

DRA. GRACIELA NAVA CHAPA.  
JEFA DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA  
DEL INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD.

---

DRA. ANGELINA FRANCO SUÁREZ.  
JEFA DE POSTGRADO DEL ÁREA ACADÉMICA  
DE MEDICINA. DEL ICSA

---

**HOSPITAL DEL NIÑO DIF Y DESARROLLO INTEGRAL DE LA FAMILIA  
(DIF)**

DR. JOSÉ ANTONIO COPCA GARCÍA.  
DIRECTOR MÉDICO DEL HOSPITAL  
DEL NIÑO DIF.

---

DRA. GEORGINA ROMO HERNÁNDEZ.  
COORDINADORA DE ENSEÑANZA E  
INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL DEL NIÑO DIF.  
Y ASESORA DE TESIS.

---

DR. MARIO ISIDORO ORTIZ RAMÍREZ.  
DR. EN CIENCIAS CON ESPECIALIDAD  
EN FARMACOLOGÍA ASESOR DE TESIS.

---

## **DEDICATORIA**

A mi hijo Marco Antonio Madrid Jiménez (CHIMO) por ser mi pedacito de cielo, el motivo de mi vida y amor, gracias por tus sonrisas y alegría por regalarme la felicidad de cada día, TE AMO.

## **AGRADECIMIENTOS.**

A la Dra. Beatriz Adriana Sánchez Reyes. Gracias por conducir mi aprendizaje al mundo maravilloso de la infectología pediátrica, por ser un ejemplo de profesionalismo hacia los niños.

A mis maestras de infectología a la Dra. Rosalía Jarillo Mendía, Edna J. Arreola Bautista, Alma E. Ponce Gil.

Al Dr. Juan Manuel López Cadena. Por haberme apoyado durante todo este tiempo y haber confiado en mí desde el día que puse el primer pie en el hospital, por ese cariño al hospital del cual traigo la camiseta.

A la Dra. Socorro Lara Gutiérrez por los consejos, enseñanza y amistad y por los jalones de orejas.

A mis compañeros pediatras y amigos: Dra. Rosario Soto, al Dr. Facundo García Membrillo (Maestro Facus).

A mis asesores de tesis Dr. Mario Isidoro Ortiz Ramírez y Georgina Romo Hernández. Por todo el apoyo para la conclusión de mi estudio.

En especial al Dr. Emilio Cervantes Islas. Cirujano pediatra, maestro, de quien pude tomar como ejemplo el trabajo y lucha por las cosas que queremos. Hasta el cielo un abrazo.

A mis padres José Antonio y Marcela, a Mis Hermanas Nancy y Marcela, al Elías por el apoyo de todos los días.

A Carmen Jiménez Carrión, por su apoyo y por darme la más hermosa de las alegrías de mi vida (Mi Hijo).

A Alejandra Ruiz Pérez por la paciencia y el apoyo incondicional.

A DIOS que se encargó de poner en mi vida a todas las personas maravillosas que me han hecho lo que soy el día de hoy.

MUCHAS GRACIAS.....

## **Prólogo.**

El *Mycobacterium tuberculosis* fue descubierto y aislado por Roberto Koch el 24 de Marzo de 1882, este hecho demostró de manera definitiva el carácter infeccioso de la enfermedad.

Descubrimientos de la época como los Rayos X y la realización de estudios anatomopatológicos dieron origen a la Tisiología y con ello al inicio de la lucha contra esta enfermedad que es considerada como uno de los azotes de la humanidad.

En la actualidad es considerada la enfermedad infecciosa más extendida y fatal de todos los tiempos, infecta al 30% de los habitantes del mundo y de estos un 5 a 10% desarrolla la enfermedad en cualquier momento de la vida.

En México el 10% del total de casos de tuberculosis activa se presentan en niños, las formas pulmonar y ganglionar son las más frecuentes; el diagnóstico en la edad pediátrica constituye un reto clínico, debido a su presentación y características como es la nula o escasa cantidad de bacilos.

La amenaza que representa la aparición de casos multifármacorresistentes debe alertarnos para iniciar con actividades preventivas y de seguimiento, que puedan hacer la diferencia en el control de la tuberculosis y de esta manera evitar tanto la infección como la progresión de ésta a enfermedad activa con todo el contexto que representa la disminución de la sensibilidad a fármacos, como el escaso acceso a medicamentos de segunda línea y la menor posibilidad de curación.

Este trabajo recopila el estudio de contactos pediátricos de enfermos con tuberculosis pulmonar activa y cepas de *Mycobacterium tuberculosis* con multifármacorresistencia demostrada por cultivo y pruebas de fármacosensibilidad.

Los resultados obtenidos permiten establecer medidas de control como la profilaxis con isoniacida a dosis de 20 mg/Kg/día, en los casos de multifármacorresistencia (MFR), así como su seguimiento, clínico y bacteriológico.

Hacer vigilancia activa de contactos que esperamos se traduzca en un mejor control del problema que actualmente significa la tuberculosis y la resistencia a fármacos.

Dr. José Antonio Madrid Gómez Tagle.  
Residente de infectología pediátrica.  
Hospital del Niño DIF.

<b>Índice General.</b>	<b>Página.</b>
Portada.....	I
Hoja de firmas.....	II
Dedicatoria y agradecimientos.....	III
Prólogo.....	IV
Índice General.....	V
Índice de figuras y cuadros.....	VI
Resumen.....	VII
Abstract.....	VIII
Introducción.....	1
Diagnóstico de tuberculosis en pacientes pediátricos.....	5
Fármacorresistencia en tuberculosis.....	6
Tuberculosis multifármacorresistente en niños.....	8
Panorama epidemiológico de la tuberculosis en el Estado de Hidalgo.....	9
Planteamiento del problema.....	14
Justificación y uso de resultados.....	15
Hipótesis.....	17
Objetivo general.....	18
Objetivos específicos.....	18
Metodología.....	19
Resultados.....	25
Desglose de resultados del estudio de contactos.....	26
Quimioprofilaxis a contactos.....	28
Discusión.....	29
Conclusiones.....	30
Bibliografía.....	31
Anexos.....	33

<b>Índice de Figuras y Gráficos.</b>	<b>Página.</b>
<b>FIGURAS.</b>	
<b>Figura A:</b> Complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> y micobacterias recientemente incorporadas.....	3
<b>Figura B:</b> Complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , de acuerdo al polimorfismo de nucleótidos.....	4
<b>Figura C:</b> Tele de tórax con lesiones radiológicas de neumopatía cavitaria extensas en un caso de TBP – MFR del Estado de Hidalgo.....	5
<b>Figura D:</b> Lateral izquierda de tórax con lesiones radiológicas de neumopatía cavitaria extensas en un caso de TBP – MFR del Estado de Hidalgo.....	5
<b>Figura E y F:</b> Aspecto de las lesiones de tuberculosis intestinal con resistencia a fármacos, en un adolescente de 12 años diagnosticado en el hospital del niño DIF en 2007.....	5
<b>Figura G:</b> Primoinfección e inducción de la inmunidad adaptativa dependiente de los linfocitos T.....	7
<b>Figura H:</b> Numero de casos de tuberculosis pulmonar Por municipio en el 2008.....	11
<b>Figura I:</b> Tasa de incidencia por 100,000 habitantes en el 2008.....	12
<b>Figura J:</b> Casos de tuberculosis pulmonar del 2006 al 2009.....	13
<b>Figura K:</b> Tasa de mutación a partir de la cual surgen mutantes resistentes a fármacos antituberculosos.....	14
<b>Figura L:</b> Población bacilar estimada de acuerdo al tipo de lesión tuberculosa.....	14
 <b>GRÁFICAS</b>	
<b>Gráfica 1:</b> Localización de la tuberculosis por grupo de edad población menores de 18 años México 2000 – 2005.....	4
<b>Gráfica 2:</b> Distribucion por institucion de casos nuevos de tuberculosis pulmonar en todas sus formas en el 2008. ....	6
<b>Gráfica 3:</b> Desglose de resultados del estudio de contactos.....	29

## RESUMEN.

La tuberculosis es la enfermedad infecciosa más devastadora de la humanidad, causada por *Mycobacterium tuberculosis*, considerado el mayor asesino como patógeno único. La organización mundial de la salud, declaró a la tuberculosis emergencia mundial en 1994. La mayoría de las infecciones, son asintomáticas y cuando sobreviene enfermedad, los hallazgos clínicos de tuberculosis fármacorresistente son indistinguibles de las manifestaciones producidas por la enfermedad sensible. En México han incrementado el número de casos de tuberculosis y fármacorresistencia, considerándose una emergencia epidemiológica que pone en riesgo la seguridad en salud de la población.

**Objetivo:** Determinar la eficacia de la profilaxis de contactos pediátricos de enfermos multifármacorresistentes.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio ensayo clínico, cuasi experimental, seleccionando contactos pediátricos de pacientes con tuberculosis multifármacorresistentes, realizándose PPD, baciloscopías y estudio radiológico. Estableciendo el escenario de profilaxis y otorgando dosis altas de isoniacida a contactos con resistencia concomitante a Isoniacida (H) y Rifampicina (R) llamados multifármacorresistentes (MFR).

**Resultados:** Se otorgaron 17 profilaxis a contactos de 10 enfermos con tuberculosis pulmonar y multifármacorresistencia otorgando profilaxis, a los infectados y menores de 5 años con resultados negativos. Haciendo el seguimiento clínico y bacteriológico durante 20 meses, determinando que la profilaxis con isoniacida a dosis altas es efectiva para los contactos MFR.

**Importancia del estudio:** Radica en que existe poca y controvertida información sobre las pautas de profilaxia de los contactos pediátricos de enfermos con tuberculosis activa multifármacorresistente (MFR).

