



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO EN LA
SUBESPECIALIDAD DE

INFECTOLOGIA

Patrones de resistencia a antifímicos en los pacientes
diagnosticados con Tuberculosis en el Instituto Nacional de
Pediatria

PRESENTA

DRA.JOANNA HERLINDA SOTO CATALÁN.

DR.NAPOLEÓN GONZALEZ SALDAÑA.
TUTOR DE TESIS

M.EN C. LUISA DIAZ GARCÍA.
TUTOR METODOLOGICO.

MEXICO; DF.MARZO 2014.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Patrones de resistencia a antimicrobianos en los pacientes diagnosticados con Tuberculosis en el Instituto Nacional de Pediatría.



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA



DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA
TUTOR DE TESIS



M. EN C. LUISA DÍAZ GARCÍA.
TUTOR METODOLÓGICO.

AGRADECIMIENTOS:

A Familia: Mis Padres(Martha y Andrés) + Mis hermanos:Julio,Cindy,Marthita, por ayudarme a crecer, por su apoyo los amo, a Crescencio +.Mi cuñado ejemplar, mi hermano, del que me siento muy orgullosa, por haberle conocido, como fruto de todos sus buenos consejos, y amistad sincera, a Liz, Toño por ser un gran apoyo para nosotros, A mis sobrinitos por formar parte de mi vida, y hacer nuestros momentos más felices, a Jorge, por esas muestras de cariño y apoyo incondicional.

Al DR. Napoleón González, por el apoyo brindado para la realización de esta tesis, y a todos mis maestros, por haber contribuido a mi formación profesional, como un ejemplo a seguir. A mis compañeros residentes de infectología, por el apoyo moral brindado. Con cariño

| INDICE | PÁGINA |
|---|---------------|
| CONTENIDO: | |
| ÍNDICE GENERAL..... | i |
| RESUMEN ESTRUCTURADO..... | I. |
| ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO..... | 2 |
| II FRECUENCIA DE LA RESISTENCIA CON TRATAMIENTO ANTIFIMICO..... | 10 |
| III.DIAGNOSTICO DE RESISTENCIA A FARMACOS..... | 12 |
| IV.DEFINICIONES DE RESISTENCIA EN TUBERCULOSIS..... | 15 |
| V.TRATAMIENTO..... | 17 |
| VI.JUSTIFICACION..... | 18 |
| VII.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 19 |
| VIII.PREGUNTA DE INVESTIGACION..... | 19 |
| IX.OBJETIVOS..... | 20 |
| X.MATERIAL Y METODOS..... | 20 |
| XI.VARIABLES A INVESTIGAR..... | 22 |
| XII.TAMAÑO DE LA MUESTRA | 32 |
| XIII.ANALISIS ESTADISTICO..... | 32 |
| XIII.RESULTADOS..... | 33 |
| XIV.DISCUSION..... | 40 |
| XV.CONCLUSION..... | 43 |
| XVI.BIBLIOGRAFIA | 44 |

RESUMEN ESTRUCTURADO

ANTECEDENTES:

La tuberculosis, es causada por el *Mycobacterium tuberculosis*; la infección constituye uno de los problemas de salud pública de mayor importancia.

La Tuberculosis en el niño se considera un indicador indirecto del control de la tuberculosis en el adulto, ello refleja el nivel de transmisión de la enfermedad, así como de las acciones preventivas y de control.

En relación a la frecuencia de la resistencia antifímicos se han realizado pocos estudios representativos sobre la frecuencia de las resistencias a los fármacos antituberculosos y su evolución temporal, varía según las zonas geográficas, y en algunas, se ha descrito en los últimos años un aumento de las resistencias atribuido a la aparición de la infección por el virus de (VIH), movimientos migratorios y existencia de brotes nosocomiales.

OBJETIVOS: Describir cuáles son los patrones de resistencia (Mono resistente, Poli resistente, MDR, XDR, XXX-DR en los pacientes que reciben tratamiento antifímico) así como su evolución en pacientes menores de 18 años atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

POBLACIÓN DE ESTUDIO: Pacientes ingresados con el diagnóstico de tuberculosis y su patrón de sensibilidad y resistencia expresado en la experiencia del Instituto Nacional de Pediatría.

CRITERIOS DE SELECCIÓN IMPORTANTES: Todos los pacientes con diagnóstico de Tuberculosis atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

PRINCIPALES VARIABLES A INVESTIGAR:

Diagnóstico de tuberculosis, localización de la tuberculosis, tratamiento antifímico establecido, patrón de la cepa: resistencia y sensibilidad a antifímicos primarios (mono resistente, poli resistente, MDR, XDR. XXDR) en pacientes con tratamiento en el servicio de Infectología.

TAMAÑO DE LA MUESTRA: De acuerdo a las características de la enfermedad y en base al tipo de estudio, se realizará por conveniencia revisando todos los expedientes que cumplan los criterios de inclusión

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Se hará un análisis univariado en las variables cuantitativas para identificar las medidas de tendencia central y establecer el tipo de distribución de cada variable, y, en las variables cualitativas se reportarán proporciones y/o porcentajes. De ambas variables se analizará: edad, sexo, diagnóstico de infección por Mycobacterium Tuberculosis Patrón de resistencia a antifímicos primarios) en pacientes con tratamiento antifímico de primera línea en el servicio de Infectología.

ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO.

La tuberculosis (TBC), causada por el Mycobacterium tuberculosis es uno de los problemas de salud pública de mayor importancia. En 2012, se estima que 530 000 niños, enfermaron de tuberculosis y 74 000 niños seronegativos murieron de tuberculosis En el último reporte de la OMS, México está considerado entre los países con incidencia estimada de tuberculosis en todas sus formas menor a 24 por 100 mil habitantes La cobertura TAES de los casos registrados, es mayor a 95%.

La Tuberculosis en el niño se considera un indicador indirecto del control de la Tuberculosis en el adulto, ello refleja el nivel de la transmisión de la enfermedad, así como de las acciones preventivas y de control.

El riesgo de presentar la enfermedad está presente a cualquier edad, sin embargo, el solo hecho de ser niño hace a este grupo de población el de mayor vulnerabilidad, además de los rezagos sociales y familiares de este grupo de edad, que por sí mismo tiene características que lo hacen más susceptible a la infección; Los medicamentos antituberculosos se han venido usando por décadas y la resistencia a ellos está aumentando.

En todos los países estudiados se ha comprobado la existencia de cepas del bacilo que presentan resistencia a por lo menos un medicamento antituberculoso. El origen de esta forma de la enfermedad está en el tratamiento incorrecto lo cual puede causar farmacorresistencia.¹

Prevalencia:

La OMS estima que en el mundo, la Tuberculosis en el niño representa del 5 al 30% de todos los casos de Tuberculosis y señala que, en regiones con incidencia mayor al 15% del total de casos, es una característica del pobre control de la Tuberculosis en niños.

La presencia de un caso de Tuberculosis en niños o adolescentes es un evento centinela que indica que la cadena de transmisión esta activa y existe un ambiente bacilífero no detectado por los servicios de salud.²

Cada año ocurren más de 8 millones de casos nuevos y 2 millones de muertes en el mundo, es la causa de mayor rezago y orfandad, ligada a la pobreza y fracaso de los gobiernos y la sociedad civil al no controlarla En nuestro medio la infección tuberculosa es propia de niños y jóvenes, ya que el 40% de los contagios se produce antes de los 4 años, el 80% antes de los 15 y el 95% antes de los 25. La prevalencia de la infección es de casi un 1% a los 6 años y de un 3.5% a los 14. En los menores de 4 años es además más frecuente la aparición de formas graves. El riesgo de desarrollar la enfermedad después de la infección es de hasta un 10-15%, siendo máximo los primeros años tras la infección. Los niños representan el 10% de los casos en México, las formas Pulmonar y Ganglionar son las más frecuentes, y las formas graves como la Miliar y Meníngea siguen presentándose.

