

11250



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ

PPD NEGATIVO EN PACIENTES DE 1 A 5 AÑOS DE LA
CONSULTA EXTERNA DE NEUMOLOGIA DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE:
NEUMOLOGIA PEDIATRICA
P R E S E N T A :
JUAN RAMON TORRES AGUILAR

DIRECTOR DE TESIS: DR. JOSÉ KARAM BECHARA



MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE DE 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Juan Ramón Torres

FECHA: Agosto 07 OCT 2004

FIRMA: 

HOJA DE FIRMAS

DIRECTOR DE TESIS:



DR. JOSÉ KARAM-BECHARA
Jefe del Departamento de Neumología
y Fisiología Pulmonar
Hospital Infantil de México Federico Gómez



YRPera
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA

2004

TESISTA:


DR. JUAN RAMÓN TORRES AGUILAR


SUBDIVISION DE CALIFICACION
DIVISION DE ESTADISTICA DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

AGRADECIMIENTOS:

A mis padres y hermanos por su amor y apoyo invaluable

A mi esposa y mi hija, motivo de mi entusiasmo por la vida

A mis maestros Dr. José Karam Bechara, Dr. José Luis Lezana y Dra. Ruth Aldana, por transmitirme de manera desinteresada su experiencia y conocimiento.

Al maestro Alfonso Reyes, por la enorme colaboración para este trabajo.

**PPD NEGATIVO EN PACIENTES DE 1 A 5 AÑOS DE LA
CONSULTA EXTERNA DE NEUMOLOGIA DEL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO**

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS.....	2
ANTECEDENTES.....	4
JUSTIFICACIÓN.....	7
OBJETIVOS.....	8
HIPÓTESIS.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	12
UNIVERSO DE TRABAJO.....	13
MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
TIPO DE ESTUDIO.....	15
RESULTADOS.....	16
DISCUSIÓN.....	25
CONCLUSIONES.....	26
SUGERENCIAS.....	27
BIBLIOGRAFÍA.....	28

INTRODUCCIÓN:

Desde épocas muy antiguas la tuberculosis (TB) ha sido un problema grave de salud pública para la humanidad. En la actualidad existe un aumento en la incidencia de la enfermedad en el adulto, y como consecuencia en edades pediátricas (1,2).

En la última década los pacientes enfermos con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) presentan asociación con tuberculosis causada por *Mycobacterium avium* variedad *complex* (3)

En pediatría el diagnóstico se torna difícil principalmente en la etapa de primoinfección por lo que recurrimos no sólo al aislamiento del bacilo sino a otros métodos para llegar a la sospecha diagnóstica y estar autorizados para emprender un tratamiento. Dichos métodos incluyen al PPD (Derivado Proteico Purificado), radiografía de tórax, antecedentes clínicos y epidemiológicos y otros.(4,5, 6, 7)

Florence Siebert en 1937 logra aislar la proteína de bacilo tuberculoso sustituyendo a la original prueba de Mantoux por una proteína purificada etiquetando la prueba como PPD, la cual además tiene una pequeña cantidad de lípidos.

Esta prueba intradérmica es un método auxiliar para detectar la hipersensibilidad tardía, en la cual se utilizan unidades y se puede detectar si el paciente ha sido infectado por el bacilo tuberculoso; sin embargo en

ocasiones aunque exista esta posibilidad, la prueba puede presentar anergia en la reacción la que no indica que el paciente esté o no infectado.^(8, 9)

La aplicación se realiza en la región anteroexterna del antebrazo introduciendo 2 o 5 UT de tuberculina (RT-23 ó CT-68 respectivamente), y se lleva a cabo la lectura a las 72 horas, midiendo la induración. La medición de 0 a 5 mm indica negatividad, de 6 a 10mm indica medianamente positiva y más de 10mm es francamente positivo. Esto es variable con la edad y también con la aplicación previa de la vacuna de Calmette-Guèrin (BCG) ya que se conoce la cobertura de 3 a 5 años de esta vacuna.^(10, 11, 12, 13)

Desconocemos qué porcentaje de pacientes pediátricos presenta positiva o negativa la intradermorreacción después de haber recibido la vacuna BCG.

Nuestra inquietud es conocer si en los pacientes vacunados con BCG al aplicarles PPD tienen la reacción de hipersensibilidad tardía positiva en un período de 5 años después de su aplicación.