## ABSTRACT

Tuberculosis is the most devastating infectious disease of mankind, caused by *Mycobacterium tuberculosis*, considered the largest single pathogen murderer. The World Health Organization declared tuberculosis a global emergency in 1994. Most infections are asymptomatic and when disease occurs, clinical findings of drug-resistant tuberculosis are indistinguishable from those produced by the disease manifestations sensitive. In Mexico have increased the number of cases of tuberculosis and drug resistance, epidemiological considered an emergency that threatens the health safety of the population.

Objective: To determine the effectiveness of prophylaxis of contacts multidrug pediatric patients. <BR>Material and methods: We conducted a clinical trial, quasi-experimental, selecting pediatric contacts of patients with MDR-TB, PPD carried out, smear and radiological study. Setting the stage for prophylaxis and giving high doses of isoniazid to contacts with concomitant resistance to isoniazid (H) and Rifampicin (R) called multidrug (MDR).

Results: 17 were given prophylaxis to contacts of 10 patients with pulmonary tuberculosis and multidrug giving prophylaxis to infected children under 5 years with negative results. Making the clinical and bacteriological monitoring for 20 months, determining that isoniazid prophylaxis is effective at high doses for contacts MDR.

<BR>Importance of the study: is that there is little and controversial information on patterns of pediatric prophylaxis of contacts of patients with active tuberculosis multidrug resistant (MDR).



## INTRODUCCIÓN.

La tuberculosis es la enfermedad infecciosa más devastadora de la humanidad, causada por *Mycobacterium tuberculosis*, considerado el mayor asesino como patógeno único.<sup>1</sup> La organización mundial de la salud (OMS) declaró a la tuberculosis emergencia mundial en 1994.<sup>2</sup> La mayoría de las infecciones, son asintomáticas y cuando sobreviene enfermedad, los hallazgos clínicos de tuberculosis fármacorresistente son indistinguibles de las manifestaciones por la enfermedad sensible.<sup>3</sup> En México han incrementado el número de casos de tuberculosis y fármacorresistencia, considerándose una emergencia epidemiológica que pone en riesgo la seguridad en salud de la población.<sup>4</sup>

La tuberculosis (TB), proviene del griego *φθίσις* y del latín *phthisis*, que significa consunción, es una enfermedad infecciosa, causada por especies del género *Mycobacterium*, todas ellas pertenecientes al complejo *Mycobacterium tuberculosis* (Figuras A y B).

Figura A: Complejo *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias recientemente incorporadas.<sup>8</sup>

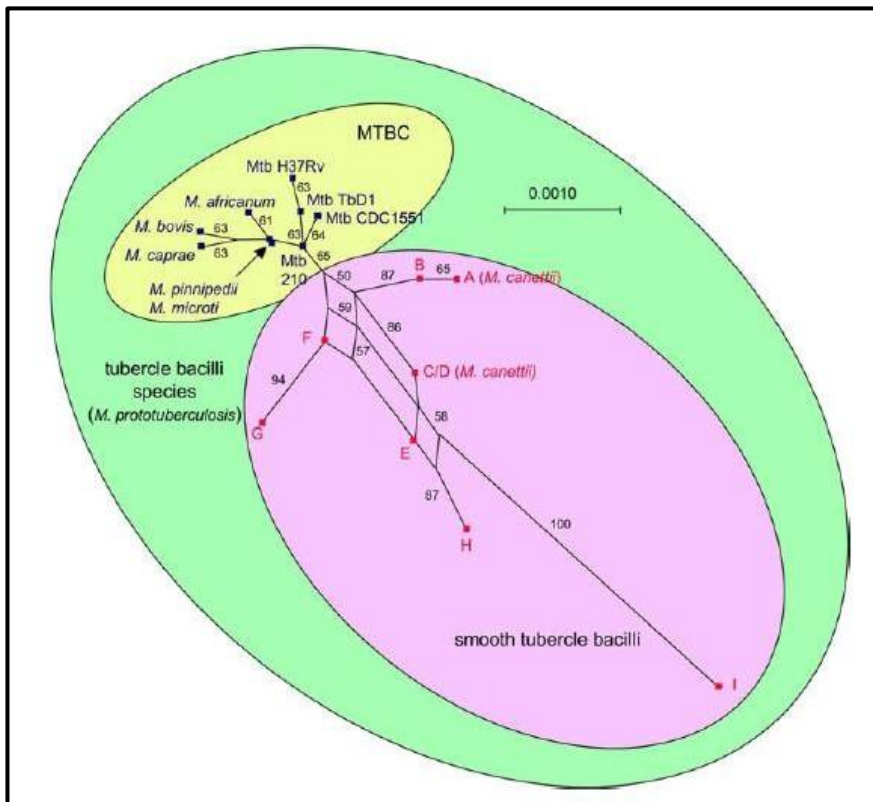
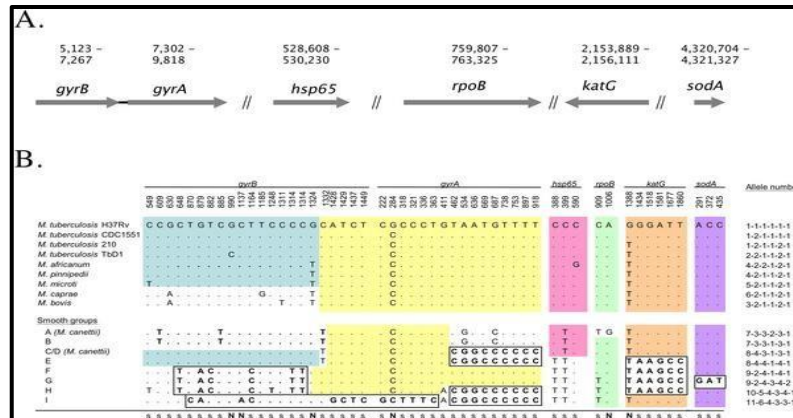


Figura B: Complejo *Mycobacterium tuberculosis*, de acuerdo al polimorfismo de nucleótidos.<sup>8</sup>

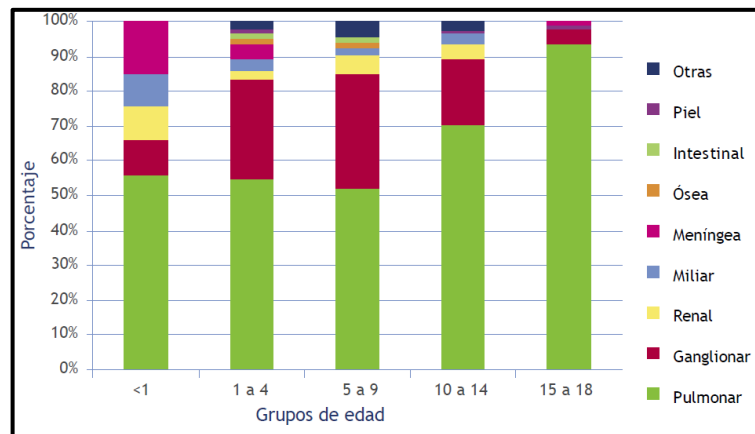


La especie más importante y representativa, causante de tuberculosis es el *Mycobacterium tuberculosis* o bacilo de Koch (BK),<sup>5</sup> sigue siendo la enfermedad infecciosa de mayor impacto que existe en el mundo, a pesar de los esfuerzos que se han invertido para su control.

Las cifras actuales de infectados, enfermos y muertos por esta vieja endemia, obligan a realizar una profunda reflexión de lo que está fallando en el control de una enfermedad curable y prevenible en la comunidad desde hace varias décadas, otras micobacterias como *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, y *M. microti* <sup>6,7</sup> y las recientemente incorporadas *M. caprae* y *M. pinnipedii*. Pueden causar también tuberculosis, pero estas especies no lo suelen hacer en el individuo sano.<sup>8</sup>

Es una enfermedad predominantemente pulmonar (Figura C y D) pero puede afectar el sistema nervioso central, el sistema linfático, circulatorio (forma miliar), genitourinario, gastrointestinal (Figura E y F), huesos, articulaciones y piel (Grafica 1).<sup>11</sup>

Grafica 1: Localización de la tuberculosis por grupo de edad en población de menores de 18 años México 2000 – 2005.

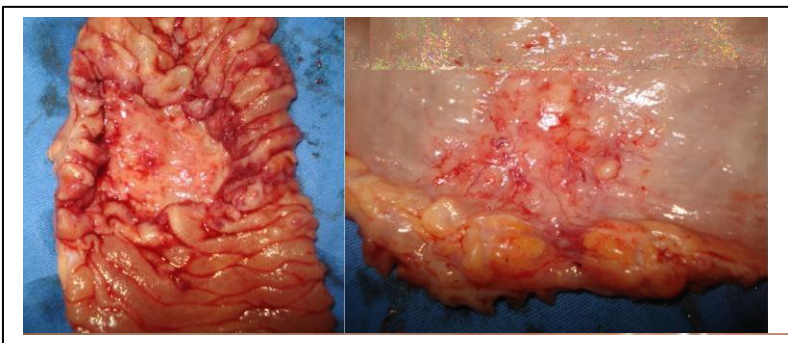


La afectación respiratoria se manifiesta clásicamente por tos con o sin expectoración por más de 15 días, o bien hemoptisis, fiebre intermitente, diaforesis nocturna, escalofríos y pérdida de peso.<sup>9</sup>

Figuras C y D. Corresponden a lesiones radiológicas de neumopatía cavitaria extensa en un paciente de 19 años de edad con tuberculosis pulmonar multifármacorresistente (MFR) del Estado de Hidalgo.