Los niños inmunocomprometidos a consecuencia de bajo peso, desnutrición o VIH tienen mayor susceptibilidad a la infección y mayor probabilidad de desarrollar las formas graves y fatales de la enfermedad, el periodo más peligroso para que se presente la enfermedad clínica comprende los primeros 6 a 12 meses después de la infección.^{2,3}

Más del 90% de los infectados mantienen la infección latente durante toda su vida y dadas algunas condiciones del huésped o del contexto, la infección pasa de una etapa latente al desarrollo de la enfermedad en cualquiera de sus formas clínicas.^{2,3}

El riesgo de desarrollar la enfermedad varía en función de la edad, siendo más alta en mayores de diez años mientras que la presencia de las formas graves predomina en menores de cinco años.

Mecanismo de transmisión:

La transmisión se efectúa casi siempre por vía respiratoria a partir de un enfermo que expulsa bacilos tuberculosos al respirar. Aumentan el riesgo de contagio la tos y los estornudos, el contacto íntimo y prolongado, el hacinamiento y la falta de ventilación e higiene de la vivienda. Ocasionalmente se contagia a través de la piel o el intestino. Anteriormente era frecuente adquirirla también por la leche no esterilizada procedente de vacas infectadas por otro bacilo tuberculoso (*Mycobacterium bovis*).⁴

La proporción de niños en riesgo de infección y enfermedad, depende del tiempo de exposición, por lo que la atención y diagnóstico oportunos de ambientes bacilíferos es trascendental en el control de la Tuberculosis en niños.^{2, 4}

Patogenia y respuesta inmunológica:

El contagio de la Tuberculosis se realiza principalmente por la inhalación de *M. tuberculosis*, además de la vía oral, transplacentaria y rara vez mucocutánea que generalmente se expulsa en la expectoración de un paciente con Tuberculosis Pulmonar productiva.

El contagio de la Tuberculosis se realiza principalmente por la inhalación de *M. tuberculosis*, además de la vía oral, transplacentaria y rara vez mucocutánea que generalmente se expulsa en la expectoración de un paciente con Tuberculosis Pulmonar productiva. En los alvéolos pulmonares, los bacilos tuberculosos. Son fagocitados por macrófagos en cuyo interior permanecen y se replican aproximadamente cada 25 horas, en esta etapa, los macrófagos no matan ni destruyen a los bacilos en multiplicación ya que éstos tienen mecanismos de evasión muy eficientes. El progreso de la infección solamente es limitado por la inducción de inmunidad adaptativa mediada por la respuesta celular (dependiente de linfocitos T), por lo cual cualquier factor endógeno o exógeno que la altere favorece la multiplicación bacilar y la aparición de la enfermedad, como es el caso de las inmunodeficiencias primarias o la desnutrición.

La respuesta inmunológica celular contra *M. tuberculosis* se puede demostrar mediante la reacción local a la aplicación intradérmica de un producto de la bacteria, el derivado proteínico purificado (PPD, por sus siglas del inglés Purified Protein Derivative), desde 2 semanas después de ocurrida la infección.

En los sujetos inmunocompetentes, la respuesta celular se induce cuando los antígenos micobacterianos son procesados por células dendríticas y macrófagos (células presentadoras de antígeno, CPA) y presentados a los linfocitos T (CD4+ y CD8+. Por acción de la interleucina 12 (IL-12), producida por las CPA, los linfocitos T CD4+ forman una clona Th1 productora de las citocinas IL-2, factor de necrosis tumoral beta (TNF- β) e interferón gamma (IFN- γ).2, 4.

En la infección tuberculosa, el IFN- γ interviene como un potente activador de los macrófagos, que así son capaces de matar y digerir los bacilos intracelulares que lo infectan como resultado, en los sitios de multiplicación de las micobacterias se acumulan macrófagos y linfocitos T activados que progresivamente forman granulomas, en cuyo interior se elimina la gran mayoría de las bacterias. Puede ocurrir que un muy pequeño número de bacilos permanezcan vivos en estado de latencia en el granuloma. Esto se conoce como Tuberculosis Latente la cual no es transmisible, no causa manifestaciones clínicas ni radiológicas y su diagnóstico se realiza por medio de la prueba cutánea con PPD.2, 3,4.

Cuadro clínico:

La Tuberculosis, es causada por el desarrollo progresivo y crónico de la bacteria, muestra signos, síntomas e imágenes radiológicas características y se asocia con la presencia de alguna forma de inmunodeficiencia. En estas condiciones, se favorece que los bacilos latentes se reactiven o que el individuo vuelva a quedar en un estado de alta susceptibilidad ante una nueva infección exógena.2, 4.

Primo infección Tuberculosa:

Periodo pre alérgico:

El paciente presenta síntomas variables e inespecíficos como baja de peso o peso estacionario, retardo en el crecimiento, diaforesis, fiebre de difícil explicación y larga duración que oscila entre 38-38.5°C, puede o no haber tos de predominio matutino o nocturno, cuadros diarreicos de repetición que no ceden a la administración de medicamentos y síntomas generales (astenia, adinamia y anorexia). Periodo de incubación de 2-12 semanas. La radiografía, reacción al PPD, BAAR y cultivos son negativos.

Periodo alérgico:

Este periodo tiene una duración de 6 a 24 meses, el cuadro es más florido, la tos es más frecuente y radiológicamente está caracterizado por linfangitis, neumonitis y linfadenitis (complejo de Ranke). Pueden observarse imágenes de infiltrado parahiliar o adenopatías mediastinales de cualquier tamaño. El PPD puede ser positivo (reactor) en el 50-75% de los casos; la baciloscopia es negativa hasta en el 90% debido a que las lesiones son localizadas a nivel bronquial, el cultivo es positivo del 5 al 30%.

Periodo de curación:

Alrededor del 95% de los individuos que presentan primo infección involucionan hacia la formación del nódulo de Ghon que correspondería a la cicatrización de las lesiones y la curación. Este período tiene una duración de 12-24 meses.

El 5% restante puede evolucionar a enfermedad pulmonar o diseminada (Tuberculosis Meníngea o Miliar entre otras)

Definición de Tuberculosis latente:

La Tuberculosis Latente es una condición en la que la persona infectada con *M. tuberculosis*, demostrada por su reactividad al PPD, no presenta signos y síntomas, ni datos radiológicos compatibles con enfermedad activa.

Trascendencia: La Tuberculosis latente es la forma más frecuente de la infección con *M. tuberculosis*, representa el 90% de todos los casos y es el origen de la mayoría de los casos activos de Tuberculosis Pulmonar o extra pulmonar del adulto. Por lo anterior, la detección oportuna en sujetos con factores de riesgo y el manejo adecuado, son prioridades para cualquier sistema de salud que pretenda controlar la enfermedad.

Diagnóstico de tuberculosis:

Respuesta favorable al tratamiento antituberculoso

Antecedente epidemiológico de convivencia con un caso bacilífero

Reactor positivo al PPD, con o sin antecedente de vacunación con BCG

Resultado positivo en la baciloscopia

Aislamiento de Micobacteria por cultivo

Detección de genes de micobacterias por métodos de biología molecular (Reacción en cadena de polimerasa (PCR) o amplificación de RNA)

Lesiones histopatológicas (biopsia, autopsia) compatibles con Tuberculosis.

Diagnóstico de las Formas clínicas de tuberculosis:

Tuberculosis Pulmonar: Radiografía de tórax posteroanterior y lateral con imagen de síndrome del lóbulo medio, ensanchamiento mediastinal, ganglios parahiliares, patrón miliar y calcificaciones además de imagen de derrame pleural unilateral.

Tuberculosis Meníngea: Tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo, con imagen de hidrocefalia, aracnoiditis o datos de hipertensión endocraneana acompañada de un examen citoquímico de líquido cefalorraquídeo con resultados compatibles de Tuberculosis.

Tuberculosis Renal: Ultrasonido renal y urografía excretora con imagen compatible de ureteros rígidos.

Tuberculosis de columna vertebral: Radiografía de columna vertebral anteroposterior y lateral o tomografía con destrucción de las vértebras dorsolumbares y rotoxifoesciosis (Mal de Pott).