Entidades que pueden dar anergia tuberculínica

1. Infecciones:

-Bacterianas: fiebre tifoidea, brucelosis, tos ferina, lepra.

-Víricas. VIH, sarampión, parotiditis, varicela.

-Fúngicas: Blastomycosis.

2. Enfermedades debilitantes: diabetes, insuficiencia renal crónica etc.

3. Vacunaciones con virus vivos en los dos meses previos: sarampión, parotiditis y varicela.
4. Desnutrición de 3er grado.
5. Enfermedades proliferativas malignas : linfomas, leucemia linfocítica, sarcoidosis
6. Corticoterapia y tratamientos inmunosupresores
7. Edades extremas de la vida (de 0 a 3 meses y a partir de 60-65 años)
8. Tuberculina empleada: almacenamiento inadecuado (exposición a la luz y calor), adsorción (agitar el frasco antes de extraer la dosis e inyectar inmediatamente), desnaturalización (usar después de la fecha de caducidad)
9. Mala aplicación: usar dosis diferente de 0,1 ml, pérdida de líquido al retirar la aguja, rotura de la vesícula cutánea, inyección subcutánea o próxima a zona inflamada que imposibilitan el depósito de la tuberculina en el punto de inyección. (14, 15, 16, 17)

JUSTIFICACIÓN:

Conocer la eficacia protectora de la vacunación universal contra la tuberculosis por medio de la aplicación masiva con BCG, resulta indispensable, porque de esto depende que la vacuna de BCG siga siendo utilizada con seguridad y confianza, en función de los beneficios para la prevención de la tuberculosis, sin embargo, actualmente hay pocos estudios disponibles que evalúan la seguridad y efectividad del BCG, mediante la aplicación de la reacción de tuberculina (PPD) de 5UT en pacientes previamente vacunados con BCG al nacer, para evaluar el grado de sensibilidad tardía y consecuentemente verificar la eficacia de la vacunación con BCG.

Conocer la prevalencia de pacientes de 1 a 5 años de edad vacunados con BCG con PPD negativo, que acuden a consulta externa de Neumología del Hospital Infantil de México.

OBJETIVOS:

Objetivo General

Determinar la prevalencia de PPD negativos en pacientes de la consulta externa de neumología del Hospital Infantil de México de 1 a 5 años de edad vacunados con BCG.

Objetivos específicos:

- ◆ Determinar la correlación entre el tiempo de aplicación de la vacuna BCG y su reactividad del PPD de 5UT en pacientes positivos, medianamente positivos y negativos al PPD
- ◆ Evaluar el porcentaje de población infantil (entre 1 y 5 años) de la consulta externa de Neumología que presentan reacción positiva al PPD de 5UT
- ◆ Evaluar el porcentaje de población infantil (entre 1 y 5 años) de la consulta externa de Neumología que presentan reacción medianamente positiva al PPD de 5UT
- ◆ Evaluar el porcentaje de población infantil (entre 1 y 5 años) de la consulta externa de Neumología que presentan reacción negativa al PPD de 5UT

HIPÓTESIS:

◆ Hipótesis positiva:

Los pacientes de 1 a 5 años de edad previamente vacunados con BCG, tienen reacción positiva a la aplicación del PPD de 5UT

◆ Hipótesis negativa:

Los pacientes de 1 a 5 años de edad previamente vacunados con BCG, tienen reacción negativa a la aplicación del PPD de 5UT

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la prevalencia de PPD Negativo en pacientes de 1 a 5 años de edad previamente vacunados con BCG que acuden a la consulta externa de Neumología?

En función de que la tuberculosis continúa siendo un problema sanitario de distribución mundial, con mayor prevalencia en los países en vías de desarrollo, a pesar de la difusión de campañas de vacunación y del desarrollo de nuevas y mejores técnicas diagnósticas, se ha formulado el siguiente planteamiento del problema, para conocer la proporción de pacientes entre 1 y 5 años de edad (previamente vacunados con BCG) que presentan un PPD negativo o positivo, y así tratar de estimar de manera apreciativa la cantidad de pacientes de este grupo etáreo que se encuentran en riesgo de tener tuberculosis y estimar por medio de la reacción de hipersensibilidad al PPD los pacientes negativos, que deberán ser evaluados y estudiados, en función de que la mayoría de los estudios publicados en la literatura aceptan que la vacunación con BGC produce una induración al PPD menor de 10mm, la cual es más notoria entre los primeros 3 a 5 años después de la vacunación y se vuelve negativa a partir de los 5 años de edad, por lo tanto el