Figuras E y F. Aspecto de las lesiones de tuberculosis intestinal con resistencia a fármacos, en un adolescente de 12 años diagnosticado en el Hospital del Niño DIF en el 2007.<sup>10</sup>



Las personas que tienen contacto cercano con una persona diagnosticada con tuberculosis deben ser sometidas a pruebas para descartar que estén infectados.<sup>9</sup> La resistencia a fármacos antituberculosos se está volviendo un creciente problema. La prevención de la tuberculosis radica en programas de rastreo y vacunación, con BCG. <sup>9</sup> La enfermedad se transmite por vía aérea, cuando un enfermo con tuberculosis pulmonar (TBP) activa o (Bacilífero) tose, estornuda o escupe.<sup>9</sup>

En 1999 la OMS cifró en 3,689, 833 los nuevos casos de tuberculosis en el mundo y en 8, 500,000 los casos totales, con una tasa global de 141/100,000 habitantes.<sup>9</sup> En el informe de la OMS de 2003, se estima en 8 millones (140/100,000) los nuevos casos de TB, de los cuales 3,9 millones (62/100,000) son bacilíferos y 674,000 (11/100,000) están

coinfectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). La tuberculosis mantiene una prevalencia de 245/100,000 habitantes, y una tasa de mortalidad de 28/100,000.<sup>9</sup>

En México, se ha desarrollado un modelo de atención de mejora de la calidad de vida en la población afectada o en riesgo de esta enfermedad. A pesar de los enormes progresos, todavía hoy se registran en México en promedio 2,000 muertes y 15,000 casos nuevos al año y cada vez se identifica más la ocurrencia de TB en grupos específicos de población que requieren de acciones igualmente específicas.<sup>11</sup>

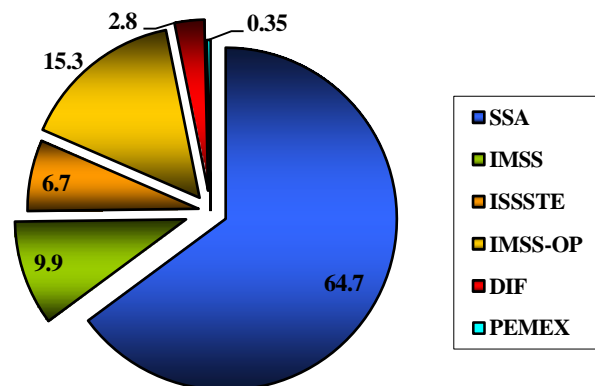
Por otra parte la OMS estima que la TB afecta entre 5-30% de la población infantil y calcula que de los 9 millones de casos nuevos de TB que se reportan cada año, 1'300,000 son menores de 15 años de edad. Del total de los casos reportados la TB infantil representa el 10%, y las formas clínicas más frecuentes son: pulmonar, ganglionar, renal y meníngea; con una tasa global de 3.7/100,000 habitantes, discretamente mayor en el género masculino. De los 3 millones de muertes que se registran a nivel mundial por TB 450,000 son niños.<sup>11</sup>

En México, los estados con tasas más altas de TB en la población pediátrica son: Baja California norte, (18.5) Tamaulipas, (7.9) Baja California Sur, (7.5) y Sonora (7.5).<sup>11</sup>

En Hidalgo el total de los casos en niños representa el 9%; las formas pulmonar y ganglionar son las más frecuentes.<sup>12</sup>

En el 2008 en el Estado de Hidalgo, se detectaron 281 casos de tuberculosis activa en todas sus formas, por orden de frecuencia el mayor número de casos se registraron en Huejutla, Pachuca y Zimapán. En este mismo año (2008) los casos de TB activa en todas sus formas se distribuyeron de la siguiente manera: SSA 65%, IMSS 15%, IMSS régimen oportunidades: 10%, ISSSTE 7% y DIF 3% (Gráfica 2).<sup>12</sup>

Gráfica 2: Distribución por institución de casos nuevos de tuberculosis pulmonar en todas sus formas en 2008.<sup>12</sup>



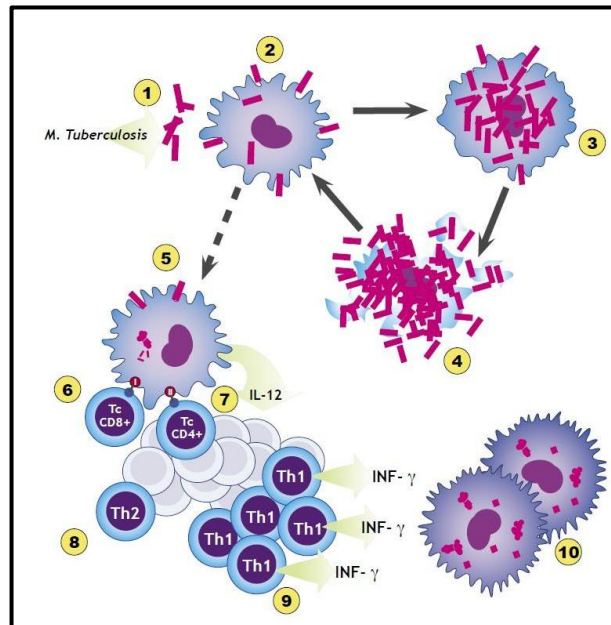
## DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.

El diagnóstico de la TB infantil es difícil debido a que los niños son paucibacilares. Y la gran mayoría de los casos son identificados en la consulta, en medicina preventiva y en los servicios de hospitalización. Por lo anterior, la infección en la mayoría de los niños es latente, misma que en ciertas condiciones ambientales y del hospedero puede evolucionar a enfermedad en cualquier momento de su vida.<sup>11</sup>

Aproximadamente 5 al 10% de los niños primoinfectados progresan a enfermedad activa, de ahí la importancia del estudio de contactos. Estimándose que por cada enfermo de TBP activa existen de 10 a 15 personas con tuberculosis latente.<sup>11</sup>

La historia natural de la tuberculosis pulmonar se inicia con la primoinfección tuberculosa, que puede conducir a un cuadro agudo con o sin expresión extrapulmonar o bien a un estado de tuberculosis latente; el progreso de la infección es limitado por la inducción de inmunidad adaptativa mediada por respuesta celular (dependiente de linfocitos T) y requiere de algún factor endógeno o exógeno que altere los mecanismos de defensa que favorezca la multiplicación bacilar y la aparición de la enfermedad. (Figura G)<sup>11</sup>

**Figura G:** Primoinfección e inducción de la inmunidad adaptativa dependiente de los linfocitos T.<sup>11</sup>



Para lograr un mejor control de la tuberculosis se estableció el “Plan estratégico en México”, con metas para 2006 a 2015, dirigidas al diagnóstico, tratamiento, detección de tuberculosis latente y la atención en grupos vulnerables como son la población pediátrica, pacientes inmunocomprometidos, reclusorios, población indígena y en pacientes con farmacorresistencia.<sup>13</sup>

### **FARMACORRESISTENCIA EN TUBERCULOSIS.**

La fármacorresistencia se entiende: “Al concepto microbiológico en el que un microorganismo del complejo *Mycobacterium tuberculosis* aislado de un enfermo, no es susceptible a la acción de uno o varios fármacos antituberculosos”. Se considera tuberculosis multifármacorresistente (TB MFR) “cuando un aislamiento de este complejo no es susceptible, al menos, a la acción de isoniacida (H) ni de rifampicina (R) administrados en forma simultánea.”<sup>14</sup>

Una teoría sobre la fármacorresistencia en tuberculosis se explica como el resultado de múltiples mutaciones genómicas en su continua división. Esto condiciona que los medicamentos antituberculosos no sean efectivos frente a *M. tuberculosis*, por lo que fenotípicamente se comporta con resistencia.<sup>15</sup>

Existen diferentes tipos de fármacorresistencia en tuberculosis, la resistencia primaria se presenta cuando los pacientes en los que se identifica resistencia a algún fármaco antituberculoso y que nunca han recibido tratamiento con estos fármacos (resistencia en casos nuevos). Este tipo de resistencia involucra la transmisión de una cepa con resistencia natural. La resistencia primaria se manifiesta en la mayoría de las veces a un solo fármaco y es excepcional a dos o más fármacos antituberculosos y la resistencia secundaria o adquirida, se encuentra en pacientes en los que hay evidencia de al menos un tratamiento anterior con más de un mes de duración.<sup>16</sup>

La mayoría de las veces es ocasionada por la mala prescripción y uso de los fármacos antituberculosis, en la fármacorresistencia adquirida suele encontrarse resistencia a dos o más medicamentos y es relativamente frecuente la aparición de cepas con multifármacorresistencia,<sup>16</sup> la resistencia a fármacos antituberculosos es un problema de salud pública, la OMS estima que existen 800,000 enfermos multifármacorresistentes (MFR) en el mundo y en niños esta cifra se desconoce.<sup>11</sup>

Se calcula que en el 2007 hubo 0.5 millones de casos de TB MFR, el 85% correspondió a 27 países de Europa, mientras que los cinco países con mayor número de casos fueron la India, China, Rusia, Sudáfrica y Blangadesh.<sup>17</sup>

En México a partir de 2004 se documentó resistencia primaria en 12.4% cepas de *M. tuberculosis* aisladas en adultos y 22.4% con resistencia secundaria a isoniacida. Con una estimación anual de casos nuevos con cepas resistentes de 2.5% del total. Esto se explica porque en pacientes conocidos con cepas resistentes los esquemas de tratamiento empleados con fármacos de segunda línea, antes de 1997 fueron incompletos, sin control adecuado, con escasa supervisión y seguimiento, con riesgo de amplificación de resistencias y de transformar un problema individual en otro familiar y posteriormente social.<sup>11</sup> Conjuntamente, si consideramos que cada persona que enferma de tuberculosis contagia el bacilo de 15 a 20 personas cada año y que las cepas resistentes y extremadamente resistentes se transmiten de la misma manera que las cepas sensibles, las cifras de ciudadanos infectados por el bacilo tuberculoso son enormes, por tanto un diagnóstico epidemiológico real de este escenario en el mundo, es el de una epidemia no controlada de tuberculosis multifármacorresistente (TB MFR).<sup>18</sup>