Tuberculosis Peritoneal: Ultrasonido o Tomografía axial computarizada con ascitis e imágenes compatibles con tabicaciones, conglomerados ganglionares y calcificaciones, hepatomegalia y ocasionalmente, esplenomegalia.

Diagnóstico epidemiológico:

Se establece cuando se corrobora asociación con otros casos (convivencia con enfermos bacilíferos) y residir en zona de alta incidencia de Tuberculosis.

Diagnóstico radiológico:

Es indispensable realizar radiografía de tórax PA y lateral a todos los niños en quienes se sospeche Tuberculosis independientemente de su localización.

En el caso de Tuberculosis Pulmonar se debe buscar la presencia de ensanchamiento mediastinal, infiltrado parenquimatoso, linfangitis, linfadenopatías hiliares o paratraqueales y la persistencia de atelectasias de lóbulo medio; sin embargo la ausencia de estas manifestaciones no descarta el diagnóstico.

En la Tuberculosis extra pulmonar la radiografía de tórax se emplea para buscar el complejo primario (principalmente infiltrado parahiliar) y enfermedad pulmonar, puesto que la vía de entrada del bacilo es respiratoria. Sirve para apoyar el diagnóstico de TB, la ausencia de éste no descarta el diagnóstico de Tuberculosis.

Prueba cutánea de Tb:

Consiste en la aplicación intradérmica de 0.1 ml del derivado proteínico purificado (PPD) 5 UT, en la región Antero externa 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. En caso de inmunodeficiencia, se requiere de un testigo en su aplicación.

Indicaciones de realización de la prueba de PPD:

Estudio de contactos, apoyo al diagnóstico de Tuberculosis y estudio epidemiológico en personal de salud. Interpretación Si el resultado es positivo (reactor), es apoyo al diagnóstico, si es negativo no se descarta el diagnóstico de tuberculosis.

La mayoría de los infectados no desarrollan la enfermedad (infección tuberculosa latente), no tienen síntomas, no se sienten enfermos ni pueden contagiar a otros. El diagnóstico de la infección se hace con la prueba de la tuberculina (Mantoux), consistente en la inyección de una pequeña cantidad de tuberculina en la piel del antebrazo y medición del resultado (induración) al cabo de 3 días. Esta prueba se hace positiva a las pocas semanas de producirse el contagio. 2,4.

Algunos de los infectados sí desarrollan la enfermedad, son sobre todo niños pequeños, adolescentes y personas con sistemas inmunitarios débiles o que por alguna circunstancia se debilitan.

Los que enferman, además de la prueba de la tuberculina positiva, tienen síntomas clínicos o imágenes sugestivas en las radiografías.

Frecuencia de la resistencia con tratamiento antifímico:

Se han realizado pocos estudios representativos sobre la frecuencia de las resistencias a los fármacos antituberculosos y su evolución temporal. La frecuencia es variable según las zonas geográficas y en algunas se ha descrito en los últimos años un aumento de las resistencias atribuido a la aparición de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), movimientos migratorios, existencia de brotes nosocomiales y relajación de los programas de prevención y control. En México, en 1997 se documentó que 12.4% de las cepas presentan resistencia primaria a isoniazida y 22.4% secundaria en adultos. Se estima que cada año los casos nuevos con cepas resistentes representan el 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, escasa supervisión y seguimiento, con riesgo de amplificación de resistencias y de transformar un problema individual en otro familiar y posteriormente social.2,4.

La presencia de resistencias con lleva una mayor duración y coste del tratamiento, y puede suponer una alta mortalidad si no se instauran rápido pautas terapéuticas eficaces. Algunos estudios se han centrado en conocer los factores asociados a la resistencia y el Center for Diseases Control (CDC) de los EE.UU. recomienda las pautas empíricas con 4 fármacos antituberculosos en zonas geográficas con resistencias a Isoniacida mayores del 4%. En nuestro estudio pretendemos conocer la frecuencia de resistencias de Mycobacterium tuberculosis en un área sanitaria con alta incidencia de tuberculosis (65,6 por 100.000 habitantes; 23,4 bacilíferos por 100.000) y los factores asociados con la aparición de resistencias^{2, 4}.

Farmacoresistencia:

La Tuberculosis Resistente (MDR, del inglés multidrug-resistant) se define como la resistencia simultánea a Isoniazida y Rifampicina. Es un problema de salud pública. La OMS estima que existen 800,000 enfermos MDR en el mundo; en niños esta cifra se desconoce. En más de 100 países se han reportado casos MDR, convirtiéndose en epidemia en ciertas zonas como Letonia, India, Estonia, China, República Dominicana, Argentina, Rusia y Costa de Marfil.

Por lo anterior, tratar de curar a un paciente portador de una cepa resistente es un reto técnico, médico y social, considerando que los métodos diagnósticos y los fármacos necesarios son más costosos con menor eficacia, por mayor tiempo y de difícil acceso, además requiere de atención médica especializada y los efectos adversos son más frecuentes y graves, por lo que el apego al tratamiento es difícil.

Diagnóstico de resistencia a fármacos

Deberá sospecharse de farmacorresistencia en un niño cuando se presenta recaída, fracaso al esquema primario y/o ser contacto de paciente multidrogorresistente (confirmado) bacilífero. Cuando sea posible deberá realizar cultivo y sensibilidad a fármacos.

Todo niño o niña con sospecha de Tuberculosis Resistente será revisado y dictaminado por el Subcomité Clínico Nacional de acuerdo con la normatividad vigente, para tener la posibilidad de ingresar a tratamiento con fármacos de Segunda Línea.

Pruebas de fármaco sensibilidad (PFS)

El manejo de pacientes con un elevado riesgo de fármaco resistencia, principalmente TB-MFR, hace indispensable la realización de pruebas de fármaco sensibilidad in vitro, las cuales desempeñan un papel clave en las estrategias de control de estos pacientes.

El uso de esquemas de tratamiento en los que se combinan varios medicamentos de alta eficacia hace que no sea necesario el uso de pruebas de sensibilidad al inicio del tratamiento de manera rutinaria. Sólo se justifica en los casos de enfermos con antecedentes de tratamientos.

Método utilizado para cultivo Medios sólidos Medios líquidos Método de Pettróf Löwenstein-Jensen, Stonebrink, Middlebrook, 7H10, 7H11, BACTEC 460, BACTEC MGIT 960, Middlebrook 7H9, Detección Fenotípica, Genotípica, Otros Enzimáticas PCR, RFLP, Secuenciación HPLC

Los resultados de las pruebas de fármaco sensibilidad pueden ser útiles para la elección de un régimen terapéutico individualizado. En los pacientes en los que se ha confirmado por cultivo el fracaso del tratamiento, es aconsejable efectuar las pruebas de sensibilidad a los medicamentos empleados para saber si alguno de ellos es aún útil en el momento de cambiar de esquema. Las pruebas de fármaco sensibilidad también se utilizan para determinar la prevalencia de fármacorresistencia primaria y secundaria de un país, puesto que permiten evaluar indirectamente la organización de la administración del tratamiento en un programa y para elegir regímenes terapéuticos estandarizados.^{2, 4}.

Existe una gran variedad de métodos disponibles para las PFS. Los métodos fenotípicos clásicos involucran el cultivo de *M. tuberculosis* en presencia de fármacos antituberculosos para determinar la inhibición del crecimiento micobacteriano. Las PFS están desarrolladas sobre las bases moleculares y mecanismos de la fármaco resistencia.

Los métodos fenotípicos de las PFS se clasifican en pruebas en medio sólido directas e indirectas. Las directas utilizan medios que contienen fármacos y libres de ellos, inoculados con un concentrado de la muestra. Las indirectas involucran la inoculación con un cultivo puro de *M. tuberculosis*. Los métodos fenotípicos indirectos han sido validados en el mundo y actualmente son el estándar de oro.

Existen tres métodos recomendados por la OMS:

- El de las proporciones modificadas de Canetti y Groset.
- El de las concentraciones absolutas.
- El de cociente de resistencia.

