

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**SEGUIMIENTO A UN AÑO DEL PERFIL CLÍNICO Y EPIDEMIOLÓGICO DEL
PPD EN RESIDENTES DE PEDIATRÍA DE UN HOSPITAL UNIVERSITARIO
DEL NORESTE DE MÉXICO.**

Por

DR. JUAN CARLOS LUÉVANOS GURROLA

Como requisito para obtener el grado de:

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

Marzo 2018

**SEGUIMIENTO A UN AÑO DEL PERFIL CLÍNICO Y EPIDEMIOLÓGICO DELPPD EN
RESIDENTES DE PEDIATRÍA DE UN HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL NORESTE
DE MÉXICO.**

Aprobación de la tesis:



**Dr. Abiel Homero Mascareñas de los Santos
Director de la tesis**



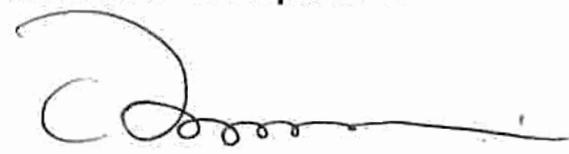
**Dra. med. Consuelo Treviño Garza
Coordinador de Enseñanza**



**Dr. Fernando García Rodríguez
Coordinador de Investigación**



**Dr. med. Manuel Enrique de la O Cavazos
Jefe de Servicio o Departamento**



**Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado**

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Esta tesis esta dedicada a:

A mi familia, quienes me apoyaron a lo largo de 3 años, a pesar del tiempo y la distancia haciendo posible culminar esta etapa de vida; a mi novia Gehnssy quien en el día a día me impulso para avanzar paso a paso y día para llegar a este punto; a mis compañeros de generación quienes se convirtieron de a poco en una familia, que persistirá más allá de la residencia; a Dios quien permitió las condiciones para comenzar, cursar y culminar este proyecto de vida y finalmente a los nuestros pacientes, de quienes lograr su descanso es nuestro ideal y pasión.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	
1. RESUMEN.....	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN.....	3
Capítulo III	
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	8
Capítulo IV	
4. JUSTIFICACION.....	9
Capítulo V	
5. HIPOTESIS ALTERNA Y NULA.....	10
Capítulo VI	
6. OBJETIVOS.....	11
Capítulo VII	
7. MATERIAL Y METODOS.....	12
Capítulo VIII	
8. RESULTADOS.....	15
Capítulo IX	
9. DISCUSIÓN.....	26

Capítulo X

10. CONCLUSION28

Capítulo XI

11. BIBLIOGRAFIA.....29

Capítulo XII

12. RESUMEN AUTOBIOGRAFICO31

INDICE DE TABLAS

Grafica 1	
Distribución por genero	15
Grafica 2	
Distribución por edades.....	16
Grafica 3	
Porcentaje de Frecuencia de vacunación para BCG	16
Grafica 4	
Distribución de la prueba de Tuberculina primera aplicación	18
Grafica 5	
Distribución de la prueba de Tuberculina segunda aplicación.....	19
Grafica 6	
Distribución de la prueba de Tuberculina tercera aplicación	20
Grafica 7	
Porcentajes de incremento de PPD positivos 1ª a 3ª aplicación	20

Tabla 1	
Prueba de Chi cuadrada entre residentes de 1er año 2016 VS 2017 tras primera aplicación	21
Tabla 2	
Prueba de Chi cuadrada entre residentes de 1er año 2016 VS 2017 tras segunda aplicación	21
Tabla 3	
Prueba de Chi cuadrada entre residentes de 1er año 2016 VS 2017 tras tercera aplicación	22
Tabla 4	
Prueba de Chi cuadrada entre residentes de 2º año 2016 VS 2017 tras primera aplicación	22
Tabla 5	
Prueba de Chi cuadrada entre residentes de 2º año 2016 VS 2017 tras segunda aplicación	23
Tabla 6	
Prueba de Chi cuadrada entre residentes de 2º año 2016 VS 2017 tras tercera aplicación	23
Tabla 7	
Prueba de Chi cuadrada entre residentes de 3er año 2016 VS 2017 tras primera aplicación	24

Tabla 8	
Prueba de Chi cuadrada entre residentes de 3er año 2016 VS 2017 tras segunda aplicación	24
Tabla 9	
Prueba de Chi cuadrada entre residentes de 3er año 2016 VS 2017 tras tercera aplicación	24
Tabla 10	
Evaluación de la muestra total2016 mediante Q Cochran.....	25
Tabla 11	
Evaluación de la muestra total2016 mediante Q Cochran.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS

TB: Tuberculosis.

TST: prueba de sensibilidad a tuberculina.

IGRA: ensayo de liberación de interferón γ

VIH/SIDA: Virus de inmunodeficiencia humana/Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

BCG: vacuna de Bacilo Calmette-Guérin.

QFT-G: QuantiFERON-TB Gold.

PPD: prueba cutánea de derivado proteico purificado.

CAPITULO I

RESUMEN

Antecedentes

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. En más del 90% de las personas infectadas con *M. tuberculosis*, se presentan infecciones latentes y asintomáticas.

La exposición ocupacional a *Mycobacterium tuberculosis* representa un riesgo importante para el personal médico en todo el mundo. En áreas de alta incidencia de tuberculosis (TB), el riesgo para los trabajadores de hospitales llega a ser hasta 40 veces mayor que para la población general.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio ambispectivo, descriptivo, analítico y comparativo en 44 residentes de pediatría del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en la ciudad de Monterrey, Nuevo León, México, se les aplicaron 2UI de la prueba de Mantoux y se realizó la lectura 72 horas después, se compararon los resultados con los resultados que se obtuvieron en la misma población un año previo.

Resultados

Participaron 44 residentes en nuestro estudio de un Hospital Universitario del noreste del país. Se realizaron 88 aplicaciones de PPD, que se distribuyeron en 3 aplicaciones; la primer aplicación 12 residentes resultaron positivos, en la segunda aplicación resultaron 8 positivos y en la tercer aplicación se encontraron 2 pacientes ya que solo se aplicó sobre aquellos que fueron anergicos. La tasa de conversión global fue de un 22.7% para el periodo Junio 2017 – Enero 2018, en los residentes de primer año encontramos la tasa más elevada con un 15.9%, seguido de los residentes de segundo año con un 6.9% y en los residentes de tercer año no hubo conversión a lo largo del estudio

Conclusiones

Nuestro estudio confirma un aumento en la tasa de conversión por tuberculosis y mostro un aumento del mismo conforme al paso del tiempo en la residencia médica. Durante el primer año de residencia ocurren el mayor número de conversiones. La calidad de las exposiciones a *M. Tuberculosis* juega un papel muy importante.