encontrar pacientes con BCG sin reactividad al PPD y menores de 5 años, es meritorio de estudio y seguimiento, para determinar la causa de la negatividad al PPD.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Niños y niñas de 1 a 5 años de edad previamente vacunados con BCG comprobada por cartilla de vacunación que acudan a la consulta externa de Neumología.
2. Pacientes que no tengan una enfermedad crónico-degenerativa o defectos de inmunidad, o bien que se encuentren bajo tratamientos inmunosupresores.
3. Que no tengan antecedente de hipersensibilidad conocida al uso de PPD
4. Que no se les haya aplicado PPD últimamente (3 meses).
5. Consentimiento de los padres de que acepten participar en el estudio

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Pacientes con enfermedades crónico-degenerativas, ó inmunosupresoras.
2. Antecedente de hipersensibilidad al PPD
3. Uso reciente del PPD 3 meses).
4. Pacientes que no autoricen el estudio

UNIVERSO DE TRABAJO

El presente estudio de investigación se realizó en el Hospital Infantil de México en la consulta externa de Neumología, la cual de acuerdo a los datos proporcionados por el departamento de estadística del Hospital, se ven en promedio por año un total de 1,328 pacientes, de los cuales 797 son pacientes de 1 a 5 años de edad.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio se llevará a cabo, en pacientes de sexo indistinto de 1 a 5 años de edad que acudan a la consulta externa de Neumología del Hospital Infantil de México, que hayan cumplido los criterios de inclusión previamente establecidos.

Se desarrollará la intradermorreacción de Mantoux mediante la aplicación de Tuberculina (0.1 mL de PPD 5UT {Tubersol MR.} utilizando aguja Needle 27 en la superficie anteroexterna de antebrazo izquierdo, realizando la lectura a las 72 horas de aplicación por medio de la técnica "ball-point" con bolígrafo.

La interpretación de la prueba a las 72 horas se medirá con cinta milimétrica y el resultado se reportará como sigue:

NEGATIVO: si la induración es de 0 a 5 mm.

MEDIANAMENTE POSITIVO: si la induración es de 6 a 10 mm.

POSITIVO: si la induración es más de 10 mm.

TIPO DE ESTUDIO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El presente estudio se llevó a cabo en la consulta externa de neumología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, siendo un estudio transversal y analítico

Se utilizó para el análisis estadístico, un intervalo de confianza para medir el parámetro poblacional de prevalencia así como un coeficiente de correlación de Pearson para la comparación de las variables en escala continua.

RESULTADOS:

Se estudiaron 90 pacientes entre 1 y 5 años de edad de la consulta externa de Neumología del Hospital Infantil de México, a quienes se les aplicó PPD de 5UT, cumpliendo con los criterios de inclusión previamente establecidos. De esta muestra, 36 pacientes (40%) fueron del sexo femenino y 54 (60%) del sexo masculino. (tabla 1 y Gráfica 1). La edad promedio fue de 2.8 años, y la distribución por edades fueron 27 pacientes de 1 a 2 años, 28 de 2 a 3 años, 14 pacientes entre 3 y 4 años y 21 pacientes de 4 a 5 años de edad. (Tabla 2 y Gráfica 2)

51 pacientes correspondientes al 56.6% presentaron reacción negativa a la aplicación del PPD después de 72 horas de aplicación, con un intervalo de confianza entre 46% a 66%; 28 pacientes (31.1%) presentaron reacción medianamente positiva (*intervalo de confianza entre 21% a 40%*) y 11 pacientes (12.2%) presentaron reacción positiva al PPD (*intervalo de confianza entre 5 y 18%*). (tabla 3 y gráfica 3)

El grado de respuesta a la aplicación de PPD fue medida en milímetros, encontrando como límite máximo de reacción 17mm y como mínimo 0mm, con un promedio de 5.08 con un intervalo de

confianza superior de 5.99 e inferior de 4.16 con error estándar de la media de 0.462. Se observó una mediana de 4mm con una varianza de 19.174 y una desviación estándar de 4.37 con un sesgo mínimo de 0.568. (tabla 4)