La evaluación realizada por la Red supranacional de tuberculosis, ha demostrado que no existen diferencias entre los tres métodos para las PFS de primera línea, para las PFS de segunda línea sólo se han evaluado para medios líquidos (BACTEC 460) y el de las proporciones en medio sólido. 2,4.

Los métodos genotípicos determinan la resistencia genética identificando a los genes que le confieren resistencia al bacilo, basándose en dos pasos principales: el primero involucra la amplificación de un fragmento o región del cromosoma micobacteriano que puede estar alterado en los aislados fármaco resistentes utilizando la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR); el segundo paso por la amplificación de productos de PCR caracterizados de manera específica para genes de resistencia, los cuales en diversos estudios poblacionales de aislados micobacterianos han demostrado una buena correlación con la resistencia fenotípica, como es el caso de los genes *katG* e *inhA* para Isoniazida y el gen *rpoB* para Rifampicina, respectivamente. La determinación de la TB-FR hace necesaria la implementación de metodologías rápidas (ejemplo: Griess o MODS) para la identificación de este tipo de aislados; principalmente para la resistencia a la Rifampicina, la cual ha demostrado ser una de las más confiables para identificar los casos de TB-MFR, permitiendo de este modo la identificación temprana de pacientes con un elevado riesgo de TB-FR e interrumpir de manera oportuna la cadena de transmisión de este tipo de aislados.

La aparición de los aislados de TB-XFR ha obligado a desarrollar tecnologías rápidas para la identificación de resistencia; no obstante, los métodos moleculares aún no han sido bien desarrollados. Los métodos que utilizan caldos líquidos y agar son los más recomendados para la identificación de la TB-XFR de manera confiable.

Definiciones de resistencia en tuberculosis:

La tuberculosis MDR (Multidrogoresistente) y la infección por *Mycobacterium Tuberculosis*, representa un serio y grande problema la Tuberculosis Multidrogoresistente es definida como la resistencia in vitro a Isoniazida (INH) y Rifampicina (RMP).

La tuberculosis Extensamente drogo resistente: Es definida como *Micobacterium Tuberculosis*, que, es resistente a Isoniazida, Rifampicina, Fluoroquinolonas y al menos a una de las drogas de segunda línea Inyectables,).

Recordemos que la población pediátrica es precisamente la más vulnerable a la enfermedad tuberculosa y a sus consecuencias y que en caso de infección latente, asegura un reservorio futuro para la transmisión de la enfermedad por reactivación en la edad adulta por lo tanto es necesario establecer cuál es el patrón de resistencia de *Micobacterium Tuberculosis* ,a antifimicos primarios en niños del Instituto Nacional de Pediatría para establecer tratamientos antifimicos dirigidos, Así mismo conocer con ello que factores existen para la aparición de resistencias establecer medidas de prevención, disminuir costos en la atención hospitalaria y en tratamientos ineficaces, evitar la reactivación en la población adulta y mejorar el pronóstico .

Otros métodos de diagnóstico:

Métodos Bacteriológicos: Es indispensable intentar demostrar la presencia de bacilos a través de tinción y de cultivo. La identificación del bacilo por baciloscopia y cultivo de esputo u otros tejidos o líquidos corporales apoya el diagnóstico. La baciloscopia en la orina no es de utilidad para el diagnóstico de Tuberculosis Renal en cuyo caso debe realizarse cultivo.

Métodos de Biología Molecular:

Estas pruebas se realizan en laboratorios de referencia y algunas unidades de investigación, sus principales aplicaciones son:

PCR: Mediante esta prueba se realiza la detección directa del DNA de *Micobacterium tuberculosis* en muestras clínicas o para confirmar que los BAAR observados o aislados son efectivamente *M. tuberculosis*.

RFLP o hibridación reversa: Determina la huella genética en aislados para confirmar brotes y detectar transmisión reciente

PCR-RFLP o PCR-secuenciación: para identificación de especie en micobacterias no tuberculosas

Secuenciación, polimorfismo conformacional y PCR en tiempo real:

Para detectar mutaciones que confieren resistencia a los medicamentos de la Primera Línea en conclusión sirve como una herramienta auxiliar más para el diagnóstico de la Tuberculosis en niño, sin embargo, su papel en la práctica diaria aún no está claramente definido. Una PCR negativa nunca elimina la probabilidad de Tuberculosis y una PCR positiva no siempre es confirmatorio.

Indicaciones para PCR:

-
- Confirmación de *M. tuberculosis* en muestras de BAAR positivas.
 - Diagnóstico rápido en muestra respiratoria de BAAR negativa y fuerte sospecha clínica
 - Diagnóstico rápido de casos difíciles (Tuberculosis Meníngea, Tuberculosis Diseminada en pacientes con SIDA).
 - Resultados histopatológicos no concluyentes
-

Tratamiento:

El tratamiento tiene los objetivos siguientes:

- Interrumpir la cadena de transmisión de M. tuberculosis
- Prevenir las complicaciones y secuelas
- Curación
- Evitar la muerte por Tuberculosis

El tratamiento incluye fármacos bactericidas y bacteriostáticos, que combinados proporcionan una rápida cura microbiológica y menor duración del tratamiento. La cooperación de la familia y apego al tratamiento es de vital importancia para la curación.

En menores de 8 años los fármacos deben administrarse en presentación separada y el horario se debe ajustar a las necesidades del paciente para favorecer el apego al tratamiento. Para seleccionar el esquema, se debe identificar si la presentación es pulmonar o extra pulmonar y si se trata de un caso nuevo, de reingreso, fracaso, recaída o multitratado.

La fase intensiva consta de cuatro fármacos: HRZE o HRZS

La fase de sostén emplea dos fármacos: HR

Fracaso al tratamiento

El fracaso al esquema primario de tratamiento se sospecha cuando al término de la fase intensiva hay persistencia de síntomas y signos, progresión de las lesiones radiográficas o ausencia de negativización de la baciloscopia. La causa principal es por la falta de apego al tratamiento y cuando hay seguridad de que éste fue adecuado, se debe inferir la adquisición de bacilos farmacorresistentes (infección exógena).

Retratamiento

Los niños con fracaso o abandono al tratamiento primario o recaída son candidatos al retratamiento de Primera Línea estandarizado (H, R, Z, E, S, diario durante 2 meses, seguido de H, R, Z, E, diario por 1 mes y H, R, E, 3 veces por semana durante 5 meses). Es importante mencionar que tratar de curar a un paciente portador de una cepa resistente es un reto técnico, médico y social, considerando que los métodos diagnósticos y los fármacos necesarios son más costosos con menor eficacia, por mayor tiempo y de difícil acceso, además requiere de atención médica especializada y los efectos adversos son más frecuentes y graves, por lo que el apego al tratamiento es difícil.

2. JUSTIFICACIÓN. Aunque la tuberculosis en la niñez constituye un 15 -20 % de la tuberculosis global. La frecuencia de la resistencia es poco estudiada en niños. Aunado a la naturaleza paucibacilar de la tuberculosis en la niñez el diagnóstico microbiológico se hace solo en 20 a 40% de los casos. Desafortunadamente las investigaciones al respecto de las resistencias están hechas en población adulta. En tanto que en la población pediátrica desafortunadamente quien es precisamente la más vulnerable a la enfermedad tuberculosa hay poca información en caso de infección latente. En la experiencia del Instituto Nacional de Pediatría clínicamente se ha observado que no hay respuesta adecuada al tratamiento por lo que tenemos que hacer manejos empíricos lo cual, asegura un reservorio futuro para la transmisión de la enfermedad por reactivación en la edad adulta por lo que es necesario describir cuál es el patrón de resistencia de *Mycobacterium Tuberculosis* a antifímicos primarios en niños del Instituto Nacional de Pediatría para otorgar tratamiento antifímico dirigido, conocer con ello que fenómenos conllevan a la aparición de resistencias establecer medidas de prevención, disminuir costos en la atención hospitalaria, tratamientos ineficaces, evitar la reactivación en la población adulta y mejorar el pronóstico .