CAPITULO II

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) existe desde hace milenios y sigue siendo un importante problema de salud mundial. Es causa de afección a la salud para aproximadamente 10 millones de personas cada año y es una de las diez principales causas de muerte en todo el mundo. La TB es la novena causa mundial de muerte y la primera por enfermedades infecciosas, por encima del VIH/SIDA. En 2016 la cifra estimada de muertes por TB fue de 1.3 millones (frente a los 1.7 millones de 2000) en personas VIH-negativas, y de 374 000 en personas VIH-positivas. La cifra estimada de personas que contrajeron la TB ese mismo año fue de 10.4 millones: el 90% eran adultos y el 65% del sexo masculino, el 10% eran personas infectadas por el VIH (74% en África) y el 56% vivían en cinco países: India, Indonesia, China, Filipinas y Pakistán¹.

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*. Por lo general, afecta los pulmones (TB pulmonar) pero también puede afectar otros sitios (TB extrapulmonar).² La enfermedad se transmite cuando las personas enfermas de tuberculosis pulmonar expulsan las bacterias al aire, por ejemplo, al toser. En general, una proporción relativamente pequeña (5-15%) de los aproximadamente 1.700 millones de personas infectadas con *M. tuberculosis* desarrollarán la enfermedad de TB durante su vida.

En México, se diagnosticaron más de 18,000 casos nuevos y casi 2,000 muertes en 2010 por tuberculosis.³ En México, durante los años 2007-2017, ha habido un aumento en la proporción de pacientes varones con tuberculosis. En

un estudio retrospectivo realizado por Bello y colegas, se analizaron los informes de incidencia de enfermedad pulmonar en México de 2007 a 2017 emitidos por la Dirección General de Epidemiología. De manera general, la incidencia de tuberculosis pulmonar comenzó a registrar un aumento gradual. Según la Organización Panamericana de la Salud, México presentó una disminución en la incidencia de tuberculosis a partir de 1998; sin embargo, los resultados reportados aquí muestran una tendencia creciente a partir de 2011, se observó un aumento del 17.5% de nuevos casos.⁴

En más del 90% de las personas infectadas con *M. tuberculosis*, el patógeno está presente como una infección latente asintomática. Estudios recientes plantean la posibilidad de que algunas personas adquieran y eliminen la infección aguda por *M. tuberculosis*. El riesgo de enfermedad activa se estima en aproximadamente 5% en los 18 meses posteriores a la infección inicial y luego aproximadamente 5% durante el resto de la vida. Se estima que 2 billones de personas en todo el mundo tienen infección latente y están en riesgo de reactivación. La infección latente contenida reduce el riesgo de reinfección en exposiciones repetidas, mientras que la tuberculosis activa se asocia con un mayor riesgo de un segundo episodio de tuberculosis en la re exposición. Las citoquinas están involucradas en la mediación y regulación de la inmunidad, y sus patrones de secreción pueden reflejar el estado de la infección, los individuos con tuberculosis latentes que controlan la infección por *M. tuberculosis* tienen una respuesta proinflamatoria/citoquinas Th1 específica de TB mejorada combinada con la inducción de citoquinas Th2 antiinflamatorias seleccionadas.⁵

Medir la transmisión de la tuberculosis es extremadamente difícil, dada la notable variabilidad en el momento de la enfermedad clínica después de la infección por *Mycobacterium tuberculosis*; la enfermedad puede ser resultado de una infección reciente (es decir, de semanas a meses) o remota (es decir, de varios años a décadas). Aunque no podemos identificar con certeza el momento y la ubicación de la transmisión de la tuberculosis para individuos, se han

desarrollado enfoques para estimar la probabilidad individual de transmisión reciente y para estimar la fracción de casos de tuberculosis debido a la transmisión reciente en poblaciones. Los datos utilizados para estimar la carga probable de la transmisión reciente incluyen notificaciones de casos de tuberculosis en niños pequeños y tendencias en la prueba cutánea de tuberculina y ensayos de liberación de interferon γ . Más recientemente, se ha usado la secuenciación de genoma completo de *M. tuberculosis* para estimar los niveles de transmisión reciente de la población, identificar la distribución de cepas específicas dentro de las comunidades y descifrar las cadenas de transmisión entre los casos de tuberculosis con cultivo positivo. Los factores que impulsan la transmisión de la tuberculosis dependen de la carga de la tuberculosis prevalente; las formas en que los individuos interactúan y la capacidad de los sistemas de salud y de salud pública para identificar y tratar eficazmente a las personas con formas infecciosas de tuberculosis.⁶

Una publicación reciente analizó los diversos factores que impulsan la transmisión fuera de los factores de riesgo clínicos, incluidos los retrasos en el diagnóstico, que aumentan el potencial de progresión y transmisión de la enfermedad, especialmente entre individuos altamente móviles, socialmente conectados e infecciosos.⁷

La exposición ocupacional a *Mycobacterium tuberculosis* representa un riesgo importante para el personal médico en todo el mundo. En áreas de alta incidencia de tuberculosis, el riesgo para los trabajadores de hospitales puede ser 40 veces mayor que para la población general. Un estudio realizado por Ledda y colegas publicaron en junio de 2019 informa el resultado de la vigilancia de la tuberculosis en los trabajadores de salud que operan en tres hospitales: uno clasificado como "bajo" riesgo de TB y dos como riesgo "medio". Un total de 2228 se sometieron a un examen de detección de tuberculosis con la técnica estándar de Mantoux (también conocida como prueba de sensibilidad a la tuberculina [TST]). El ensayo de liberación de interferón γ (IGRA por sus siglas

en inglés) se llevó a cabo en sujetos positivos para TST. Los resultados mostraron una positividad general del 21% a TST y del 2% a la prueba de ensayo de liberación de interferon γ . Los resultados de la prueba de sensibilidad a la tuberculina y los ensayos de liberación de interferon γ se asociaron de manera estadística con los trabajadores de la salud nacidos después de 1981. Este resultado se debe a las políticas universitarias que recomiendan ampliamente la vacunación contra la tuberculosis. Los datos apoyan el uso del ensayo de liberación de interferon γ en los trabajadores de la salud con prueba de sensibilidad a la tuberculina positivos, con el fin de identificar la infección latente de TB a partir de la vacunación.⁸

Por otra parte hay un gran estudio prospectivo, multicentrico, realizado en personal de salud con exposición a pacientes con tuberculosis, donde debido a poca especificidad de la prueba cutánea de tuberculina se evaluó la efectividad del ensayo de liberación de interferón- γ en comparación con la TST. Incluyó 807 sujetos trabajadores de la salud. La tasa de conversión fue del 2.5% (9 de 367) con TST y del 7.6% (45 de 594) con IGRA, con resultados discordantes, por lo que los dos deben interpretarse conjuntamente en la toma de decisiones.⁹