En Hidalgo la tuberculosis fármacorresistente se reconoce como un problema importante de salud pública controlable; estimándose que cada año los casos nuevos representan el 2.5% del total de los casos.<sup>12</sup>

Entre los años 2001-2008 se identificaron 42 casos, la incidencia de casos es de 5 casos por año.<sup>12</sup> Por lo anterior, tratar de curar a un paciente portador de una cepa resistente es un reto médico, social y técnico, considerando que los métodos diagnósticos y los fármacos necesarios son más costosos con menor eficacia, por mayor tiempo y de difícil acceso, además requieren de atención médica especializada y los efectos adversos son más frecuentes y graves, lo que dificulta el apego al tratamiento, en nuestro país, la dirección del programa nacional de tuberculosis (PNT) entre sus objetivos incluyó formular soluciones factibles para atender la fármacorresistencia y dentro de los objetivos prioritarios se encuentra el estudio de contactos.<sup>19</sup>

Desde el punto de vista epidemiológico el estudio de contactos, es la búsqueda de sintomáticos respiratorios entre los convivientes para detectar casos en forma temprana y cortar la cadena de transmisión.<sup>19</sup> Es importante realizarlo, ya que el riesgo de infección entre contactos familiares con exposición prolongada en tuberculosis puede ser de hasta 30%, al término de un año presenten la enfermedad de 1 a 5%. Y en lactantes infectados el riesgo de enfermar incrementa hasta 10%.<sup>20</sup>

La investigación de contactos, es un componente esencial para el control eficaz de la tuberculosis, en los lugares de baja incidencia la investigación de contactos detecta relativamente pocos casos activos en comparación con países de alta incidencia.<sup>21,22</sup>

La prevalencia de enfermedad activa en contactos de casos de TB MFR de acuerdo a diferentes reportes se encuentra entre 1.7 a 2.7%. Snider y colaboradores en 398 casos índices fármacorresistentes de tuberculosis, encontraron que 1.7% de los contactos desarrollaron tuberculosis activa una década después.<sup>23</sup>

En otra evaluación en USA, de 74 contactos de siete familias de casos índices de TB MFR, el 2.7% de los contactos cursaron con TB MFR.<sup>24</sup>

En 1996 de los contactos de TB MFR en los Estados Unidos sólo 1% presentó tuberculosis activa, mientras que en Perú la carga prevalente de tuberculosis entre los contactos cercanos de casos de TB MFR fue de 3.1%.<sup>24,25</sup>

### **TUBERCULOSIS MULTIFÁRMACORRESISTE EN NIÑOS.**

En lo que respecta a contactos pediátricos de casos con TB MFR, la información sobre la profilaxis y seguimiento es limitada y controversial. Hasta el momento no existe acuerdo en los criterios de manejo de quimioprofilaxis en contactos de TB MFR. Algunos estudios manejan dosis altas de Isoniacida (15-20 mg/Kg/día), Rifampicina (25-30 mg/Kg/día), Etambutol (15-20 mg/Kg/día) y Pirazinamida (15-20 mg/Kg/día) y Etionamida (10-15 mg/Kg/día). Mientras que otros prescriben solo isoniacida a dosis de (5-10 mg/Kg/día). Hasta el momento no existe consenso en la prevención de la infección tuberculosa, pero el uso de fármacos de segunda línea en la quimioprofilaxis en pediatría no se recomienda.<sup>26,27</sup>

Desde la identificación del problema de la TB MFR diversos manejos se han recomendado en contactos pediátricos, así tenemos el recomendado de acuerdo al patrón de sensibilidad de medicamentos (PSM) en base a los resultados de cultivos y pruebas de fármacosensibilidad. Snider y colaboradores identificaron que los casos secundarios de adultos, tuvieron el mismo PSM al de los del caso índice TB MFR; concluyendo que los perfiles de sensibilidad de los casos secundarios eran predecibles a partir de la PSM del caso índice.<sup>23</sup> En ese mismo año, en 20 de 29 (69%) niños con TB MFR activa mostraron un perfil de sensibilidad idéntico al de sus casos índices. En adultos con TB MFR Kritski y colaboradores encontraron entre 46% a 83% de casos secundarios con idéntico PSM al del caso índice.<sup>28</sup>

En Perú, país con características especiales por presentar la más alta prevalencia de TB MFR y extremadamente resistente (XDR), de todo el continente americano, se estima se contagian entre 4-6 personas cada hora y de ellos 10% serán casos de TB MFR.<sup>25</sup> En 2003 en un estudio de seguimiento de cinco años en contactos de pacientes con TB MFR, encontraron que 84% de los contactos desarrollaron TB MFR, con diferente PSM al del caso índice y solo 16% presentó el mismo patrón.<sup>18</sup> Desde entonces los estudios disponibles sugieren una tendencia diferente en el manejo. En Sudáfrica (2007) cuando había falla al tratamiento de fármacos de primera línea en el caso índice, aconsejan cultivo y PSM y en base al resultado modificar el manejo a los contactos pediátricos.<sup>29</sup>

Por consenso de expertos el seguimiento de contactos de TB MFR debe ser de aproximadamente de dos años.<sup>30</sup> Shaaf en un estudio de contactos pediátricos de adultos



con TB MFR manejados con isoniacida como profilaxis, encontraron que la mitad de pacientes tenían resistencia primaria a isoniacida con concentraciones mínimas inhibitorias <2.0 ug/ml. Dichas concentraciones séricas se superan con dosis de 15-20mg/Kg/día en los contactos pediátricos concluyendo que la isoniacida puede administrarse en todos los contactos como tratamiento quimioproláctico.<sup>26</sup>

En cuando al tiempo de administración de la profilaxis algunos señalan un manejo de 6 a 12 meses, con seguimiento durante dos años de iniciada la profilaxis.<sup>27,28</sup>

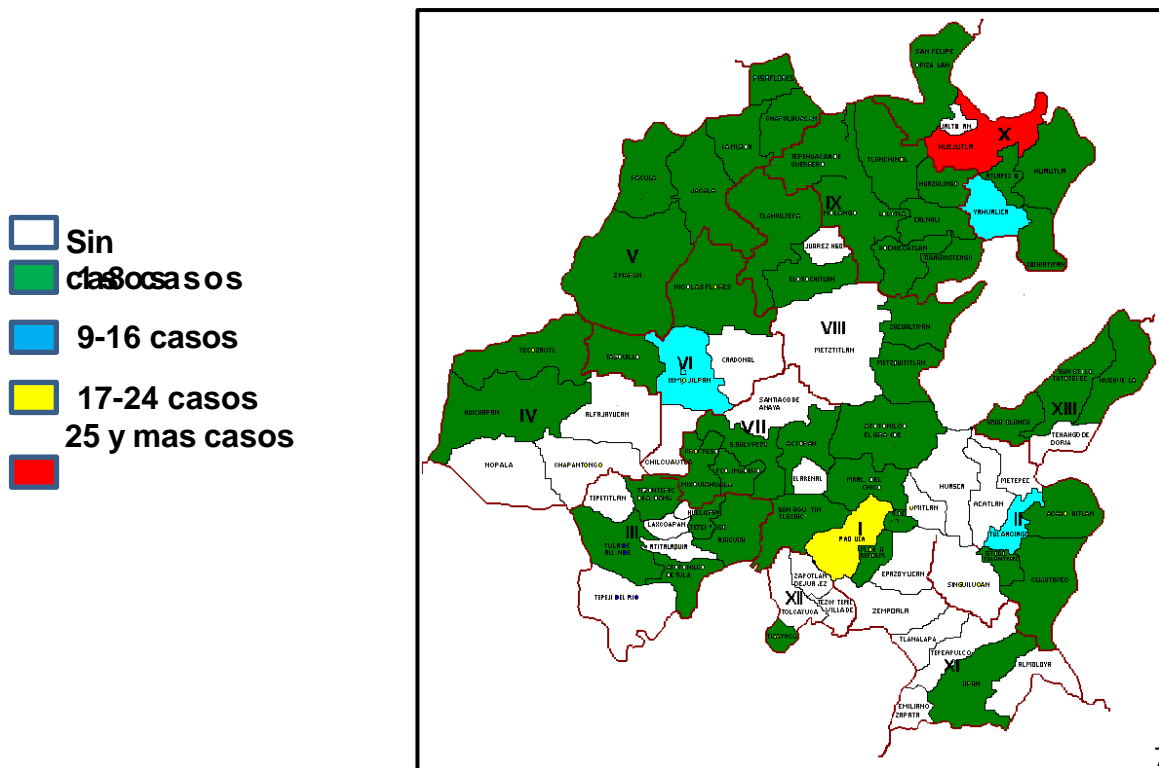
Existe evidencia de que el uso de la profilaxia con isoniacida reduce la mortalidad en 50% y la incidencia de tuberculosis alrededor de 70% en contactos pediátricos con TB / VIH. <sup>26</sup>

### PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO DE LA TUBERCULOSIS EN EL ESTADO DE HIDALGO.

El Estado de Hidalgo cuenta con 84 municipios, 4,282 localidades, el 15% de las localidades tiene menos de 15,000 habitantes y 27 municipios son considerados de alta marginación, estimándose una población de 2,421,606 habitantes de acuerdo con el CONAPO.