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La Tuberculosis constituye uno de los problemas de salud pública más importantes. El origen de esta forma de la enfermedad está en el tratamiento incorrecto lo cual puede causar farmacorresistencia. La presencia de resistencias con lleva una mayor duración y coste del tratamiento, y puede suponer una alta mortalidad si no se instauran rápido pautas terapéuticas eficaces. Es fundamental conocer cuáles son los patrones de resistencia de *Mycobacterium tuberculosis* en los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, puesto que no se conoce cuál es el patrón de resistencia al tratamiento antifímico; y existe limitada información en nuestro medio al respecto de las resistencias ya que solo existen reportes de casos, no hay estudios transversales, por lo que la terapéutica es basada en tratamientos empíricos, además se requiere conocer la frecuencia de identificación microbiológica lo cual permitirá en un futuro establecer tratamiento antifímico dirigido y eficaz, para disminuir costos, evitar favorecer incremento en las resistencias en el paciente pediátrico, evitar la reactivación en el adulto e identificar áreas de oportunidad para mejorar la calidad de la atención lo cual tiene impacto en el pronóstico de nuestros pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuáles son los patrones de resistencia de los pacientes con tuberculosis en la experiencia del Instituto Nacional de Pediatría?

4. OBJETIVOS

Objetivo General.

Se analizó la frecuencia de resistencia a tratamiento antifímico primario y su evolución en pacientes menores de 18 años atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

Objetivos Específicos.

Se analizó cuál es la frecuencia de la resistencia de *Micobacterium tuberculosis*, y cuál es la frecuencia de identificación microbiológica, mediante cultivo, (sistema automatizado MGIT) Así como la evolución clínica luego de recibir tratamiento antifímico de primera línea.

5. MATERIAL Y METODO

Observacional

Descriptivo

Longitudinal

Retrospectivo

Universo de estudio:

Expedientes clínicos de Pacientes ingresados al Instituto Nacional de Pediatría, con el diagnóstico de Tuberculosis.

Criterios de inclusión:

Expedientes clínicos de pacientes:

- Cualquier sexo
- Edad: Menores de 18 años
- Con diagnóstico de Infección por *Micobacterium Tuberculosis* tengan o no aislamiento microbiológico atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

Criterios de Exclusión:

Expedientes clínicos de pacientes, con diagnóstico de Infección por *Mycobacterium* no tuberculosis. (Atípicas)

Criterios de Eliminación:

Expedientes clínicos de pacientes:

En los que al inicio se sospechó infección por *Micobacterium Tuberculosis* y se confirmó mediante aislamiento microbiológico, una *Micobacteria* No Tuberculosa.

6.-VARIABLES A INVESTIGAR:

| Código Características clínicas | Definición Operacional | Escala medición | de Valores |
|--|--|----------------------------------|-----------------------------|
| Nombre | Como se llama el paciente | Nominal | |
| Iniciales | Iniciales del nombre del paciente. | Nominal | |
| Número | Número asignado por el investigador a cada expediente. | Nominal | |
| Registro | Número de registro asignado por el INP | Nominal | |
| Estado de procedencia | Estado de la republica de donde proviene | Nominal | |
| Edad | Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo en meses | Continua | Meses cumplidos |
| Sexo | Distinción entre hombre y mujer | Categorica dicotomica | Mujer = 0 Hombre=1 |
| Fecha de nacimiento | Fecha en la cual el paciente nació. | | Día/Mes/año |

| Código | Definición operacional | Escala de medición | Variables |
|---------------------------------------|--|---|-----------|
| Estado nutricional | Clasificación en base al estado nutricional derivado de trazar en una gráfica de CDC peso y talla | Desnutrición = 1 Peso normal = 2 | |
| Diagnóstico de base | Enfermedad previa al diagnóstico de tuberculosis o demostrada posterior al estudio del paciente durante su internamiento o citas de vigilancia | 1.-Sano 2.-Enfermedad inmunológica 3.-Enfermedad oncológica u hematológica 4.-VIH/SIDA 5.-Diabetes 6.-IRC 7.-otros. | |
| Aplicación de BCG | Se refiere a si el paciente recibió la vacuna de BCG | 1.-Si 2.-No | |
| Edad en meses de la aplicación de BCG | Edad en meses cumplidos en la cual se aplicó la vacuna de BCG | Meses cumplidos | |
| Combe | Antecedente de familiares o personas con diagnóstico de tuberculosis que tuvieron contacto cercano con el paciente | Positiva= 1 Negativa= 0 | |

| código | Definición operacional | Escala de medición | Variable |
|-----------------------------|---|--|----------|
| Familiar con Combe positivo | Describir cuál de los familiares u otras personas fueron COMBE del paciente | 0.-Madre 1.-Padre 2.-Tios 3.-Abuelos 4.- Otros | |
| Número de adenopatías | Numero de adenopatías presentes al diagnostico | 0=No tuvo 1=1 2=2 | |
| Fiebre | Antecedente en el expediente clínico de fiebre definida como más de 38 grados centígrados en una toma, previo a el diagnostico de tuberculosis. | Si = No = 0 | |
| Tos | Antecedente en el expediente clínico de tos referida por el paciente o el familiar responsable previo al diagnóstico de tuberculosis. | Si = 1 No = 0 | |

| Código | Definición operacional | Escala de medición | de variable |
|-----------------|--|---------------------------|--------------------|
| Pérdida de peso | Antecedente en el expediente clínico de pérdida de peso referida por el paciente o familiar responsable previo al diagnóstico de tuberculosis. | Si = 1 No = 0 | |
| Diaforesis | Antecedente en el expediente clínico de diaforesis referida por el paciente o familiar responsable previo al diagnóstico de tuberculosis. | Si = 1 No = 0 | |
| Fatiga | Antecedente en el expediente clínico de fatiga referida por el paciente o familiar responsable previo al diagnóstico de tuberculosis. | Si = 1 No = 0 | |
| Anorexia | Antecedente en el expediente clínico de anorexia referida por el paciente o familiar responsable previo al diagnóstico de tuberculosis | Si = 1 No = 0 | |

| código | Definición operacional | Escala de medición | variable |
|---------------------------------|--|---|-----------------|
| Localización de las adenopatías | Sitio anatómico de las adenopatías referidas en el expediente clínico | Supraclavicular= 1 Submandibular=2 Axilar =3 Cervicales=4 Otros=5 | |
| Tiempo de evolución en días | Número de días a partir del inicio de los síntomas a el diagnostico o ingreso para estudio de la tuberculosis | Número de días | |
| Radiografía de tórax | Reporte de la radiografía de tórax al ingreso o inicio de estudio, referida como normal o con alguna alteración asociada a la tuberculosis | Normal= 1 Anormal=2 | |
| PPD | Se le realizo prueba con PPD al paciente | Si = 1 No = 0 | |
| Induración en cm de PPD | Cual fue la induración del PPD en primera lectura a las 72 horas. | Sin induracion=0 10 cms = 1 15 cms= 2 | |

| Código | Definición operacional | Escala de medición | Variable |
|------------------------------|---|--|----------|
| Extensión de la tuberculosis | Se refiere si durante el abordaje o posterior a la tuberculosis presento datos de tuberculosis en otro lugar de la economía o se disemino | Solo ganglionar= 1 Otro sitio extrapulmonar= 2 Pulmonar =3 Tuberculosis milliar=4 | |
| Biopsia | Si en el expediente se refiere como procedimiento diagnostico se utilizó la biopsia a cielo abierto o resección del ganglio | Si = 1 No = 0 | |
| Aspiración con aguja fina | Si en el expediente que se refiere procedimiento diagnostico la aspiración con aguja fina para el diagnóstico de tuberculosis | Si = 1 No = 0 | |
| Resultado de patología | Descripción en el reporte de patología de la biopsia o del material con aspiración sugerente de infección del complejo Micobacterium | Granuloma con necrosis= 1 Granuloma sin necrosis=2 Inflamación aguda y necrosis =3 Otro=4 | |

| | | | |
|--|--------------|--|--|
| | tuberculosis | | |
|--|--------------|--|--|