En Taiwán se realizó un estudio donde se determinó la prevalencia de la infección de tuberculosis latente en los trabajadores de la salud con un alto grado de cobertura de la vacuna de Bacilo Calmette-Guérin (BCG) en un país con una carga de TB intermedia mediante el uso de un ensayo de liberación de interferón gamma [QuantiFERON-TB Gold (QFT-G)] y mediante el uso de la prueba cutánea de tuberculina (TST). Se determinaron los factores de riesgo asociados a una prueba positiva, se incluyeron 193 trabajadores de la salud. Todos fueron vacunados con BCG. La prevalencia de tuberculosis latente fue de 88.8% (basado en el TST) y de 14.5% (basado en la prueba QFT-G). No hubo diferencias entre los trabajadores de la salud con y sin exposición conocida a la TB.¹⁰

Se cuenta con pocos estudios prospectivos para evaluar el riesgo ocupacional preciso para el personal médico en países en desarrollo con una alta incidencia de la enfermedad de TB.

Se han notificado brotes nosocomiales de tuberculosis entre los trabajadores de la salud tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo. Se ha identificado a los trabajadores de la salud como un grupo con alto riesgo de transmisión de tuberculosis.

Recientemente, se han publicado recomendaciones formales para reducir el riesgo de transmisión de tuberculosis a los trabajadores de la salud. Aunque se ha demostrado la eficacia de tales recomendaciones, su implementación en los países en desarrollo ha sido difícil y costosa.

Las pruebas cutáneas periódicas de tuberculina se han incluido en la mayoría de los programas de prevención de la tuberculosis en hospitales de países desarrollados. Sin embargo, no se ha recomendado como una práctica habitual en los países en desarrollo. La alta prevalencia de la infección tuberculosa en la población general, la alta cobertura de la vacuna BCG y un costo relativamente alto de implementación se han identificado como los principales obstáculos.

CAPITULO III

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tuberculosis es un problema de salud global presentándose más frecuentemente en el personal de salud. Es importante realizar un tamizaje y diagnóstico oportuno, para detectar aquellos candidatos a un tratamiento profiláctico, reduciendo el riesgo de padecer tuberculosis activa hasta en 88%.

CAPITULO IV

JUSTIFICACIÓN

La tuberculosis existe como enfermedad ocupacional para el personal de la salud, con un riesgo anual para infección por tuberculosis en un 4.6% y una diferencia de riesgo de incidencia de 2.9% con respecto a la población general. (Baussano, et. al.).

En un estudio realizado en el noreste México, Mascareñas y colegas, demostraron que existe una tasa de conversión global de hasta 25.5%. Dado que de forma anual la tasa de conversión se incrementa, esta investigación pretende detectar de forma oportuna los casos de tuberculosis latente y/o activa para iniciar el tratamiento en los casos que sea necesario.

CAPITULO V

HIPOTESIS ALTERNA

El número de residentes positivos tras la aplicación del PPD será mayor tras un año de estancia intrahospitalaria.

HIPOTESIS NULA

El número de residentes positivos tras la aplicación del PPD no será mayor tras un año de estancia intrahospitalaria

CAPITULO VI

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Observar los cambios en la reactividad de la prueba de Mantoux en una misma población de residentes de pediatría tras un año de su aplicación.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Evaluar datos demográficos de la población.

Determinar la prevalencia y conversión del PPD en residentes de cada año de la especialidad en Pediatría.

Evaluar la presencia de síntomas asociados a tuberculosis.

CAPITULO VII

MATERIAL Y METODOS

Población de estudio

Fue un estudio observacional, ambispectivo, descriptivo, analítico y comparativo en 44 residentes de pediatría del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en la ciudad de Monterrey, Nuevo León, México.

Se otorgó consentimiento informado a los residentes que participaron en el estudio, se aclararon las dudas; a los residentes que aceptaron participar y cumplieron con los criterios de inclusión sin tener criterios de exclusión se les aplicaron 2UI de la prueba de Mantoux con jeringas de 1ml y agujas calibre 26 desechable, en la cara flexora del brazo en la unión de los 2/3 inferiores con el 1/3 superior con previa asepsia a base de agua estéril, cada sujeto recibió 0.1ml del reactivo vía intradérmica con formación de un habón de 3-5 mm aproximadamente. Después de la prueba se procedió a la lectura en un lapso de 72 horas, la cual se realizó por dos médicos, los residentes que tuvieron resultado positivo y habían presentado síntomas fueron referidos al departamento de radiología y se les realizó tele de tórax, la cual fue interpretada por un experto y se notificarían casos positivos al servicio de epidemiología de la institución y de la secretaria de salud. Una vez obtenidos los resultados se recolectaron en una base de datos y fueron sometidos a un análisis estadístico. Los datos obtenidos fueron comparados con los resultados que se obtuvieron en la misma población un año previo.

Criterios de inclusión:

- Residentes de pediatría quienes fueron estudiados hace un año con aplicación de la prueba de Mantoux.
- Residentes de pediatría de nuevo ingreso.
- Residentes sin patologías de base.
- Esquema de vacunación conocido.

Criterios de exclusión:

- Residentes con lectura fuera del lapso de 72 horas
- Ausencia de lectura de PPD
- Vacunación con BCG en los 5 años previos
- Residentes con diagnóstico previo de Tuberculosis

Análisis Estadístico

Se utilizaron variables cuantitativas (continuas y discretas) y cualitativas.

Se determinaron medidas de tendencia central como la media y la dispersión de datos, se valoró con la desviación estándar.

Se empleó un valor alfa de 0.05 y se rechazó la hipótesis nula cuando el valor crítico fue menor de 0.05.

Las pruebas de hipótesis fueron paramétricas: t student (con distribución normal) o U de Mann-Whitney (distribución anormal) y no paramétricas: Ji cuadrada o prueba exacta de Fisher.