Se realizó un coeficiente de correlación de Pearson para determinar si hay una relación entre el tiempo de aplicación de la vacuna BCG y su reactividad al PPD en los pacientes estudiados. El tiempo promedio entre la aplicación de BCG y la reactividad al PPD fue estimado en meses, con una media de 32.8 meses, con un intervalo de confianza entre 29.5 a 36.1 meses, con un error estándar de 1.65, con una mediana de 29.7 una varianza de 247.9 y una desviación estándar de 15.74. El tiempo mínimo entre la aplicación del BCG, la aplicación y reactividad del PPD fue de 3.9 meses, y el máximo fue de 63.9 meses. Se encontró un coeficiente de correlación de 0.011 con una *P* no significativa de 0.921, asumiendo que no existe una correlación entre el tiempo de aplicación y la reactividad al PPD. (tabla 5, Gráfica 4, 5 y 6)

RESULTADOS:

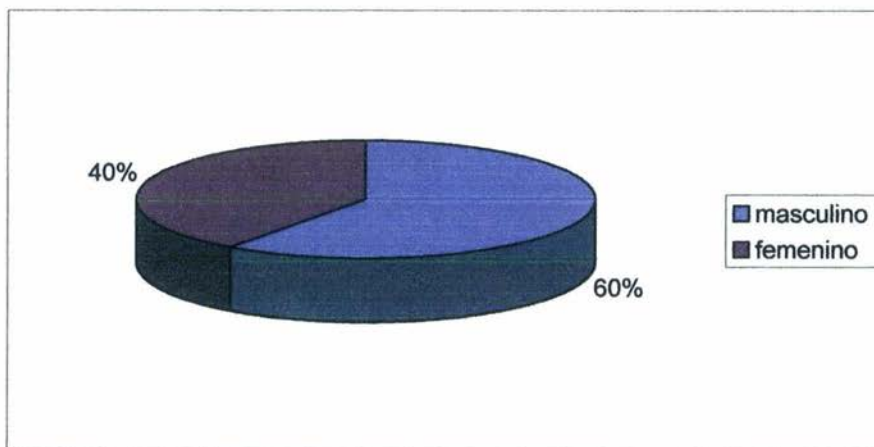
1. Pacientes estudiados

◆ Distribución de la muestra por sexo

Tabla 1

sexo	Número	Porcentaje
Masculino	54	60%
Femenino	36	40%
Total	90	100%

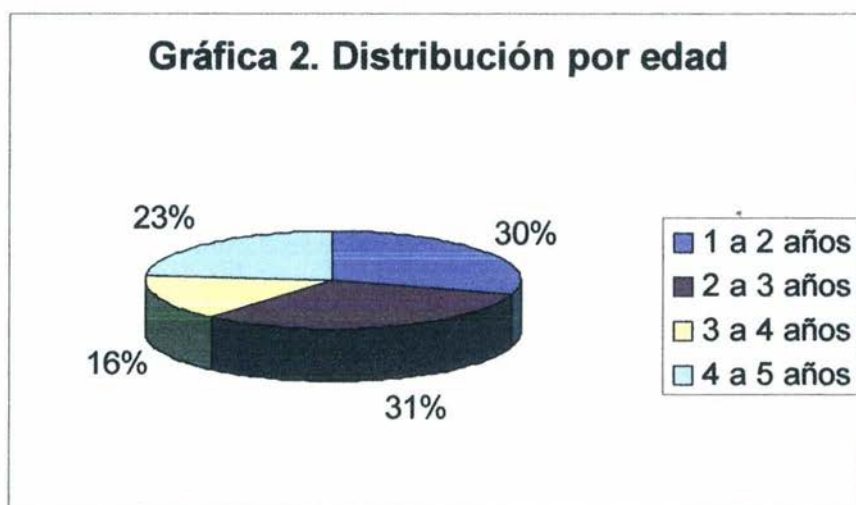
Gráfica 1. Distribución de muestra por Sexo



◆ Distribución por edades:

Tabla 2

Edad	Número	Porcentaje
1 a 2 años	27	30%
2 a 3 años	28	31.1%
3 a 4 años	14	15.5%
4 a 5 años	21	23.3%
Total	90	100%