-28-

| Código | Definición operacional | Escala de medición | Variable |
|--|--|---|--|
| Tinción de Zielh Nielsen | Reporte en el expediente clínico con resultado de la tinción de Zielh Nielsen reportada como positiva o negativa | Positiva =1 Negativo =0 | |
| Cultivo | Reporte en el expediente clínico con resultado de cultivo para alguna micobacteria | Positiva =1 Negativo =0 | |
| Aislamiento | Nombre de la micobacteria aislada en el cultivo | | |
| Técnica de Identificación de la micobacteria. | Método mediante el cual se identificó el patrón de sensibilidad. | Método convencional: (bactec, mgit) = PCR =2 | |
| Pruebas de farmacosenibilidad sensibilidad (PFS) | Es el método de laboratorio que permite detectar si el crecimiento de un bacilo tuberculosis es inhibido por un fármaco. | Isoniazida =1 Rifampicina=2 Pirazinamida= 3 Etambutol= 4 Estreptomycin= 5 Kanamicina=6 Amikacina= 7 | Ciprofloxacino= 8 Levofloxacino=9 Etionamida= 10 Protionamida= 11 Claritromicina= 12 Otro= 13 |

| Código | Definición operacional | Escala de medición | Variable |
|--|--|--|---|
| Monoresistente | Resistente solo a un antifímico | | |
| Poliresistente | | | |
| Multidrogoresistente(MDR) | | | |
| Resistencia extendida .(XDR-TB) | | | |
| Tuberculosis extremadamente drogoresistente a todas las drogas | Es resistente a todos los antifímicos de primera y segunda línea | primera línea:Estreptomina,isoniazida,Pirazinamida , etambutol | Moxifloxacino,ofloxacino, kanamicina , amikacina capreomicida etionamida y ácido paraaminosalicílico. |
| Duración de fase intensiva | | Meses | |

| código | Definición operacional | Escala de medición | variables |
|--|---|--|--|
| Duración de fase de mantenimiento | Duración en meses del tratamiento con menos de 4 antifímicos | Meses | |
| Antifímicos utilizado en fase de mantenimiento | Nombre de antifímicos utilizados en la fase de mantenimiento de la tuberculosis | Isoniazida =1 Rifampicina=2 Pirazinamida= 3 Etambutol= 4 Estreptomina= 5 Kanamicina=6 Amikacina= 7 Ciprofloxacino= 8 Levofloxacino=9 | Etionamida= 10 Protionamida= 11 Claritromicina= 12 Otro= 13 |
| Recaída | Paciente con resolución de los síntomas y que presenta nuevamente adenopatías, que requirió de nuevo reiniciar esquema antifímico | Si=1 No= 0 | |

| código | Definición operacional | Escala de medición | variable |
|--------------------------|---|--|----------|
| Resultado de patología | Descripción en el reporte de patología de la biopsia o del material con aspiración sugerente de infección del complejo Micobacterium tuberculosis | Granuloma con necrosis= 1 Granuloma sin necrosis=2 Inflamación aguda y necrosis =3 Otro=4 | |
| Tinción de Zielh Nielsen | Reporte en el expediente clínico con resultado de la tinción de Zielh Nielsen reportada como positiva o negativa | Positiva =1 Negativo =0 | |
| Cultivo | Reporte en el expediente clínico con resultado de cultivo para alguna micobacteria | Positiva =1 Negativo =0 | |
| Aislamiento | Nombre de la micobacteria aislada en el cultivo | | |

| Código | Definición operacional | Escala de medición | variable |
|----------------------------------|---|--|--|
| Antifimicos utilizado en recaída | Nombre de antifimicos utilizados en la fase de mantenimiento de la tuberculosis | Isoniazida =1 Rifampicina=2 Pirazinamida= 3 Etambutol= 4 Estreptomicina= 5 Kanamicina=6 Amikacina= 7 | Ciprofloxacino= 8 Levofloxacino=9 Etionamida= 10 Protionamida= 11 Claritromicina= 12 Otro= 13 |

7. TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Dada la naturaleza del estudio y por las características de la enfermedad y la clasificación del estudio, se realizó a conveniencia, revisando los expedientes que cumplan los criterios de inclusión.

8. ANALISIS ESTADISTICO:

Se realizó la revisión de los expedientes de los pacientes ingresados al Instituto Nacional de Pediatría y se registró, la información de los patrones de resistencia presentados.

Se utilizó estadística descriptiva para reportar las características de la población. Las variables categóricas son reportadas en porcentajes mientras que para las variables continuas se utilizaron las medidas de tendencia central y dispersión que sean más apropiadas (media-mediana, desviación estándar).

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Conforme a lo que marca la ley general de salud en su artículo número 17 en materia de investigación en seres humanos, este estudio se clasifica en la categoría número, investigación sin riesgo, ya que por las características del estudio solo se requiere de la consulta en expedientes de los datos y no se solicitara consentimiento informado. El grupo investigador se compromete a salvaguardar los datos solo para fines exclusivos de esta investigación.

10.-RESULTADOS

Se realizó la revisión de expedientes con diagnóstico de tuberculosis, se revisaron 15 expedientes, con sospecha de resistencia a antifímicos primarios, durante el periodo comprendido de 2012-2013. Del análisis estadístico, que se efectuó en los pacientes con *Micobacterium tuberculosis*, en relación a los patrones de resistencia a antifímicos se obtuvieron los siguientes resultados:

DISTRIBUCION GEOGRAFICA: Frecuencia de presentación:

| DF | Guerrero | Estado México | de | Guanajuato |
|-------|----------|---------------|----|------------|
| 46.7% | 33.3% | 13.3% | | 6.7% |

SEXO:

En relación al sexo de los pacientes analizados, se encontró que 53.3% corresponde al sexo masculino, en tanto que en un 46.7%.al sexo femenino.



ESTADO NUTRICIONAL:

En lo correspondiente al estado nutricional, se encontró que un 53.3% se encontró con desnutrición, mientras que el 46,7% se encontraba eutrófico.

APLICACIÓN DE BCG:

Del 100% de los pacientes analizados, el 86.7% cuenta con aplicación de BCG en tanto que solo el 13.3% no contaba con aplicación de la misma.

EDAD DE APLICACIÓN DE BCG:

En el 66.7% de los pacientes, la edad de aplicación de BCG se efectuó en las primeras 24 horas tras nacimiento 6.7%, hasta el 3er o 4to día de vida, y un 13.3%, no se aplicó la BCG.

FAMILIAR CON COMBE POSITIVO:

En relación al hallazgo de los familiares con combe positivo se encontró que ambos, familiares de convivencia directa (madre y padre), tuvieron un porcentaje de 6.7%, en 13.3% el hermano, en 73.3% dio positivo para combe a otros integrantes de la familia, tales como Abuelos, tíos

MANIFESTACIONES CLINICAS (FRECUENCIA DE PRESENTACION):

NUMERO DE ADENOPATIAS:

Se encontraron en 40% tenían más de 2 adenopatías en tanto que en el 60% tenían únicamente una adenopatía.

| LOCALIZACION DE LAS ADENOPATIAS | PORCENTAJE |
|--|-------------------|
| Retroauricular | 80.5% |
| Submandibular | 20.1 % |
| Cervical | 33.3% |
| Axilar | 6.7% |
| Otro sitio | 20.13% |

FIEBRE: El 53.3% de los pacientes no presentaron fiebre en tanto que en el 46.7 %, si presentaron fiebre.

TOS: 80 % de los pacientes analizados no presentaron tos, y en 20% de los pacientes si se presentó este síntoma.

PERDIDA DE PESO: Se encontró pérdida de peso en 73.3% de los pacientes, mientras que 26.7%, de los pacientes no lo presentaron.

DIAFORESIS:

De los pacientes analizados, 80% presentaron diaforesis, y 20% no la presentaron.

FATIGA:

De los pacientes analizados el 73.3% de los pacientes si presentó fatiga. El 26.7% no presentó fatiga.

ANOREXIA: 60% de los pacientes si presentaron anorexia, el 40 % de los pacientes no tuvieron este síntoma.

TIEMPO DE EVOLUCION EN DIAS:

26.7 % de los pacientes tuvieron un tiempo de evolución de más de 15 días en 30% más de 60 días, en 27.2 %90 días, y más de 90 días 13.3%.