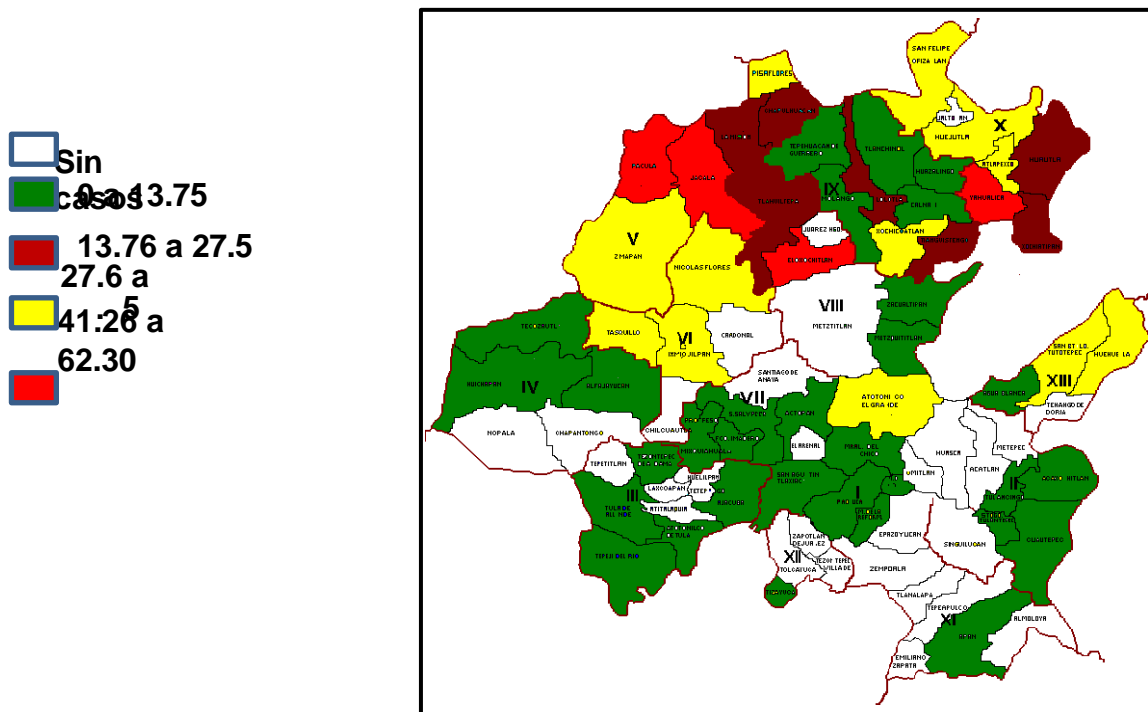
Con un total de casos de tuberculosis en el 2008 de 233 casos. Con una incidencia estatal de 9.7/ 100,000 habitantes. (Figura H)<sup>12</sup>

Figura H: Número de casos de tuberculosis pulmonar en el 2008, por municipios.<sup>12</sup>



Y una tasa de incidencia de 7.5 /100,000 habitantes para el 2008. (Figura: I)<sup>12</sup>

Figura: I. tasa de incidencia de tuberculosis pulmonar en el 2008, por municipios.<sup>12</sup>



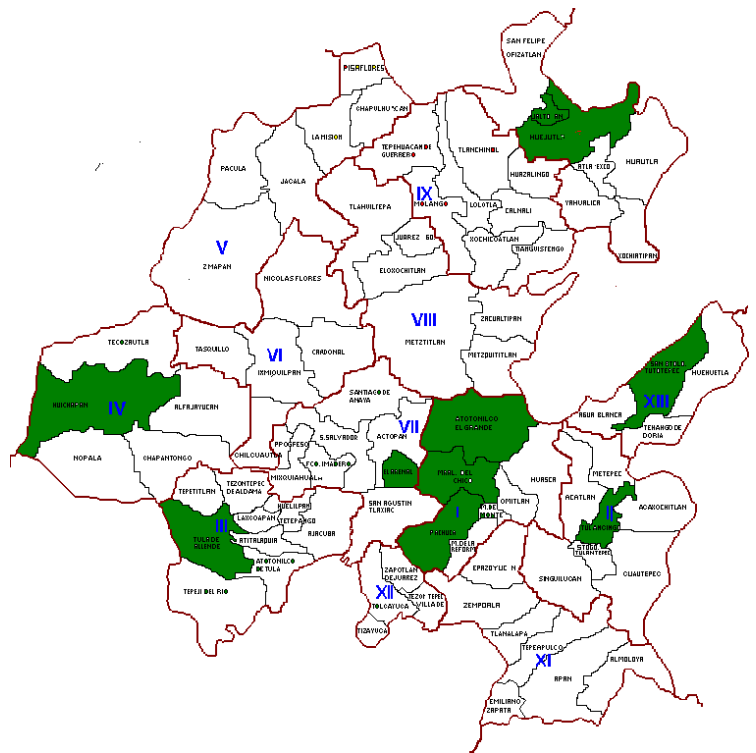
En el 2008 se contabilizaron 233 casos de tuberculosis pulmonar y 20 defunciones, el 2009 se contabilizaron 182 casos de tuberculosis pulmonar y 16 defunciones.

En cuanto a los casos pediátricos en el 2008 se presentaron 19 casos de tuberculosis pulmonar y en el 2009, 12 casos de tuberculosis pulmonar.

Los casos acumulados de enfermos con tuberculosis pulmonar con multifármacorresistencia (MFR) contabilizados hasta el 2009 es de 10 pacientes identificándose hasta el momento 27 contactos menores de 18 años (Figura J).

Figura J: Casos de tuberculosis pulmonar multifármacorresistente desde el 2006 al 2009.<sup>12</sup>

Jurisdicción	MDR	Total
Pachuca	2	2
Tula	1	1
Actopan	1	1
Huichapan	1	1
Huejutla	3	3
Tepehua	2	2
Estatal	10	10



Por último, dentro de las bases bacteriológicas que justifican el tratamiento antituberculoso considerando la posibilidad de resistencias, la quimioterapia presenta características específicas que obligan a considerar aspectos como las mutaciones cromosómicas.<sup>31</sup> En tuberculosis, la resistencia bacteriológica tiene su origen en una mutación cromosómica natural e irreversible, que surge espontáneamente, a partir de un determinado número de bacilos ( $10^m$ ) variable según el fármaco. La probabilidad de una doble mutación frente a dos fármacos exige la suma de dos potencias ( $10^{m+n}$ ) y aún la de tres ( $10^{m+n+p}$ ) para que pueda existir una mutación para tres fármacos. De todas maneras, esta población teórica ya no puede alojarse en el cuerpo humano, cuyas lesiones no suelen exceder de  $10^9$  o  $10^{10}$  bacilos.<sup>31</sup>

Una de las mutaciones más frecuentes a drogas antituberculosas como lo es la isoniazida se presenta de manera natural en 1 x cada 1,000,000 es decir  $1 \times 10^6$ , bacilos.<sup>31</sup> (Figura K)

Figura K: Tasa de mutación a partir de la cual surgen mutantes resistentes a fármacos antituberculosis.<sup>31</sup>

Fármaco	Tasa de mutación	Potencia terapéutica	Margen terapéutico	Toxicidad
De primera línea				
Rifampicina	$1/10^8$	100	2-3	Baja
Isoniazida	$1/10^6$	100	3-4	Baja
Pirazinamida	$1/10^3$	5-10	1-2	Baja
Etambutol	$1/10^6$	3-4	1-2	Baja
Estreptomina	$1/10^6$	30	1	Intermedia
De segunda línea				
Protionamida	$1/10^3$	5	1-2	Alta
Cicloserina	$1/10^3$	3-4	1	Alta
Capreomicina	$1/10^3$	5-10	1	Intermedia
Ofloxacino	$1/10^{6-8}$	–	–	Baja
Clofazimina	$1/10^4$	–	–	Baja

Pero considerando el número de bacilos de acuerdo con la población estimada por el tipo de lesión, la tuberculosis latente, se considera posee una población estimada de 100,000 bacilos =  $1 \times 10^5$ ; por lo que la posibilidad teórica de resistencia a la isoniazida es muy baja.<sup>31</sup> (Figura L)

Figura L: Población bacilar estimada de acuerdo al tipo de lesión tuberculosa.<sup>31</sup>

Infección subclínica o latente	$< 10^5$
Masa caseosa sólida	$10^5$
TBC piel, ganglio, pleura y meninge	$10^2-10^5$
TBC renal	$10^5$
TBC osteoarticular	$10^6-10^8$
Caverna	$10^7-10^9$

TBC: tuberculosis.

Existiendo así diferentes criterios para la profilaxis de pacientes con resistencia a fármacos antituberculosos y que realizando un adecuado estudio de contactos y conociendo el perfil de sensibilidad pueden otorgarse beneficios para prevenir la aparición de nuevos casos con fármacorresistencia.

El máximo beneficio radica en prevenir la infección o la aparición de enfermedad en contactos de enfermos con tuberculosis pulmonar activa y que muestran resistencia a isoniacida y rifampicina de manera concomitante TB MFR, mediante la administración de dosis elevadas de isoniacida de 20 mg/Kg/día, durante 6 a 9 meses.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿La quimioprofilaxis con isoniacida a dosis altas de 20mg/Kg/día a contactos pediátricos de pacientes con tuberculosis pulmonar multifármacorresistente (MFR), podrá prevenir la aparición de enfermedad como tuberculosis activa?

¿Existe beneficio en el estudio de contactos pediátricos y en la selección de profilaxis de acuerdo al perfil de sensibilidad a medicamentos de los casos índice?

¿Es útil la creación de escenarios establecidos para la profilaxis de los contactos de enfermos fármacoresistentes y evitar la aparición de casos nuevos con resistencia primaria?

## JUSTIFICACIÓN Y USO DE RESULTADOS.

La tuberculosis es la infección mayormente extendida en el mundo, estimaciones de la organización mundial de la salud consideran que la tercera parte de la población mundial está infectada por *Mycobacterium tuberculosis*; del 5 al 10% del total de infectados va a desarrollar la enfermedad tuberculosa en cualquier momento de la vida, principalmente en los 2 primeros años tras la infección.