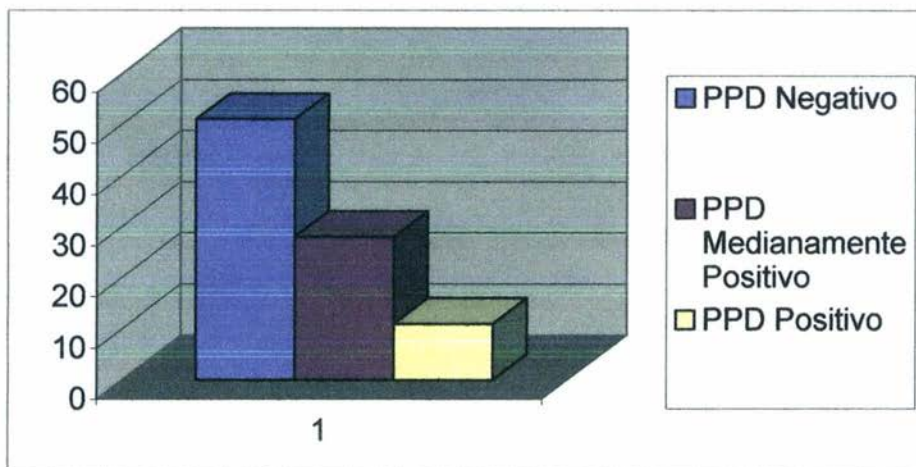


2. Resultados de la aplicación de PPD

Tabla 3

Resultado de PPD	Número	Porcentaje	Intervalo de Confianza
Negativo (0a 5mm)	51	56.6%	0.46-0.66
Medianamente Positivo (6 a 10mm)	28	31.1%	0.21-0.40
Positivo (Más de 10mm)	11	12.2%	0.05-0.18
Total	90	100%	

Gráfica 3.



3. Estadística descriptiva y promedio de induración del PPD

Tabla 4

Casos		
Válidos		
	N	Porcentaje
Lectura PPD 72h	90	100%
Estadística Descriptiva		
Promedio de lectura PPD 72h	5.08 mm	
Intervalos de Confianza	Bajo 4.16 Alto 5.99	
Error estándar	0.462	
Mediana	4.00	
Varianza	19.17	
Desviación Estándar	4.37	
Mínima induración	0 mm	
Máxima induración	17 mm	
Sesgo	0.568	

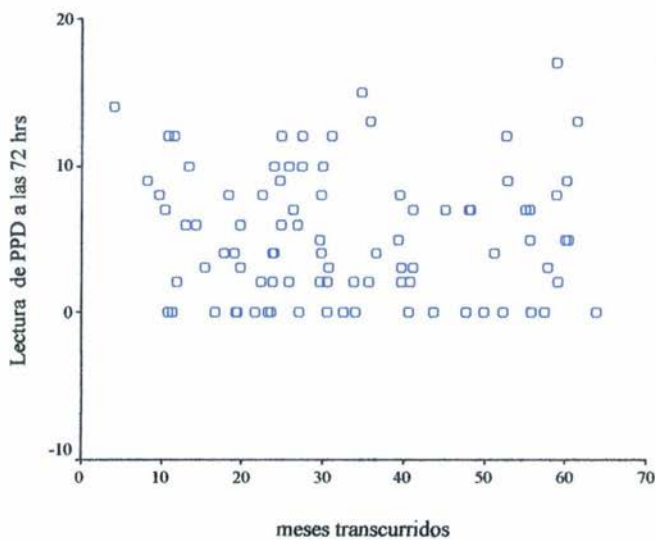
4. Coeficiente de correlación de Pearson