El paquete estadístico utilizado fue SPSS versión 23

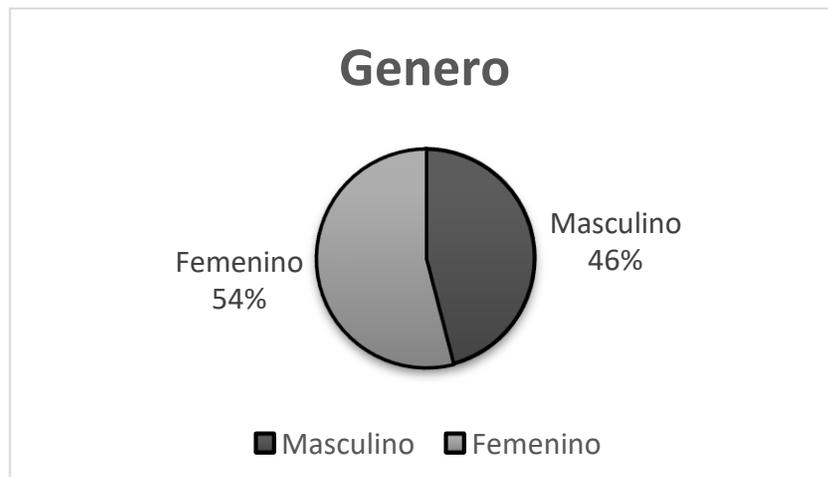
CAPITULO VIII

RESULTADOS

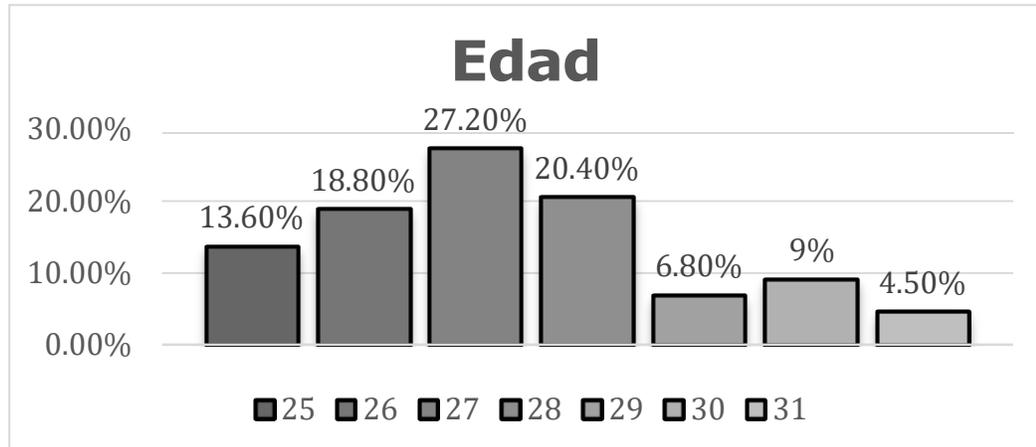
Participaron 44 residentes en nuestro estudio de un Hospital Universitario del noreste del país, para un total de 85 aplicaciones de PPD durante los meses de junio– diciembre 2017 y enero 2018. Las aplicaciones de PPD se distribuyeron de la siguiente manera: 44 aplicaciones en mayo, 32 en diciembre y 9 en enero.

Los residentes se categorizaron por año de especialidad en 15 residentes de primer año que corresponde a un 34.09% de la población, 14 residentes de segundo año que corresponde a un 31.82% y 15 residentes de tercer año que corresponde al 34.09%. Con respecto a las variables sociodemográficas, en cuanto al género se encontró un total de 24 mujeres que representa el 54.55% de la población y un total de 20 hombres que representa el 45.45%, con una edad media general de 27.34 años. (Véase gráfica 1 y 2).

GRAFICA 1. Distribución por género

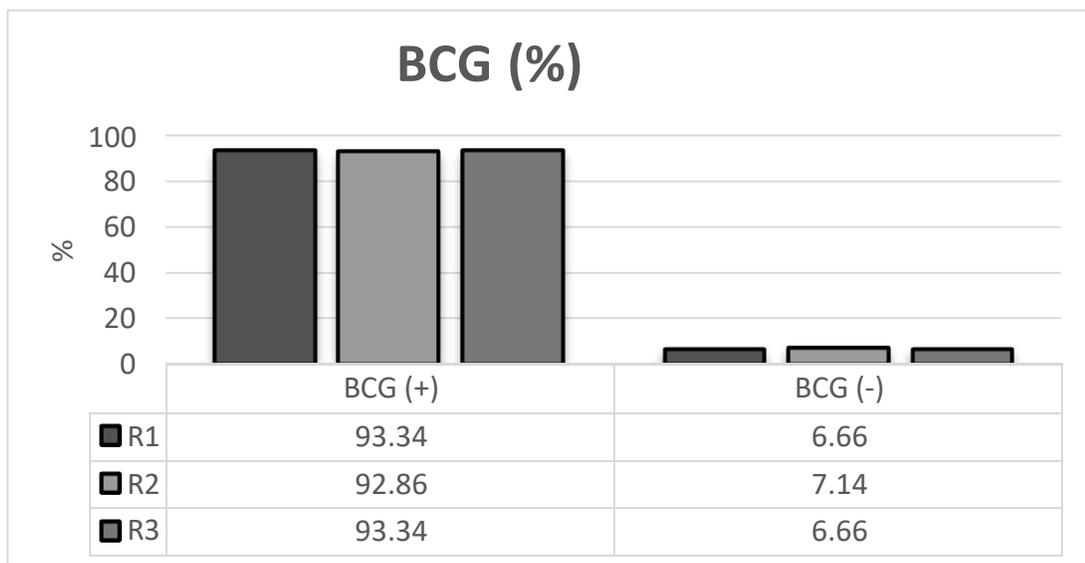


GRAFICA 2. Grafica de distribución de edades



Se analizó la frecuencia de la vacunación con BCG, de los 44 residentes de pediatría 41 (93.18%) tenían vacunación previa con BCG y solo 3 no tenían vacuna BCG (6.82%). Al desglosar por año de especialidad, reportamos 14 residentes de primer año con vacuna BCG (93.34%) y solo un residente sin vacuna BCG (6.66%); 13 residentes de segundo año con vacuna BCD (92.86%) contra un residente sin vacunación (7.14%); 14 residentes de tercer año con vacuna BCG (93.34%) y solo un residente sin vacuna BCG (6.66%) (Véase grafica 3).