RADIOGRAFIA DE TORAX:

Resultó normal en un 100% de los casos.

PPD:

| POSITIVO | NEGATIVO |
|-----------------|-----------------|
| 60% | 40% |

En relación a la extensión de la tuberculosis 46.7% fue ganglionar, 6.7% fue miliar y 46.6%tuvo otro sitio extra pulmonar (ósea).

BIOPSIA:

Se realizó biopsia en el 60% de los pacientes.

A ningún paciente se le realizó biopsia por aspiración con aguja fina.

De los hallazgos histopatológicos obtenidos en el 60% se encontró, la presencia de granuloma con necrosis, en tanto que en el 13.3% granuloma sin necrosis, siendo el resto (26.7%) solo expresado como inflamación inespecífica.

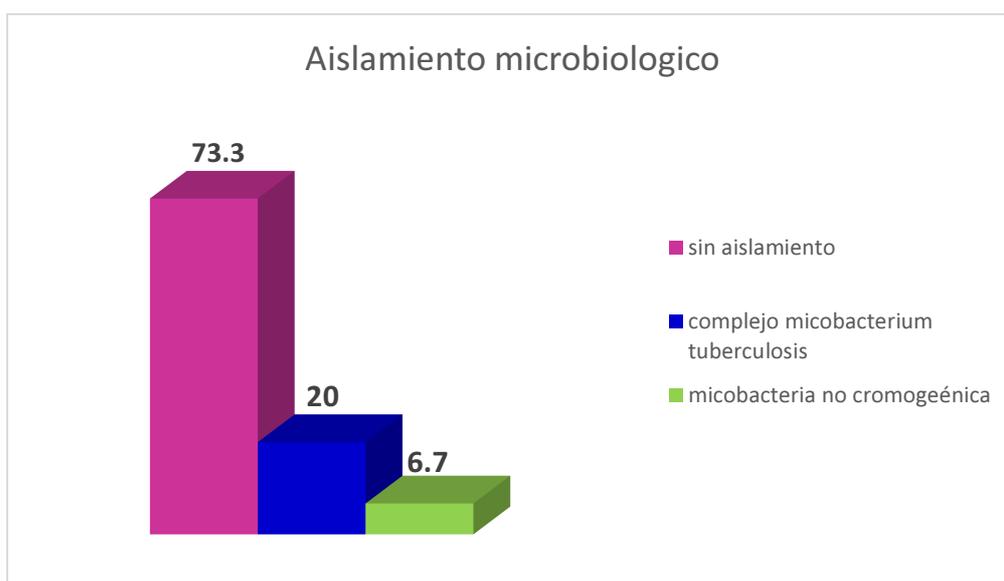
DIAGNOSTICO:

TINCION DE ZIELH NELSEN:

| POSITIVA | NEGATIVA |
|----------|----------|
| 73.3% | 26.7% |

PORCENTAJE DE AISLAMIENTO EN CULTIVO:

Solo se obtuvo cultivo positivo en 26.7%, y cultivo negativo en 73.3%.se encontró que no existe relación alguna entre el cultivo y la tinción de Zielh Nelsen.



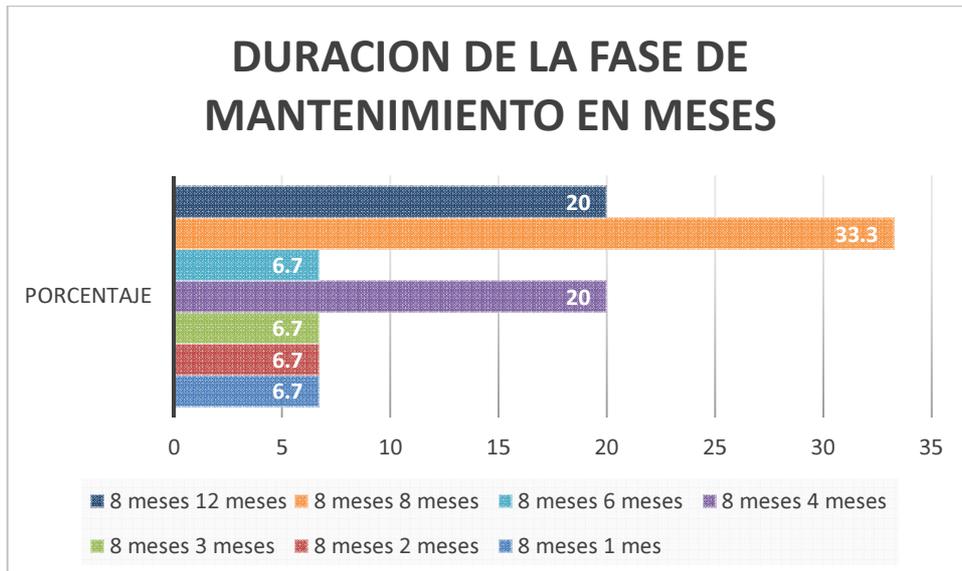
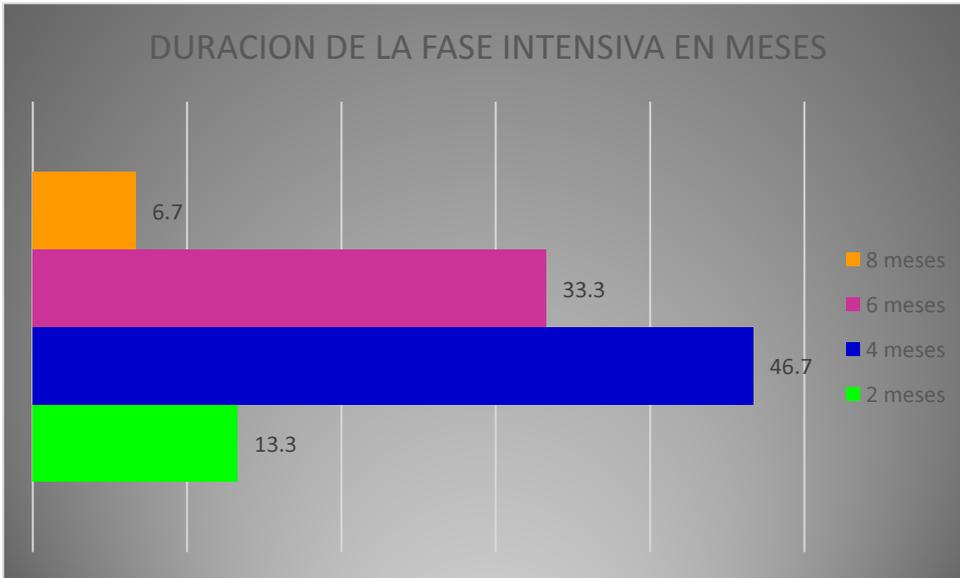
Los patrones de sensibilidad a antifímicos, en pacientes diagnosticados con Tuberculosis en el Instituto Nacional de Pediatría, fueron demostrados en 13% de los Pacientes.

Los métodos de cultivo que se emplearon:

| MEDIOS DE CULTIVO | PORCENTAJE DE AISLAMIENTO |
|--------------------------|----------------------------------|
| MIDLEBROOK | 6.7% |
| BACTEC | 6.7% |
| PCR | 13.3% |

Los patrones de sensibilidad expresados en los aislamientos microbiológicos del complejo *Mycobacterium tuberculosis* fueron multisensibles, no se demostró algún patrón de resistencia del tipo: Mono resistente, poli resistente MDR- TB, XDR- TB.

TRATAMIENTO:



RECAIDA:

En relación a la recaída se demostró que el 73.3% de los pacientes no tuvieron recaída, presentándose esta en 26.7%. A estos pacientes que sí tuvieron recaída, se les realizó nueva toma de biopsia siendo positiva en 3 pacientes cuyo resultado histopatológico fue el siguiente:

| Hallazgo histopatológico | Núm. de pacientes: |
|---------------------------------|---------------------------|
| Granuloma sin necrosis | 1 |
| Inflamación | 2 |

Demostrándose aislamiento microbiológico, durante la recaída solo en 6.7% de los pacientes, sin lograr demostrarse en recaída el aislamiento microbiológico en 93.3% de los pacientes.