Tabla 5

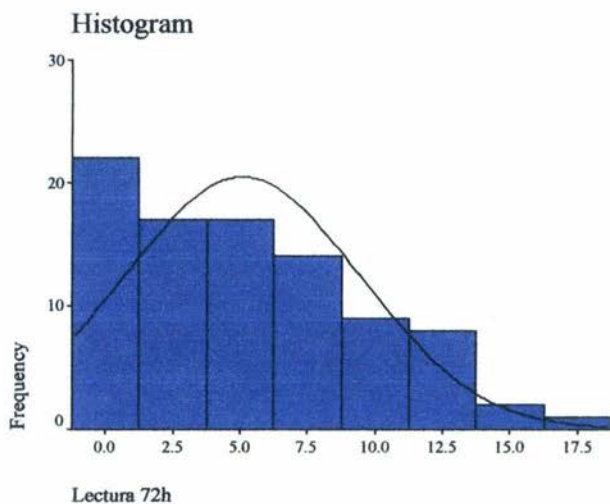
Correlación

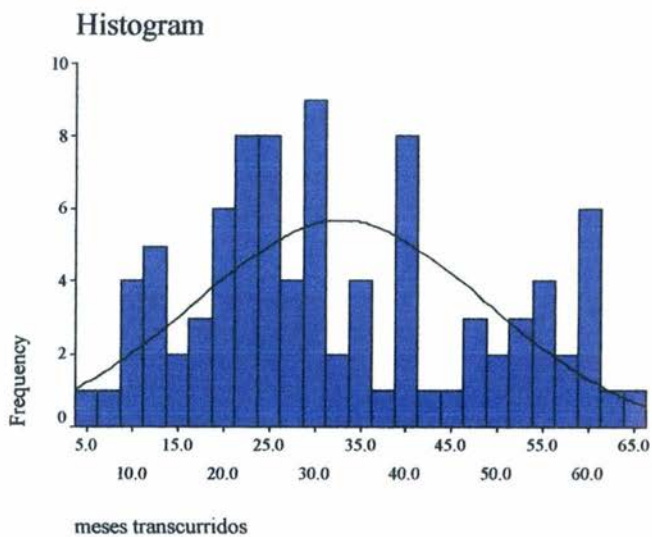
Lectura de PPD 72hrs	Correlación de Pearson -.011
	N 90 <i>P=0.921</i>
Meses transcurridos desde la aplicación de BCG	32.811
Intervalo de confianza	Bajo: 29.5 Alto: 36.1
Error estándar	1.659
Mediana	29.76
Varianza	247.9
Desviación estándar	15.74
Mínimo tiempo transcurrido	3.9 meses
Máximo tiempo transcurrido	63.9 meses
Sesgo	0.348

Gráfica 4: Coeficiente de correlación



Gráfica 5 :Histograma (reactividad del PPD y meses transcurridos)



Gráfica 6: Histograma (Reactividad al PPD y Meses transcurridos)

DISCUSIÓN:

El objetivo de este trabajo de investigación fue conocer que prevalencia de pacientes con antecedente de BCG presentan PPD negativo, y que relación hay entre el tiempo de aplicación de la vacuna BCG y la reactividad al PPD, ya que es sabido que los pacientes con BCG a quienes se les aplica el derivado proteico purificado presentan una hipersensibilidad tardía positiva en un periodo de 5 años después de la aplicación del BCG, sin embargo, en nuestro estudio, encontramos que únicamente el 12.2% presentaron una reacción francamente positiva, en contra de un 56.6% de reactores negativos, y un porcentaje del 31.1% de pacientes con reactividad intermedia.

Con este estudio podemos comprobar que la reacción inducida por la vacuna BCG es débil y menor a 10mm, por lo que los resultados positivos que encontramos, podrían estar asociados con una infección tuberculosa, aun cuando se tenga el antecedente de vacunación previa con BCG. En estos casos es conveniente hacer uso de otros métodos auxiliares complementarios para el diagnóstico definitivo.

Es importante mencionar que si bien la lectura del PPD se interpreta negativa cuando es menor de 5mm, la mayoría de los pacientes (62.2%) del total de la muestra presentaron cierto grado de induración que varió de 2 a 10mm, y solamente un 24.4% no presentó ninguna reacción, por lo que se puede concluir que la BCG produce cierto grado de induración, aunque no es mayor a 10mm.

Se realizó además un coeficiente de correlación, porque se deseaba investigar si había una relación entre el tiempo transcurrido desde la aplicación del BCG y la reactividad del PPD, encontrando una dispersión de datos, sin encontrarse una correlación positiva o negativa, como se muestra en la gráfica 4 y en los histogramas de las gráficas 5 y 6.

Se reportó una correlación de 0.011 con una p no significativa muy superior de 0.05, por lo que se concluye que independientemente del tiempo que transcurre desde la aplicación del BCG y la aplicación del PPD, la reacción es independiente y no guarda una relación medible.

En un trabajo previo realizado por Karam y cols. en este Hospital en septiembre de 1999, igualmente se comprobó que los pacientes vacunados con BCG al nacimiento presentaron algún

grado de reacción, con la aplicación de PPD de 5UT con un promedio 3mm, y no superando los 10mm.⁽¹⁵⁾

Con los resultados obtenidos, también se pone de manifiesto que la vacunación previa con BCG no interfiere en la interpretación del PPD, por lo que el uso de este último debe seguirse recomendando como auxiliar para el diagnóstico de tuberculosis, ya que una reacción francamente positiva, puede orientarnos hacia la posibilidad que el paciente este cursando con una infección tuberculosa y no este asociada al antecedente de la vacunación con BCG.