GRAFICA 3. Porcentaje de frecuencia de vacunación para BCG



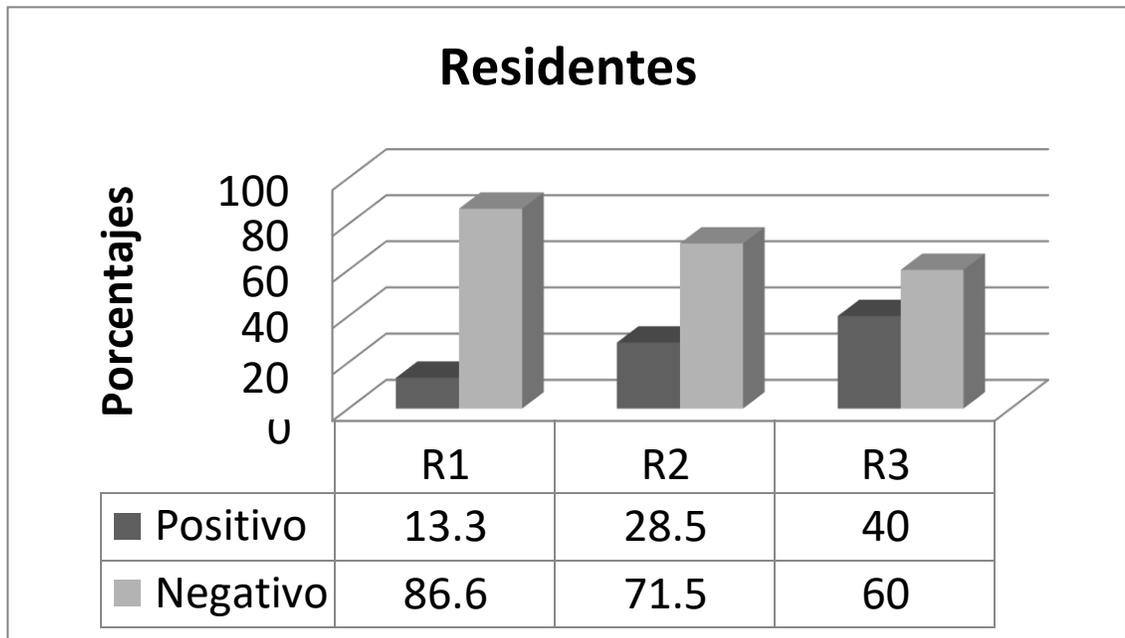
Durante el análisis clínico, a cada residente se le realizó un interrogatorio

de síntomas asociados mediante un interrogatorio directo que se llevó a cabo en cada aplicación de la prueba de tuberculina durante los meses mencionados con anterioridad. Los síntomas que se preguntaron fueron la presencia de tos con duración mayor a 15 días, diaforesis, fiebre de predominio vespertino y pérdida de peso mayor a 10% en el mes previo a la aplicación. Reportamos dos residentes con síntomas al momento de la prueba que corresponde al 9% de la población del estudio con resultado positivo a la prueba de Mantoux. Durante la segunda aplicación del mes de junio reportamos un residente (7.14) que presentó tos mayor a 15 días, asociado a ser contacto de un familiar con tuberculosis quien recibió tratamiento profiláctico tras su estudio por neumología y epidemiología. En la segunda aplicación durante el mes de diciembre reportamos otro residente con tos mayor a 15 días y fiebre que representó el 5% de la población total con PPD positivo del mes de diciembre, con un total de 20 casos (45.45%), al realizarse el abordaje de tos mayor a 15 días se realizó diagnóstico de neumonía por influenza estacional con apoyo de imagen radiológica y prueba serológica positiva de influenza estacional; los 24 residentes (54.55%) con prueba negativa no presentaron síntomas. Por último, en el mes de enero durante la aplicación de 9 pruebas de tuberculina el 100% de la población se encontró asintomática. El 66% de los síntomas fueron respiratorios, mientras que el 33% correspondió a fiebre.

Los residentes con prueba de tuberculina positiva (igual o mayor a 10mm) se canalizaron al servicio de Radiología e Imagen Diagnostica del Hospital Universitario para la toma de una tele de tórax; en total se tomaron 22 radiografías PA de tórax, de las cuales solo una mostró alteraciones, caracterizadas por infiltrado intersticial bilateral, posterior a realizarse evaluación por el servicio de neumología se demostró a través de serología, ser un cuadro compatible con neumonía por influenza.

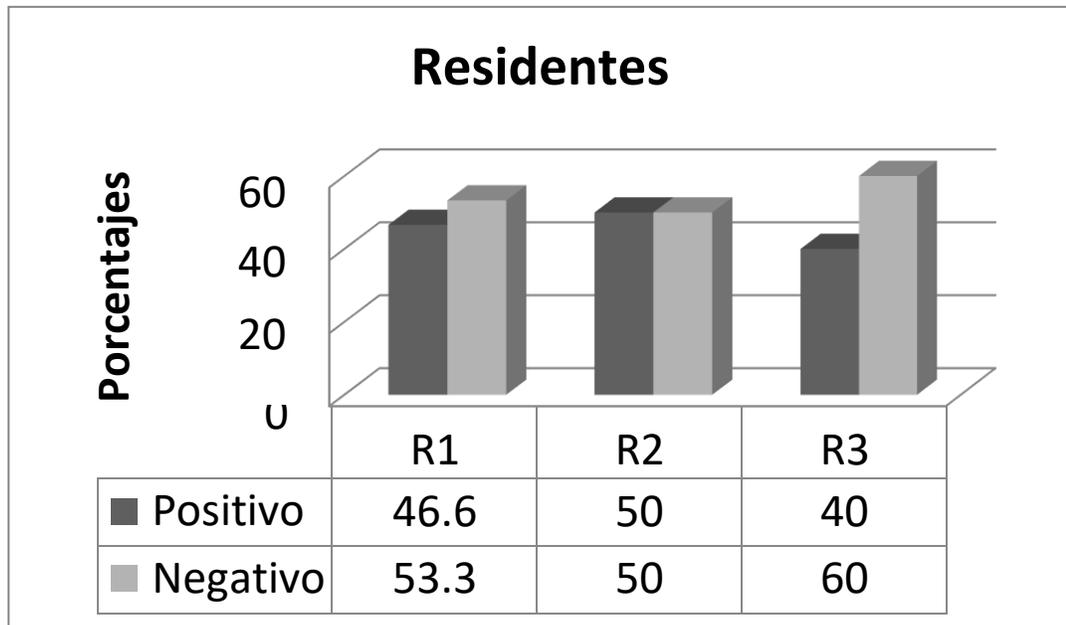
El análisis de la muestra de junio reportó un total de 44 aplicaciones, de las cuales 12 casos fueron positivos (27.27%) y 32 negativos (72.73%). Al categorizar por año, 15 se realizaron a residentes de primer año (34.09%), 14 en residentes de segundo año (31.82%) y 15 en residentes de tercer año (34.09%). El total de PPD positivos cuenta con una distribución de 2 casos en residentes de primer año (13.3%), 4 casos en residentes de segundo año (28.57%) y 6 casos en residentes del tercer año de la especialidad (40%), véase grafica 4.