DISCUSION:

En relación al comportamiento por sexos de la tuberculosis en edad pediátrica en nuestro estudio encontramos que hubo un predominio en mujeres, a diferencia de lo descrito en el artículo publicado por el Dr. Nesbitt falomir, donde se reporta que no existen diferencias por sexo en tuberculosis en edad pediátrica, no siendo así en la tuberculosis de reactivación, la cual, es más frecuente en mujeres durante la adolescencia.¹⁰

Llama la atención que en nuestra población de estudio cuando buscamos, la relación entre sexo y estado de nutrición en el grupo de pacientes con peso bajo / desnutrición encontramos un predominio en el sexo masculino.

En lo que respecta a las manifestaciones clínicas encontramos que se presentó fiebre en la mitad de los pacientes, tal como lo describe en la literatura Domínguez del valle y cols, en el 2007, donde aproximadamente un 40 % de los casos presentan fiebre y tos como síntomas más frecuentes.¹¹

En nuestro estudio, no encontramos ningún caso de infección por VIH esto probablemente debido a que es difícil establecer el diagnóstico de Infección por Mycobacterium tuberculosis cuando los niños se encuentran en la categoría clínica A, (asintomáticos), como sucede en la clínica de VIH de nuestros pacientes del Instituto, y en ocasiones son su diagnosticados, tal como lo demuestra, Julia villaroel y colaboradores en Chile en 2007.¹³

Aunque, los diferentes estudios la mencionan como asociación frecuente, en relación a comorbilidades solo en una tercera parte se pudo documentar alguna inmunodeficiencia siendo esta de tipo primaria.

En relación al tiempo de evolución en días, el tiempo promedio de evolución fue más de 60 días en una tercera parte de los pacientes, lo descrito por la Dra. Álvarez de la división de enfermedades infecciosas en pediatría en florida donde se refiere que, cuándo ocurre la enfermedad las manifestaciones clínicas ocurren uno a seis meses después de la infección, así mismo como es de esperarse esto está relacionado con la aparición de recaídas. Los hallazgos radiográficos, encontrados, el 100% de los casos resultó normal en tuberculosis ganglionar, en nuestro estudio se encontró que existe una relación entre los datos compatibles con una radiografía de tórax anormal y la posibilidad de encontrar aislamiento microbiológico. En lo referente al aislamiento en cultivos como se describe en la literatura, por la Dra. Álvarez y cols, donde se hace énfasis en que un cultivo negativo no descarta la enfermedad, en nuestro estudio no se encontró relación entre el porcentaje de aislamiento del cultivo en relación a la tinción de ZN positiva.

En este estudio solo se logró obtener aislamiento microbiológico en 3 pacientes, lo cual corresponde al 20% del total de los pacientes estudiados, de estos tres aislamientos positivos para *Micobacterium tuberculosis*, 2 pacientes fueron confirmados por PCR y solo en un paciente en medios de cultivo convencionales, (BACTEC, MIDDLEBROK) 1 paciente fue eliminado dado que tuvo aislamiento de *Mycobacterium no tuberculoso*, (*Mycobacterium no crhomogenicum*), su aislamiento fue confirmado mediante PCR.

Este hallazgo en nuestro estudio, demuestra la utilidad de estudios de biología molecular tal como lo demuestra el Dr. Toro Rueda, del servicio de microbiología de Madrid en donde se establece que la PCR tiene una sensibilidad mayor de 90% y especificidad de > de 95 % en la detección de resistencias.¹²

Como esta reportado en la literatura, el uso de esquemas de tratamiento en los que se combinan varios medicamentos de alta eficacia hace que sea necesario el uso de pruebas de sensibilidad al inicio del tratamiento de manera rutinaria. No obstante, el manejo de pacientes con un elevado riesgo de fármaco resistencia, principalmente TB-MDR, hace indispensable la realización de pruebas de fármaco sensibilidad in vitro, las cuales desempeñan un papel clave en las estrategias de control de estos pacientes.

En el presente estudio de los aislamientos que se obtuvieron, resultaron sensibles, solo el 23.7%, demostró recaída, y esto probablemente pudo atribuirse no a razones de sensibilidad o resistencia de la mico bacteria, si no a factores inherentes al huésped. Como son: el estado inmunológico, y la presencia de comorbilidades.

Este hecho, no nos permite determinar cuáles son los patrones de sensibilidad a antifímicos primarios, debido a que en el 100% de los aislamientos, estos fueron multisensibles, sin embargo nos permite analizar que es necesario realizar pruebas de fármaco sensibilidad para evitar ofrecer tratamientos empíricos que puedan condicionar recaídas. Así mismo, consideramos que es necesario continuar realizando vigilancia dada la posibilidad de resistencias, ya que ha habido un incremento de las mismas a nivel mundial, haciendo énfasis en la utilidad de contar con estudios de biología molecular, que nos permitan estar a la vanguardia con el propósito de ofrecer a los pacientes un diagnóstico, temprano, que tenga impacto en el tratamiento dirigido y permita mejorar la calidad en la atención a la salud, y en la vida de los pacientes.

CONCLUSION:

Los datos demostrados en la presente revisión, reflejan que la tuberculosis aún sigue siendo un problema de salud pública, esta descrito en la literatura que el grave problema de las inconsistencias en el tratamiento es la multidrogoresistencia, dado que fue difícil lograr, el aislamiento microbiológico, y las cepas en los casos positivos fueron multisensibles, por lo que consideramos; hace falta una muestra más grande que permita ver el impacto, real, de la farmacoresistencia a fármacos antifímicos. Además de que existen condiciones de crecimiento propias de la micobacteria, como un crecimiento más lento, más difícil de crecer en medios convencionales, es fundamental la realización de pruebas de farmacosenibilidad, in vitro, inclusive en ocasiones al inicio del tratamiento, se debe estandarizar mediante un protocolo de seguimiento, la conducta terapéutica a seguir de manera que esta sea lo menos empírica posible, para evitar futuras resistencias.

BIBLIOGRAFIA

1. Cruz I, Salcedo M. Tuberculosis ganglionar. Experiencia en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Arch Pediatr Urug 2011; 82(1): 16-22
2. Moreno D, Marty A, Sltet N, Baquero F, Escribano A, Gomez D, et all. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. An Pediatr (Barc) 2010; 72(4): 283
3. Handa U, Mundi I, Mohan S. Nodal tuberculosis revisited: a review. J Infect Dev Ctries 2012; 6(1): 6-12
4. Polesky A, Grove W, Bathia G. Peripheral Tuberculosis Lymphadenitis, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Outcome. Medicine 2005; 84: 350-362.
5. Moreno D, Marty A, Sltet N, Baquero F, Escribano A, Gomez D, et all. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. An Pediatr (Barc) 2010; 72(4): 283
6. Cruz AT, Starke JR. Clinical manifestations of tuberculosis in children. Paediatr Respir Rev 2007; 8: 107–117
7. Fontanilla JM, Barnes A, von Reyn F. Current Diagnosis and Management of Peripheral Tuberculosis Lymphadenitis. Clin Infect Dis. 2011; 53(6): 555-6
8. World Health Organization. Global tuberculosis report. 2012, Geneva: WHO press: 2012
9. Secretaria de Salud. Plataforma Única de Información/SUIVE 2011, Mexico
10. Orozo I, Nesbitt C, González S. Tuberculosis en pediatría: Epidemiología. Rev Enf Inf Ped 2009; 22(87): 83-90.
11. Swaminathan S, Rekha B. Pediatric Tuberculosis: Global Overview and Challenges. Clin Infect Dis. 2010; 50(S3): S184-S194.
- 12.- Toro H, Microbiología de Mycobacterium tuberculosis; An Pediatr (Barc) 2007; 72(4): 256.
- 13.-Villaroel B, Vuzueta R, Alvarez P, Galaz L, Peña D, Et all. Tuberculosis y SIDA en pediatría: A propósito de cinco casos. rev chil de infect 2007;6: 472-76.