No obstante el conocimiento que se tiene acerca de la enfermedad, sobre su etiología, mecanismo de transmisión, diagnóstico y tratamiento, no ha sido posible de manera significativa la reducción del número de casos, menos aun la posibilidad de erradicarla.

Como parte de las metas del desarrollo del milenio la OMS mediante el Plan Global Alto a la tuberculosis tiene como objetivo detener y mantener en retroceso la incidencia de TB para el año 2015, expandir el acceso a un diagnóstico de alta calidad y contar con tratamiento para todos los casos, salvar a más de 14 millones de personas, tratar a 50 millones de personas contra TB, tratar a todos los pacientes con TB MFR, ingresar a tratamiento antirretroviral a más de 3 millones de personas coinfectadas por TB/VIH, contar con una nueva droga antituberculosa tan efectiva como Isoniacida / Rifampicina para este 2010, desarrollar una nueva vacuna para el 2015 así como contar con pruebas rápidas y no costosas.

Esta intervención se encuentra en marcha, sin embargo en el contexto del país y de cómo se ha visto incrementado el número de casos con resistencia a fármacos, aun estamos distantes de la posibilidad de curar a los casos con TB MFR, debido que no se cuenta con la disponibilidad de fármacos de segunda línea y más aun debilidades como el estudio de contactos en la población pediátrica por las dificultades que representa el diagnóstico en este grupo.

Es por eso que la importancia del estudio radica en el adecuado análisis clínico, radiológico, baciloscópico y de agotar los recursos diagnósticos disponibles como el derivado proteico purificado (PPD) para determinar la posibilidad de infección entre los convivientes de enfermos bacilíferos, mas aun el estudio de la totalidad de los contactos de enfermos con tuberculosis activa, en especial los MFR que requieren no solo de proporcionar la profilaxis de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM -006 para la prevención y control de la tuberculosis en atención primaria a la salud, sino del análisis del perfil de sensibilidad a medicamentos (PSM) y prescribir la dosis correcta del fármaco seleccionado, brindar un adecuado seguimiento, con la finalidad de disminuir la aparición de casos con resistencia primaria y de esta manera impactar en la transmisión

de cepas resistentes y la aparición de nuevos casos, que tienen como característica menor posibilidad de curación y altos costos en vidas humanas y en recursos económicos, debido al alto costo de los medicamentos de segunda línea y su falta de disponibilidad en nuestro medio.

El Estado de Hidalgo cuenta con 84 municipios, 4,282 localidades, el 15% de las localidades tiene menos de 15,000 habitantes y 27 municipios son considerados de alta marginación, estimándose una población de 2,421,606 habitantes de acuerdo con el CONAPO, con un total de casos de tuberculosis en el 2008 de 233 casos.

Y con una incidencia estatal en el 2008 de 9.7 / 100,000 habitantes y una tasa de incidencia de 7.5 /100,000 habitantes para el 2009.

En el 2008 se contabilizaron 233 casos de tuberculosis pulmonar y 20 defunciones, en el 2009 se contabilizaron 182 casos de tuberculosis pulmonar y 16 defunciones.

En cuanto a los casos pediátricos en el 2008 se presentaron 19 casos de TBP y en el 2009 12 casos de tuberculosis pulmonar.

El acumulado de pacientes adultos con TB MFR del 2006 al 2009 es de 10 pacientes, los cuales tienen convivencia con 27 menores de 18 años.

Se planteó realizar el estudio de contactos con la colaboración de la clínica de tuberculosis pediátrica SSA, siendo factible realizar la totalidad de los estudios como rayos X de tórax, baciloscopías en esputo y jugo gástrico, cultivos para micobacterias e intradermoreacción con tuberculina (PPD), a los contactos de pacientes con multifármacorresistencia MFR y de acuerdo al perfil de sensibilidad del caso índice se confirmó el diagnóstico de MFR y se otorgaron 2 tipos de profilaxis con isoniacida a dosis de 20mg/kg/día.

Profilaxis primaria a menores de 5 años con resultados negativos y profilaxis secundaria a contactos mayores de 5 años con PPD positivo (Mayor de 5 mm), el seguimiento y las conclusiones del estudio permitirán evaluar la eficacia de la profilaxis en la prevención de la transmisión de micobacterias con resistencia primaria, y de la presentación de enfermedad en contactos de enfermos con TBP MFR.



## **HIPÓTESIS.**

La quimioprofilaxis con isoniacida a dosis de 20 mg/Kg/día a contactos pediátricos de pacientes con tuberculosis pulmonar multifármacorresistente (TB MFR) previene la progresión a enfermedad activa.

### **OBJETIVO GENERAL.**

Evaluar si la profilaxis con isoniacida a dosis de 20 mg/Kg/día en contactos pediátricos de pacientes con TB MFR previno el desarrollo de tuberculosis pulmonar activa.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- 1.- Determinar la frecuencia de contactos pediátricos de pacientes con TB MFR.
- 2.-Determinar la prevalencia de tuberculosis latente a partir de enfermos multifármacorresistentes, en el Estado de Hidalgo.
- 3.-Evaluar la efectividad de la profilaxis con isoniacida en contactos de enfermos MFR en los primeros 20 meses.

## **METODOLOGÍA.**

### **TIPO DE ESTUDIO.**

Es un estudio de tipo observacional y retrospectivo.

### **UNIVERSO DE ESTUDIO.**

Contactos pediátricos de 0-17 años de edad, de pacientes con tuberculosis pulmonar multifármacorresistente confirmados por cultivo y pruebas de fármacosensibilidad en pacientes captados en el Estado de Hidalgo.

### **TIEMPO Y LUGAR.**

Periodo comprendió del 30 de abril del 2008 al 31 de diciembre del 2009, participa el servicio de infectología pediátrica del Hospital del Niño DIF y la clínica de tuberculosis estatal de la Secretaría de Salud en Hidalgo.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

Contactos pediátricos de 0-17 años de edad de pacientes con tuberculosis pulmonar multifármacorresistentes.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

Pacientes pediátricos con tuberculosis pulmonar activa.

Contactos pediátricos de pacientes con tuberculosis pulmonar fármacosensible.

Contactos pediátricos de enfermos MFR que no hayan concluido al menos 6 meses de profilaxia.

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.**

Contactos pediátricos que abandonen el esquema de quimioprofilaxis.

Profilaxis con rifampicina a contactos de pacientes solo resistentes a isoniacida.

Profilaxis con rifampicina a contactos de pacientes con resistencia combinada que incluya a isoniacida, Pirazinamida, Etambutol o estreptomycin (No MDR).

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA.**

Se analizarán a todos los contactos menores de 18 años de enfermos con tuberculosis pulmonar y multifármacorresistencia demostrada por cultivo y pruebas de fármacosensibilidad, por lo cual la muestra fue a conveniencia.

### **VARIABLES.**

Variable dependiente.

1.- Caso de TB MFR.

2.- Caso de tuberculosis

### 3.- Paciente sano

Variable independiente.

1.- Profilaxis con isoniacida a dosis de 20 mg/Kg/día. Cada 24 hrs. En contactos de pacientes con TB MFR.

<b>VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS</b>				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Indicador
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento.	Tiempo en años que expresa el paciente.	Cuantitativa continua.	0-5 6-10  11-15  16-17 años.
Sexo	Características biológicas determinantes del género de cada ser vivo.	Femenino.  Masculino.	Cualitativa nominal	Femenino.  Masculino
<b>VARIABLES A ESTUDIAR</b>				
Caso índice	Aquel que inicia la epidemia.	Primer individuo en mostrar la TBP en una familia	Cualitativa nominal	Si No
Tuberculosis latente.	Aquellos que se infectan después de un contacto con un enfermo contagioso, pueden ser asintomáticos pero con PPD positivo.	Pacientes que se infectan después de haber tenido contacto con el caso índice.	Cualitativa nominal	Si No
Estudio de contacto	Acciones que tienen como objetivo la identificación de personas infectadas o enfermas de tuberculosis que conviven o han convivido al menos en los últimos cinco años con enfermos.	Estudio donde se detecta nuevos casos de TB, así como Infectados susceptibles (Infección Tuberculosa Latente)	Cualitativa nominal	Si No
Multifarmacoresistencia	Es la evidencia microbiológica en un aislado del complejo <i>M. Tb</i> de la falta de sensibilidad a Isoniacida y Rifampicina de manera simultánea.	Resistencia simultánea a por lo menos, isoniacida y rifampicina.	Cualitativa nominal	Resistencia a isoniacida y Resistencia a rifampicina

VARIABLE INDEPENDIENTE Quimioprofilaxis	Prevención o conjunto de medidas para evitar la tuberculosis	La administración de isoniacida en niños sin evidencia de enfermedad y no reactivos al PPD, en contacto con enfermos con TB MDR a dosis de 20 mg Kg día de isoniacida	Cualitativa nominal	Si No
Vacuna BCG	Paciente que tiene la Vacuna BCG	Aquellos pacientes que tengan la vacuna de BCG	Cualitativa nominal	Si No
PPD	Prueba de derivado proteínico purificado, que se aplica en el antebrazo para identificar si el paciente tiene tuberculosis latente o es reactivador al PPD	Consiste en la aplicación intradérmica de 0.1 mL del derivado proteínico purificado (PPD) 5 UT, en la región anteroexterna del antebrazo, en la unión del tercio medio con el superior. Al cabo de 72 horas, se realiza la lectura y observa y palpa la induración cutánea, que se mide en su diámetro mayor	Cuantitativa discreta	> 5mm
VARIABLE DEPENDIENTE Caso MFR	Paciente con Tuberculosis donde la micobacteria no es sensible a la acción de isoniacida y rifampicina en forma simultánea.	Paciente con tuberculosis con nula sensibilidad a la acción de isoniacida y rifampicina en forma simultánea	Cualitativa nominal	Si no
VARIABLE DEPENDIENTE Caso de Tuberculosis	Enfermedad infecciosa, subaguda o crónica, causada por el bacterias del complejo <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> , que se transmite del enfermo bacilífero al sujeto sano por inhalación de material infectante.	Toda persona con cuadro clínico compatible de tuberculosis que cumpla además cualquiera de los siguientes criterios: Respuesta favorable al tratamiento antituberculosis, Reactor positivo al PPD, con o sin antecedente de vacunación con BCG • Resultado positivo en la baciloscopia • Aislamiento de micobacteria por cultivo.	Cualitativa nominal	Positivo Negativo
VARIABLE	Seguro exento de todo daño o	Aquella persona que se encuentra en óptimas	Cualitativa	Si

