

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



**VIRAJE TUBERCULINO EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS, LUEGO DE LA VACUNA
BACILLE CALMETTE-GUÉRIN**

SANDRA ELIZABETH CONTRERAS LOY

Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Pediatría
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias en Pediatría

Guatemala, enero 2015



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

La Doctora: Sandra Elizabeth Contreras Loy

Carné Universitario No.: 100021304

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el trabajo de tesis **"Viraje tuberculino en pacientes pediátricos, luego de la vacuna bacille calmett-guérin"**

Que fue asesorado: Dr. Guido Enrique Andretta Roldán

Y revisado por: Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para enero 2015.

Guatemala, 22 de agosto de 2014.


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc
Director
Escuela de Estudios de Postgrado*




Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades



/lamo



Oficio CEPP/EEP/HR -103/2014
Guatemala, 13 de junio de 2014

Dr. Luís Alfredo Ruiz Cruz MSc
COORDINADOR GENERAL
Programas de Maestrías y Especialidades
Presente

Estimado Doctor Ruiz:

Reciba un cordial saludo, deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido ASESOR del trabajo de tesis titulado:

Viraje tuberculino en pacientes pediátricos luego de la vacuna Bacille Calmette-Guerin (BCG)

Realizado por el estudiante **Dra. Sandra Elizabeth Contreras Loy**, de la Maestría de Pediatría, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular, me suscribo.

Atentamente,



Dr. Guido Enrique Andretta Roldán
Pediatra
ASESOR

c.c. archivo



Oficio CEPP/EPP/HR -104/2014
Guatemala, 13 de junio de 2014

Dr. Luís Alfredo Ruiz Cruz MSc
COORDINADOR GENERAL
Programas de Maestrías y Especialidades
Presente

Estimado Doctor Ruiz:

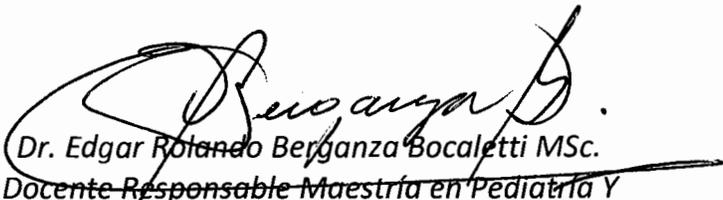
Reciba un cordial saludo, deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido REVISOR del trabajo de tesis titulado:

Viraje tuberculino en pacientes pediátricos luego de la vacuna Bacille Calmette-Guerin (BCG)

Realizado por el estudiante **Dra. Sandra Elizabeth Contreras Loy**, de la Maestría de Pediatría, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.

Sin otro particular, me suscribo.

Atentamente,


Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc.
Docente Responsable Maestría en Pediatría Y
Coordinador Específico de Programas Postgrados
Escuela de Estudios de Postgrado
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Hospital Roosevelt
REVISOR

ERBB/vh
c.c. archivo

Índice de Contenidos

	Contenido	Página
	Resumen	i
I	Introducción	1 – 2
II	Antecedentes	3 - 9
III	Objetivos	10
IV	Material y Métodos	11 - 16
V	Resultados	17 – 20
VI	Discusión y Análisis	21 – 25
VII	Referencias Bibliográficas	26 – 28
VIII	Anexos	29-30

Índice de Tablas

Tabla 1

17

Índice de Gráficas

Gráfica 1	18
Gráfica 2	18
Gráfica 3	19
Gráfica 4	19
Gráfica 5	20

RESUMEN

Siendo Guatemala un país con alta incidencia y prevalencia de *Tuberculosis* (TB), se ha incorporado al esquema nacional de vacunación la vacuna *Bacille Calmete-Guérin* (BCG) en todos los infantes asintomáticos menores de un año de edad (1).

La vacunación previa con BCG constituye uno de los principales distractores para interpretar una prueba de PPD (por sus siglas en inglés - *purified protein derivative*), principal medida de tamizaje para la identificación de pacientes con TB. Es importante entonces, determinar el porcentaje aproximado de viraje tuberculino posterior a la vacuna BCG en poblaciones con poca y limitada exposición a múltiples factores de riesgo ambientales, como lo sería la población neonatal.