GRAFICA 4. Distribución de la prueba de Tuberculina junio 2017 (1ª aplicación)



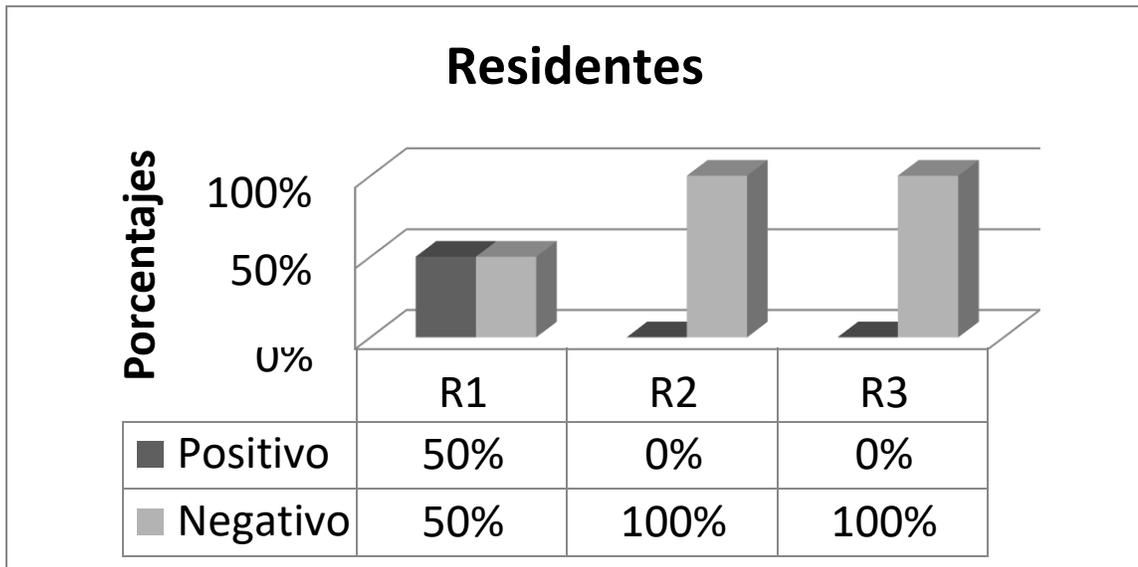
En la segunda aplicación que se realizó el mes de diciembre, se aplicaron 32 pruebas, ya que se excluyeron a los residentes que tenían resultado previo positivo; observamos que el número de casos positivos aumentó a 20 (45.4%) y reportamos 24 pruebas negativas (54.6%). Los residentes de primer año con PPD positivo presentaron un aumento pasando a 7 (46.6%) contra 8 (53.4%) con PPD negativo, en la población de segundo año reportamos 3 nuevos casos para un total de 7 (50%) contra 7 (50%) negativos; los casos de residentes de tercer año positivos no presentaron ningún cambio con respecto a la aplicación previa, reportamos un total de 6 positivos (40%) y 9 casos negativos (50%).

**GRAFICA 5. Distribución de la prueba de Tuberculina diciembre 2017
(2ª aplicación)**



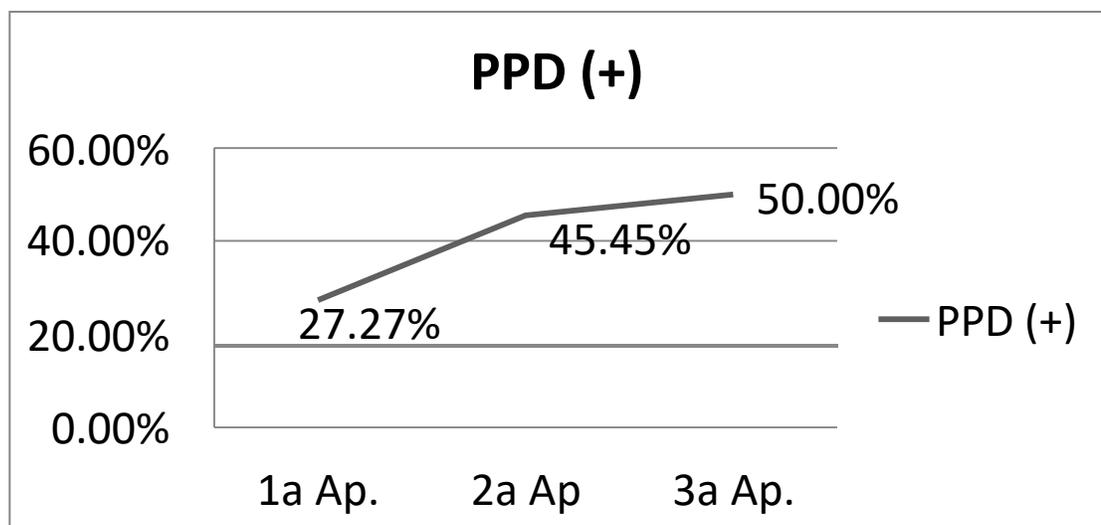
Para terminar, en el mes de enero de 2018 aplicamos un total de 9 pruebas de PPD, debido a que en el año previo, observamos un escaso incremento en el número global de residentes positivos posterior a la tercera aplicación (1 de 17), por lo que se decidimos realizar entre la tercera y la cuarta semana posterior a la aplicación de diciembre 2017, la tercera y última aplicación de PPD con el objetivo de lograr un efecto de refuerzo (efecto Booster) en los residentes anergicos; la aplicación se realizó con una distribución de 4 residentes de primer año, y 2 de ellos se reportaron positivos, con esto reportamos un total de 9 positivos (60%), contra 6 negativos (40%); respecto a los residentes de segundo y tercer año se realizaron 3 y 2 aplicaciones respectivamente sin modificar los casos positivos en relación a la aplicación realizada en diciembre de 2017.

**GRAFICA 6. Distribución de la prueba de Tuberculina enero 2018
(3ª aplicación)**



La tasa de conversión global fue del 22.8% para el periodo de junio de 2017 a enero de 2018, en los residentes de primer año reportamos la tasa más elevada con un 15.9%, seguido de los residentes de segundo año con un 6.9% y en los residentes de tercer año no hubo conversión a lo largo del estudio (0%).

GRAFICA 7. Porcentaje de incrementos de PPD positivos 1ª-3ª aplicación



Mediante la prueba de Chi cuadrada evaluamos de forma comparativa la conversión del PPD entre los residentes del mismo grado académico y en consecuencia con el mismo tiempo de estancia hospitalaria; en los residentes de primer año de la generación 2016, contra los residentes de primer año de la generación 2017, se encontró una significancia exacta de 1.000, durante la primera aplicación, 1.000 en la segunda aplicación y 0.500 en la tercera y última aplicación, resultando todas ellas no significativas.

Tabla 1. Prueba de Chi cuadrada entre residentes de 1er año 2016 vs 2017 tras primera aplicación

Pruebas de chi-cuadrada		
R1 2016*R1 2017 1ª Aplicación	Valor	Significación exacta (bilateral)
Prueba de McNemar		1.000 ^a
N de casos válidos	14	
a. Distribución binomial utilizada.		