DEPENDIENTE Sano	riesgo	condiciones de salud. Sin	nominal	No
---------------------	--------	------------------------------	---------	----

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

A través de una base de datos prediseñada se seleccionó la totalidad de los contactos pediátricos de pacientes con tuberculosis pulmonar bacilíferos evaluados en la clínica de tuberculosis de la Secretaría de Salud de Hidalgo y el Hospital del Niño DIF, de los cuales se seleccionaron sólo aquellos contactos de enfermos con TB MFR confirmados por cultivos y pruebas de fármacosensibilidad, que cumplieron con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

Se revisó la historia clínica de los pacientes, se verificó que tuvieran estudios complementarios tales como: PPD, BAAR, Cultivo y Radiografía de tórax.

Posteriormente se evaluó la administración de isoniazida a dosis de 20mg/kg/día durante 6 a 9 meses y se realizó seguimiento durante 20 meses.

Se recolectó la información en una base de datos y se realizó el análisis estadístico en Excel de las variables definidas en el estudio, emitiendo la presentación de resultados y la entrega del informe.

### **RECURSOS DE FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.**

Asesores del proyecto y médico residente de infectología, expedientes médicos y base de datos capturados en hoja de Excel, siendo factible la realización del estudio.

### **RECURSOS HUMANOS.**

Asesores clínicos y metodológicos, así como médico residente de infectología pediátrica.

### **RECURSOS MATERIALES.**

Corren a cargo del investigador.

### **FINANCIAMIENTO.**

El proyecto está cubierto en su totalidad por los responsables del proyecto.

### **FACTIBILIDAD.**

Es factible, puesto que la información ya se tiene en la base de datos y no genera ningún costo examinarla.

### **ASPECTOS ÉTICOS**

En Base a la declaración de Helsinki, Filadelfia en 1964, la asociación médica mundial, leyes y códigos de México, Ley General de Salud, Título segundo de los aspectos éticos en investigación de los seres humanos, capítulo I, se considera: Investigación sin riesgo, ya que son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental sin manipulación de variables, en donde se guardó la confidencialidad de la totalidad de los casos de tuberculosis multifármacoresistentes así como de los contactos de los pacientes.



## RESULTADOS

Se realizó estudio de contactos a 728 (100%) menores de 18 años de edad, de los cuales se identificaron 27 (3.7%) contactos de pacientes con TB MFR (Resistencia concomitante a isoniacida y rifampicina) a los cuales se les realizaron estudios como PPD, estudio bacteriológico (Baciloscopías y cultivos) y estudio radiológico de tórax. Se realizaron pruebas de sensibilidad a medicamentos a los casos índice y se otorgó profilaxis primaria a los contactos menores de 5 años con resultados negativos y profilaxis secundaria a los contactos con PPD positivo mayor de 5 mm. Se realizó el seguimiento clínico y bacteriológico durante los 20 meses del estudio.

Edad: La edad mínima fue de 8 meses, y máxima de 17 años de edad, se establecieron 5 grupos de edad:

Menores de 2 años: 3 pacientes. (11.1%)  
De 2 a 5 años: 5 pacientes. (18.5%)  
De 6 a 10 años: 14 pacientes. (51.8%)  
De 11 a 15 años: 4 pacientes. (14.8%)  
Mayores de 15 años y menores de 18 años: 1 paciente. (3.7%)

### GÉNERO:

Masculino: 12 Hombres. (44.4%)  
Femenino: 15 Mujeres. (55.6%)

### LUGAR DE RESIDENCIA.

Área rural: 13 pacientes en los que destacan jurisdicciones sanitarias (Huejutla, Molango, Zimapan) (48.1%)  
Área urbana: 14 pacientes en los que destacan jurisdicciones sanitarias (Pachuca, Actopan, y tula). (51.8%)

CASO ÍNDICE: Familiar directo que inició como caso de tuberculosis, correspondió al parentesco de la siguiente manera.

Tío: 3 casos. (11.1%)  
Abuelo: 5 casos. (18.5%)  
Abuela: 9 casos. (33.3%)  
Madre: 2 casos. (7.4%)  
Primos: 8 casos. (29.6%)

### CONTACTOS IDENTIFICADOS CON TUBERCULOSIS LATENTE (INFECTADOS)

Contactos con PPD Mayor de 5 mms: 14 pacientes. (51.8%)

Contactos con PPD menor de 5 mms y menores de 5 años, candidatos a profilaxis primaria: 3 pacientes. (11.1%)

Contactos con PPD menor de 5 mm y mayores de 5 años, considerados no infectados y no candidatos a profilaxis: 10 pacientes. (37%) ver (Gráfica 3).

Por este motivo únicamente participaron en el análisis 17 pacientes los cuales recibieron la profilaxis y 10 fueron excluidos del estudio, sin embargo se mantienen en vigilancia.

### Gráfica 3: Desglose de resultados del estudio de contactos de enfermos con TB MFR.

Edad	Genero	Caso	PPD	BK	Cultivo	RX
7 a	Fem	1	02 mm	Neg	Neg	Normal
6a	Masc	2	00 mm	Neg	Neg	Normal
6a	Fem	3	00 mm	Neg	Neg	Normal
4a	Masc	4	00 mm	Neg	Neg	Normal
1a 2m	Masc	5	06 mm	Neg	Neg	Normal
13a	Fem	6	00 mm	Neg	Neg	Normal
15a	Masc	7	00 mm	Neg	Neg	Normal
12a	Fem	8	11 mm	Neg	Neg	Normal
4a	Masc	9	09 mm	Neg	Neg	Normal
8a 7m	Fem	10	15 mm	Neg	Neg	Normal
8 a	Fem	11	00mm	Neg	Neg	Normal
6a	Fem	12	00 mm	Neg	Neg	Normal
4a	Masc	13	21 mm	Neg	Neg	Normal
9a	Fem	14	09 mm	Neg	Neg	Normal
18m	Masc	15	00 mm	Neg	Neg	Normal
17a	Fem	16	17 mm	Neg	Neg	Normal
10a	Fem	17	15 mm	Neg	Neg	Normal
7a	Fem	18	10 mm	Neg	Neg	Normal
4a 7m	Masc	19	12 mm	Neg	Neg	Normal
6a	Fem	20	00mm	Neg	Neg	Normal
8a	Masc	21	00 mm	Neg	Neg	Normal
6a	Masc	22	20 mm	Neg	Neg	Normal
8a	Fem	23	05 mm	Neg	Neg	Normal
4a	Masc	24	00 mm	Neg	Neg	Normal
13a	Fem	25	13 mm	Neg	Neg	Normal
4a	Masc	26	05 mm	Neg	Neg	Normal
2a	Fem	27	01 mm	Neg	Neg	Normal

**Se consideran pacientes infectados aquellos con PPD positivo mayor a 5 mm y se otorgo profilaxis secundaria. (En Rojo).**

**Los pacientes menores de 5 años de edad con resultados negativos fueron considerados para profilaxis primaria por la posibilidad de encontrarse en periodo prealérgico de la infección (En Anaranjado).**

**Se consideraron no infectados a los mayores de 5 años con PPD negativo y se encuentran en vigilancia (En Verde)**

**Otras consideraciones:**

El límite de positividad para PPD es de 5 mms, sin embargo en 9 pacientes se encontró con un PPD francamente positivo. Con induración mayor de 10 mm en 4 casos, con induración mayor de 15 mm 3 casos y mayores de 20mm con 2 casos.

Con lo que la posibilidad de infección es mucho mayor. (o indudable).

**RESISTENCIA DEL CASO ÍNDICE:**

La totalidad de los contactos pediátricos, tiene convivencia con enfermos de tuberculosis pulmonar y multifármacorresistencia (TB MFR), los casos índice o enfermos, muestran a continuación las siguientes pruebas de fármacosensibilidad.

<b>Patrón de sensibilidad a medicamentos de los casos índice</b>
H,R,E,S
H,R,E,S
H,R,E,S
H, R, S.
H,R,S.
H,R,S.
H,R,S.
H,R,S.
H,R,S.
H,R,S.
H,R,S.
H,R,Z,E,Kn,Amk, Capriomicina.
H,R, Z,E,Kn,Amk,Capriomicina.
H, R
H,R,Z,E,S
H,R,Z,E,S

### **QUIMIOPROFILAXIS A CONTACTOS:**

Se inicio profilaxis con isoniacida a dosis de 20mg/Kg/día, al 63% (17 casos) de los contactos de enfermos con tuberculosis pulmonar y multifármacorresistencia (MFR) durante al menos 6 meses.

De acuerdo al género fueron 8 niñas (47.1%) y 9 Niños (52.9%) tuvieron una edad promedio de 6.9 +/- 1 año.

De los 17 contactos de enfermos con TB MFR que recibieron profilaxis, 14 (82%) tienen PPD positivo mayor a 5 mm. Y solo 3 (11.11%) recibieron profilaxis con resultados de PPD negativos.