CONCLUSIONES:

1. La prevalencia de PPD negativo en pacientes de 1 a 5 años vacunados con BCG de la consulta externa de Neumología del Hospital Infantil de México es del 56.6%
2. La hipótesis positiva no se cumplió ya que los pacientes presentaron reacción positiva sólo en el 12.1%
3. Se concluye que los pacientes vacunados con BCG presentan 5mm en promedio de reacción al PPD
4. La vacuna BCG no interfiere con la induración del PPD
5. No hay una correlación entre el tiempo de aplicación del PPD y el tiempo transcurrido desde la vacunación con BCG.

SUGERENCIAS:

1. Extender el estudio a más número de pacientes y servicios del hospital.
2. Realizar un estudio donde se correlacionen los resultados positivos de PPD con otros auxiliares diagnósticos como radiológicos, cultivos y de imagen.
3. Promover el uso de PPD de 5UT para el diagnóstico de tuberculosis en todos los pacientes, independientemente que tengan o no la vacuna contra la tuberculosis ya que los resultados de la prueba no interfieren con la interpretación positiva por el uso previo de BCG.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

BIBLIOGRAFÍA

1. Pediatric Primary Pulmonary Tuberculosis, Merino - *Chest* - 2002 May; 121(5); 1722
2. [Guidelines for positive tuberculin test]
Chadelat K - *Arch Pediatr* - 01-DEC-2003; 10(12): 1109-12
3. Reconstitution of immune responses to tuberculosis in patients with HIV infection who receive antiretroviral therapy.
Schluger NW - *Chest* - 01-AUG-2002; 122(2): 597-602
4. Screening immigrants to Canada for tuberculosis: chest radiography or tuberculin skin testing? Canadian Medical Association Journal
Volume 169 • Number 10 • November 11, 2003
5. Diagnosis and treatment of tuberculosis in children.
Shingadia D - *Lancet Infect Dis* - 01-OCT-2003; 3(10): 624-32
6. Utility of the lateral chest radiograph in the evaluation of patients with a positive tuberculin skin test result.
Meyer M - *Chest* - 01-NOV-2003; 124(5): 1824-7
7. Serologic diagnosis of tuberculosis using a simple commercial multiantigen assay.
Perkins MD - *Chest* - 01-JAN-2003; 123(1): 107-12
8. BCG—different strains, different vaccines?
Behr MA - *Lancet Infect Dis* - 01-FEB-2002; 2(2): 86-92
9. Prospects for better tuberculosis vaccines.
Collins HL - *Lancet Infect Dis.*-01-AUG-2001 ; 1(1) : 21-8
10. The effect of neonatal BCG vaccination on atopy and asthma at age 7 to 14 years: an historical cohort study in a community with a very low prevalence of tuberculosis infection and a high prevalence of atopic disease.
Marks GB - *J Allergy Clin Immunol* - 01-MAR-2003; 111(3): 541-9
11. Tuberculin test measurement: variability due to the time of reading.
Singh D - *Chest* - 01-OCT-2002; 122(4): 1299-301
12. Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection.
Tufariello JM - *Lancet Infect Dis* - 01-SEP-2003; 3(9): 578-90
13. Neonatal BCG vaccine and response to the tuberculin test in BCG vaccinated children in contact with tuberculosis patients in Recife, Brazil.
Rosee MA, *Chest* 01-JAN-2002;12(8): 1233-35
14. Evaluation of the Sensitivity of RT-23Purified Protein Derivative for Determining Tuberculin Reactivity in a Group of Health Care Workers Julio D. Molina G. *Clinical Infectious Diseases* 1994; 19: 784-6
15. Evaluación de BCG VS PPD en el Diagnóstico de Tuberculosis. Karam BJ, Abril 1995 *Higiene*-Vol 3, No. 2, 86-92
16. La vacunación con BCG como prueba diagnóstica de tuberculosis. Karam BJ, *Boletín Med Hospital Infantil de México*-Vol 40, No. 3 1983
17. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis durante la infancia. Karam BJ, *Rev Mex Pediatría*-Vol 1, Num 4 Marzo-Abril, 1994