Tabla 2. Prueba de Chi cuadrada entre residentes de 1er año 2016 vs 2017 tras segunda aplicación

Pruebas de chi-cuadrada		
R1 2016*R1 2017 2ª Aplicación	Valor	Significación exacta (bilateral)
Prueba de McNemar		1.000 ^a
N de casos válidos	14	
a. Distribución binomial utilizada.		

Tabla 3. Prueba de Chi cuadrada entre residentes de 1er año 2016 vs 2017 tras tercera aplicación

Pruebas de chi-cuadrado		
R1 2016 * R1 2017 3ª Ap.	Valor	Significación exacta (bilateral)
Prueba de McNemar		.500 ^a
N de casos válidos	14	
a. Distribución binomial utilizada.		

Para los residentes de segundo año del 2016, contra los residentes de segundo año del 2017, se encontró una significancia exacta de 0.500, en la primera aplicación, 0.500 en la segunda aplicación y 1.000 en la tercera aplicación de tuberculina, las cuales resultaron no significativas. De igual forma para los residentes de tercer año del 2016, contra los residentes de tercer año del 2017, se encontró una significancia exacta de 1.000, en la primera, segunda y tercera aplicación, resultando no significativas.

Tabla 4. Prueba de Chi cuadrada entre residentes de 2º año 2016 vs 2017 tras primera aplicación

Pruebas de chi-cuadrada		
R2 2016*R2 2017 1ª Ap.	Valor	Significación exacta (bilateral)
Prueba de McNemar		.500 ^a
N de casos válidos	14	
a. Distribución binomial utilizada.		

Tabla 5. Prueba de Chi cuadrada entre residentes de 2º año 2016 vs 2017 tras segunda aplicación

Pruebas de chi-cuadrado		
R2 2016*R2 2017 2ª Ap.	Valor	Significación exacta (bilateral)
Prueba de McNemar		.500 ^a
N de casos válidos	14	
a. Distribución binomial utilizada.		

Tabla 6. Prueba de Chi cuadrada entre residentes de 2º año 2016 VS 2017 tras tercera aplicación

Pruebas de chi-cuadrada		
R22016*R22017 3ª Ap.	Valor	Significación exacta (bilateral)
Prueba de McNemar		1.000 ^a
N de casos válidos	14	
a. Distribución binomial utilizada.		

De la misma forma los residentes de tercer año del 2016, contra los residentes de tercer año del 2017, se encontraron una significancia exacta de 1.000, en la primera, segunda y tercera aplicación, resultando no significativas.

Tabla 7. Prueba de Chi cuadrada entre residentes de 3er año 2016 VS 2017 tras primera aplicación

Pruebas de chi-cuadrada		
R3 2016*R3 2017 1ª Ap.	Valor	Significación exacta (bilateral)
Prueba de McNemar		1.000 ^a
N de casos válidos	14	
a. Distribución binomial utilizada.		

Tabla 8. Prueba de Chi cuadrada entre residentes de 3er año 2016 vs 2017 tras segunda aplicación

Pruebas de chi-cuadrada		
R32016*R32017 2ª Ap.	Valor	Significación exacta (bilateral)
Prueba de McNemar		1.000 ^a
N de casos válidos	14	
a. Distribución binomial utilizada.		

Tabla 2. Prueba de Chi cuadrada entre residentes de 3er año 2016 vs 2017 tras tercera aplicación

Pruebas de chi-cuadrado		
R32016*R32017 3ª Ap.	Valor	Significación exacta (bilateral)
Prueba de McNemar		1.000 ^a
N de casos válidos	14	
a. Distribución binomial utilizada.		

Cuando se evaluó la conversión del PPD posterior a la aplicación de las tres pruebas de tuberculina en el total de residentes, mediante la prueba de Q de Cochran para el análisis de muestras relacionadas entre sí, en la totalidad de los residentes del 2016 encontramos una significancia estadística de $p=0.001$ con un IC de 95%. Mientras que al evaluar bajo la misma prueba muestras relacionadas entre sí, en la totalidad de los residentes del 2017 encontramos una significancia estadística de $p=0.002$ con un IC de 95%.

Tabla 10. Evaluación de la muestra total 2016 mediante Q de Cochran

Prueba PPD	VALOR		P valor
	Positivos	Negativos	
Primera Ap.	20.93%	79.07%	-
Segunda Ap.	44.18%	55.82%	.002
Tercera Ap.	46.51%	53.49%	.001
N 43 Q de Cochran 20.182 ^a gl2 Sig. asintótica 0.000			

Tabla 11. Evaluación de la muestra total 2017 mediante Q de Cochran

Prueba PPD	Valor		P valor
	Positivo	Negativo	
Primera Ap.	27.27%	72.72%	
Segunda Ap.	45.45	54.54	0.008
Tercera Ap.	50%	50%	0.002
N 44 Q de Cochran 20.182 ^a gl2 Sig. asintótica 0.000			

CAPITULO IX

DISCUSIÓN

Se trata del primer estudio sobre conversión de PPD en residentes de pediatría, donde se encontró una incidencia global de 45.45% (20 casos), que corresponde a una tasa de conversión global de 22.7%, Ostrosky-Zeichner¹¹ y colaboradores reportan una tasa de conversión global de 20% tras 12 meses de estancia hospitalaria, lo cual es similar a lo encontrado en nuestro estudio, sin embargo las características de los pacientes con los que se está en contacto son completamente diferentes, mientras que el estudio realizado por Ostrosky se realizó en el instituto nacional de nutrición Dr. Salvador Zubiran, donde el personal de salud involucrado en el estudio atiende solo a población adulta, en nuestro estudio el personal de salud atiende solo a pacientes pediátricos.

Con respecto al efecto de refuerzo (efecto booster) Ostrosky¹¹ reporta un 10% PPD positivos tras la aplicación de refuerzo en 483 personas previamente negativas, sin embargo en nuestro estudio tras la aplicación del refuerzo a 9 residentes previamente anergicos, se encontró un 22% (2 casos) de reactividad positiva, por encima de lo reportado en personas jóvenes como lo menciona Menzies¹² en su artículo publicado en *Annals of Internal Medicine*.