Durante el seguimiento, fueron evaluados cada 2 meses. Hasta el momento todos los que recibieron la profilaxis han mostrado baciloscopias negativas, sin hallazgos radiológicos sugerentes de enfermedad, se encuentran asintomáticos con seguimiento bacteriológico (Baciloscopía y cultivo negativos hasta la fecha).

10 pacientes (37%) los casos estudiados que no fueron positivos al PPD y que fueron mayores de 5 años, se consideraron no infectados y se encuentran en vigilancia bacteriológica (Baciloscopía y cultivo cada 6 meses).

## DISCUSIÓN.

La tuberculosis con resistencia a fármacos representa una amenaza para la seguridad en salud de la población, ya que se transmite de la misma manera que la TB sensible, pudiendo infectar de 15 a 20 personas en un año, las pautas de profilaxis para los contactos de enfermos con tuberculosis pulmonar multifármacorresistente aun es controvertida.

En México el número estimado de casos nuevos de tuberculosis con resistencia a fármacos se ha considerado del 2.5% del total de casos, contrastando con este reporte de los 728 menores de 18 años a los que se les hizo estudio de contactos sólo 27 (3.7%) de ellos tienen contacto confirmado con un enfermo con TB MFR, aunque la consideración de profilaxis se llevó a cabo en 17 (2.3%) contactos y confirmada la infección en 14 (1.9%) contactos con PPD positivo independientemente de su edad y en 3 (0.4%) tuvieron resultados negativos a los estudios pero fueron menores de 5 años siendo candidatos a profilaxis primaria para evitar la infección.

Hasta el momento ninguno de nuestros contactos ha presentado tuberculosis activa considerando que de acuerdo con Bohele BJ.<sup>20</sup> del 1 al 5% de los contactos puede desarrollarla dentro del primer año y en lactantes pequeños el riesgo puede ser hasta del 10%. Snider sin embargo estudiando a contactos de 398 enfermos con TB MFR encontró enfermedad activa entre el 1.7 a 2.7%, sin referirse a contactos pediátricos, pero es claro en mencionar que el 1.7% de ellos desarrollo TB activa una década después.<sup>23</sup>

Los esfuerzos por detener esta vieja epidemia y la diseminación de enfermedad resistente a fármacos deben de continuar al realizar estudio de contactos entre todos los convivientes de enfermos con tuberculosis y continuar observando y acumulando experiencia durante mayor tiempo.

Nuestros datos sin embargo concuerdan con lo reportado en la literatura considerando que debemos continuar el seguimiento de los pacientes, incluso de manera indefinida.

Los reportes a la fecha de tuberculosis multifármacorresistente son escasos y las pautas de profilaxis, controvertidas. Apoyamos la propuesta de dosis de 20 mg/kg/día, basándonos en la población bacilar estimada para TB latente de <100,000 bacilos ( $1 \times 10^5$ ) pudiendo superar las concentraciones mínimas inhibitorias reportadas en la mitad de los pacientes de acuerdo con Shaaf.<sup>26, 31.</sup>

## **CONCLUSIONES**

El estudio de contactos es una herramienta preventiva eficaz para evitar la infección en entre los menores que conviven con enfermos con tuberculosis activa bacilifera, así como evitar la progresión a enfermedad de los ya infectados, los contactos de enfermos que padecen tuberculosis pulmonar y multifármacorresistencia (TB MFR), deben de ser prioridad para los sistemas de salud que pretendan controlar la tuberculosis.

La nueva amenaza que representa la tuberculosis con resistencia a fármacos plantea nuevos retos, como el estudio de contactos y la administración de profilaxis eficaz para evitar la infección y en los casos infectados la progresión hacia enfermedad resistente.

En este estudio concluimos que las dosis altas de isoniacida 20 mg/Kg/día, sin exceder la dosis máxima de 24. Ha sido eficaz para los 17 contactos pediátricos de enfermos multifármacorresistentes, durante los 20 meses de seguimiento de nuestro estudio.

Sin embargo no habrá que perder de vista el seguimiento de los casos ya que el índice de falla no se conoce y los estudios en relación a la prevención de la enfermedad fármacorresistente hasta el momento son escasos en todo el mundo.

## **BIBLIOGRAFÍA.**

- 1.- Caminero L. JA. Guía de la Tuberculosis para Médicos Especialistas 2003. Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias (UICTER).
2. - World Health Organization. Framework for effective tuberculosis control. World Health Organization Document 1994; WHO/TB/94.179:1-7.
3. - Pickering. Red Book. Enfermedades infecciosas en pediatría. 27 edición, 2008, Editorial panamericana. Págs.: 736- 757.
- 4.- Declaratoria de emergencia epidemiológica EE-3-2008.CENAVECE
- 5.- Kumar. Robbins. “Tuberculosis” Basic Pathology (8th Ed.) Saunders Elsevier. (2007). pp. 516-522.
- 6.- Manual de Tb 2003.
7. - Raviglione MC, “Tuberculosis”, Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th ed. Edicion, 2004. McGraw-Hill, pp. 953–66.
8. - Gutierrez MC. Ancient Origin and Gene Mosaicism of the Progenitor of *Mycobacterium tuberculosis*. PLoS Pathogens September 2005, Volume 1, Issue 1, e5.
- 9.- Informe OMS para la TBC 2006. WHO/HTM/TB/2006.368.
- 10.- Madrid GT. JA. Tuberculosis ganglionar e intestinal por *Mycobacterium bovis* con resistencia a Etambutol en un niño de 12 años con evolucion fatal por sangrado de tubo digestivo bajo. Gaceta Pediatrica del Hospital del Niño DIF. Año:6, Vol 8, Núm. 2 Diciembre del 2008, Págs: 9 – 10.
- 11.-Guía para la atención de la tuberculosis en niños, niñas y adolescentes. Programa Nacional de Tuberculosis. ISBN 970-721-344-5. 2005. Págs: 11-12.
- 12.- <http://www.epi.info.hidalgo.gob.mx>.
- 13.- Nuermberger E, Latent Tuberculosis Infection. Seminars in Respiratory and critical care Medicine 2004; Vol 25 (3): 317-35.
- 14.- [http:// cenavece.gob.mx/tuberculosis](http://cenavece.gob.mx/tuberculosis).

15.-Burgos M, Effect of drugs on generation of secondary cases of Tuberculosis. The Journal of Infectious Disease 2003; 188: 1878-85.

16.- <http://www.cenavece.gob.mx/tuberculosis>.

17.- INFORME OMS 2009. Control mundial de tuberculosis-epidemiología, estrategia y financiación.

18.- Bayona J, La investigación de contactos como medio de detección y tratamiento oportuno de personas con tuberculosis multidrogo-resistente activa. Int J Tuberc Lung Dis 2003; 7 (12): s501-s509.

19.- Norma 017 Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-1994.

20.- Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica / DGE/SSA.

21.- Bohele BJ, Contact investigations and the continued commitment to control tuberculosis. JAMA 2002; 287: 1040-1042.

22.- Noertjojo K. Contact examination for tuberculosis in Hong Kong is useful. Int J Tuberc Lung Dis 2002; 6: 19-24.

23.- Snider DE. Infection and disease among contacts of tuberculosis cases with drug-resistant and drug-susceptible bacilli. Am Respir Dis 1985; 132: 125-132.

24.- Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR 2000; 49( RR 06): 1-51.

25.- MINSA. Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de la Tuberculosis. Situación de la Tuberculosis en el Perú. Informe de Gestión 2008.

26.- Shaaf SH. Evaluation of young children in household contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis cases. Pediatric Infect Disease J 1999; 18: 494-500.

27.- Vermeulen HA. Evaluation of young children in household contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: A 30 month follow-up. Pediatrics 2002; Vol 109(5): 765-771.

28.- Kritski AL. Transmission of tuberculosis to close contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 331-335.

29.- Sneag DB. Failure of chemoprophylaxis with standard antituberculosis agents in child contacts of multidrug-resistant Tuberculosis cases. The Pediatric Infectious Disease Journal 2007; 26 (12): 1142-1146.



30.-World Health Organization (who). Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Switzerland; 2006.

31.- Vidal PR. Recomendaciones SEPAR, Tratamiento y retratamiento de la tuberculosis. Pág. 1-24.

## ANEXOS.

### GLOSARIO

(%) Por ciento

**(BAAR)** Bacilos ácido alcohol resistentes

**(BCG)** Bacilo de Calmette y Guerin.

**(BK)** Bacilo de Koch

**CENA VECE** Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades.

**(DIF)** Desarrollo Integral de la Familia.

**(E)** Etambutol

**(Eth)** Etionamida

**(H)** Isoniacida.

**(IMSS)** Instituto Mexicano del Seguro Social.

**(ISSSTE)** Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

**(mg)** Miligramo

**(MFR)** Multifármacorresistencia.

**(NOM)** Norma Oficial Mexicana

**(OMS)** Organización Mundial de la Salud

**(OPS)** Organización Panamericana de la Salud.

**(PNT)** Programa Nacional de Tuberculosis.

**(PSM)** Prueba de sensibilidad a medicamentos

**(PPD)** Derivado proteínico purificado (*del inglés: Purified Protein Derivative*)

**(R)** Rifampicina

**(S)** Estreptomina.

**(SSA)** Secretaria de Salud.

**(SIDA)** Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

**(SINAVE)** Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica

**(SNC)** Sistema Nervioso Central

**(SUIVE)** Sistema Único de Información de Vigilancia Epidemiológica

**(TAES)** Tratamiento Acortado Estrictamente Supervisado

**(UICTER)** Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias

**(TB)** Tuberculosis.

**(UT)** Unidades de tuberculina

**(VIH)** Virus de la Inmunodeficiencia Humana

**(XDR)** Extremadamente resistente

**(Z)** Pirazinamida.