Al comparar estudios similares en hospitales universitarios encontramos que Ruiz y colaboradores¹² encontraron una tasa de conversión de 13.2%, que compara con nuestro estudio pudiera aparentar ser mucho menor sin embargo este estudio solo realizaron 1 aplicación y no consideraron realizar una aplicación de refuerzo en aquellos sujetos de estudio en los que se encontrara una reacción anergica, sin embargo de acuerdo a la base de datos de la OMS sobre el control de tuberculosis, mientras que en Argentina (país donde se realiza el estudio de Ruiz) se presentan 11,000 casos nuevos por año, en México se reportan hasta 28,000 casos nuevos por año, situación que podría explicar parcialmente la

diferencia entre ambos estudios; otra posible explicación a las diferencias entre las tasas de conversión, podrían ser explicadas por los diferentes factores que condicionan la virulencia tales como el género de *Mycobacterium*, el genoma de la micobacteria que reflejan un sistema altamente desarrollado y coordinado para la evasión inmune y que interfieren con inmunidad innata y adaptativa¹⁴.

Dentro de los factores de riesgo para la conversión positiva del PPD, descritos en el análisis de 43 artículos realizado por Joshi¹⁵ involucra el tiempo de estancia hospitalaria mayor a 1 año, que al ser comparado con nuestro estudio llama la atención, como para los residentes de primer año de la generación 2016 tras 9 meses de estancia hospitalaria se manifestó la tasa de conversión más alta mientras que para los residentes de primer año de la generación 2017 esta generó su número más alto al décimo primer mes de estancia hospitalaria, mientras que para los residentes tanto de segundo y tercer año que fueron evaluados el año previo dicha tasa se mantuvo sin cambios. Es de remarcarse que en la evaluación de Joshi¹⁵, se mencionan como áreas de riesgo, los servicios de medicina interna, áreas de atención de pacientes con tuberculosis, laboratorios y servicios de urgencias, sin embargo los servicios de pediatría en ninguno de los 43 artículos evaluados son considerados como un área de riesgo o no fueron zonas evaluadas.

Con respecto a la sintomatología solo 2 sujetos de este estudio presentaron tos y/o fiebre en uno de ellos se diagnosticó influenza, corroborado mediante PCR e imagen de radiografía torácica, que resolvió ante el uso de antivirales, bajo seguimiento con epidemiología.

CAPITULO X

CONCLUSIÓN

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la conversión del PPD y el aumento de la estancia intrahospitalaria, predominado en el primer año.

Tras el segundo y tercer año de estancia hospitalaria la tasa de conversión continua aumentando, mas no en la misma proporción que durante el primer año.

No existe una diferencia significativa en la conversión del PPD al comparar residentes con el mismo tiempo de estancia hospitalaria

El porcentaje de incidencia de PPD es similar a lo reportado en la literatura.

Existe una diferencia estadísticamente significativa entre las tomas trimestrales.

La tasa de conversión de PPD de nuestra población es más alta que la reportada en la literatura.

EL primer año de residencia es el periodo de tiempo sobre el cual existe una mayor conversión del PPD.

Los casos positivos de PPD, deben de ser considerados como tuberculosis latente, sin embargo deben ser considerados algunos diagnósticos diferenciales, tales como la influenza.

Los servicios de pediatría tienen riesgo para la conversión de PPD, de la misma forma que otras áreas hospitalarias

CAPITULO XI

BIBLIOGRAFIA

1. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
2. Pitchenik A. Mycobacterial disease: epidemiology, diagnosis, treatment, and prevention. *Clinics in Chest Medicine*. 1988;9(3):425–441.
3. Ministry of Health. Tuberculosis. México City, Mexico: SSA; 2008. En: Specific Action Program 2007-2012.
4. Bello J. Morbidity Trends and Risk of Tuberculosis: Mexico 2007–2017, *Can Respir J*. 2019; 2019: 8295261.
5. Essone PN. M. tuberculosis infection and antigen specific cytokine response in healthcare workers frequently exposed to tuberculosis. *Sci Rep*. 2019 Jun 3;9(1):8201
6. Barun M. Drivers of Tuberculosis Transmission. *J Infect Dis*. 2017 Oct 1; 216(Suppl 6): S644–S653.
7. Cheng S. Effect of Diagnostic and Treatment Delay on the Risk of Tuberculosis Transmission in Shenzhen, China: An Observational Cohort Study, 1993-2010. *PLoS One*. 2013; 8(6): e67516.
8. Ledda C. Tuberculosis screening among healthcare workers in Sicily, Italy. *Future Microbiol*. 2019 Jun 12. doi: 10.2217/fmb-2018-0265.
9. Lucet JC. Interferon- γ release assay vs. tuberculin skin test for

- tuberculosis screening in exposed healthcare workers: a longitudinal multicenter comparative study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015 May;36(5):569-74.
10. Hung WT. Prevalence of latent tuberculosis infection in BCG-vaccinated healthcare workers by using an interferon-gamma release assay and the tuberculin skin test in an intermediate tuberculosis burden country. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015 Apr;48(2):147-52
 11. Ostrosky-Zeichner, Luis et al. Tuberculosis en trabajadores de la salud: importancia de los programas de vigilancia y control. *Salud Pública de México, [S.l.], v. 42, n. 1, p. 48-52, ene. 2000. ISSN 1606-7916.*
 12. Menzies D. What does tuberculin reactivity after bacilli Calmette-Guérin vaccination tell us? *Clin Infect Dis.* 2000;31 Suppl 3: S71-S74..
 13. Ruiz Morales, Álvaro et al. Conversión de tuberculina en trabajadores del Hospital Universitario San Ignacio y asociación con características demográficas y laborales. *Revista de Salud Pública, [S.l.], v. 17, n. 3, p. 443-449, mayo 2015. ISSN 2539-3596*
 14. Gabriela Echeverria-Valencia, Susana Flores-Villalva and Clara I. Espitia (December 20th 2017). *Virulence Factors and Pathogenicity of Mycobacterium, Mycobacterium - Research and Development, Wellman Ribón, IntechOpen.*
 15. Joshi, R., Reingold, A. L., Menzies, D., & Pai, M. (2006). Tuberculosis among health-care workers in low- and middle-income countries: a systematic review. *PLoS medicine, 3(12),.*

CAPITULO XII

RESUMEN AUTOBIOGRAFICO

Juan Carlos Luévanos Gurrola

Candidato para el Grado de Especialista en Pediatría

TESIS “SEGUIMIENTO A UN AÑO DEL PERFIL CLÍNICO Y
EPIDEMIOLOGICO DEL PPD EN RESIDENTES DE PEDIATRÍA DE
UN HOSPITAL UNIVERSITARIO DEL NORESTE DE MÉXICO”.

Campo de estudio: Ciencias de la salud

Biografía:

Datos personales: Nació en Durango Durango el 27 de mayo de 1987, hijo de María del Rosario Gurrola García y Carlos Enrique Luévanos Becerra.

Educación: Egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad Juárez del Estado de Durango, grado obtenido Médico Cirujano y Partero en 2011.