Este estudio pretende determinar el porcentaje total de viraje tuberculino en lactantes sanos, del *Hospital Roosevelt de Guatemala* (HR), después de la administración rutinaria de la vacuna BCG.

Los resultados obtenidos, demostraron un porcentaje de *viraje tuberculino* NULO en la primera medición comprendida a las 8 semanas de vida postnatal, todos los diámetros de induración obtenidos fueron menores a 5.00 mm., en todos los pacientes.

Debido a lo anterior demostrado, se realizó una segunda fase re-evaluando 30 pacientes (10% del total de muestra inicial) a las 24 semanas de vida, y obteniendo únicamente 5 personas (16%) con induraciones mayores a 5.00 mm., sin establecer diferencia significativa entre sexos, ni respecto al peso al nacer.

No existe correlación entre la respuesta a la prueba PPD y el sexo, peso al nacer y exposición previa a la BCG; ninguno de los pacientes estudiados presentaban bajo peso (dado por la adecuación *peso para edad*) en el momento de realización de la prueba, considerándose la PPD como una buena prueba de tamizaje y diagnóstico de TB en Guatemala.

I. INTRODUCCIÓN

Siendo Guatemala un país endémico en *TB* (1), es importante encontrar métodos de profilaxis para sus mórbidas complicaciones; varios estudios controlados han comprobado un efecto protector de la *BCG* para meningitis tuberculosa de 64%, y *TB* diseminada de 78% (2); por lo que la *Organización Mundial de la Salud (OMS)* recomendó la inmunización con la vacuna *BCG* a todos los niños sanos o asintomáticos, negativos para el virus de inmunodeficiencia humana (*VIH*) (3), menores a 6 meses de edad (4) nacidos en países donde la *TB* es endémica (3).

La prueba *PPD* constituye una medida mundial de tamizaje para *TB*, por lo que es importante conocer las causas de falsos positivos, en un intento por minimizar la sobrevaloración de diagnósticos verdaderos de *TB*, que ameritarían tratamiento antifímico costoso, prolongado, y con presencia de efectos adversos. Cobra importancia determinar qué porcentaje de pacientes, previamente inmunizados, sin factores de riesgo exposicionales, desarrollan una prueba *PPD* positiva, atribuible entonces, a la inmunización con la vacuna *BCG*.

Con el objetivo de conocer el grado de influencia distractora, que tiene, entre otras, una inmunización previa con *BCG*, se han realizado múltiples estudios sobre el porcentaje de viraje tuberculino luego de la inmunización con la vacuna *BCG*. Los resultados obtenidos de múltiples fuentes son ampliamente variables, por lo que surge la interrogante de comprobar si los valores publicados en múltiples sitios a nivel mundial, son similares a la población guatemalteca.

Se han elaborado estudios similares en Guatemala a mediana escala, todos en áreas estrictamente delimitadas ya sea geográficamente o en grupos poblacionales pertenecientes a ciertas instituciones específicas (21, 22, 23, 24). Es conveniente por lo tanto realizar un estudio de este tipo, en un entorno más incluyente, que involucre mayor variedad poblacional desde el punto de vista social, y en un centro que indiscriminadamente atienda a toda la población guatemalteca.

Ya que la vacuna *BCG* es parte inicial del esquema nacional de vacunación, y es administrada de forma rutinaria en este país, es altamente trascendente conocer el grado directo de influencia de dicho antecedente al resultado de la prueba *PPD*, con el objetivo de evitar en la medida de lo posible malas interpretaciones de las pruebas de tamizaje.

Una mala interpretación, llevaría a un diagnóstico no certero, un tratamiento antifímico innecesario, prolongado, con alto índice de efectos adversos, y un alto costo económico personal y/o de Salud Pública.

Este estudio pretende crear un soporte teórico con el fin de crear bases metodológicas prácticas de beneficio para la población guatemalteca, que oriente al especialista evaluando a un paciente con prueba de *PPD* positiva, y le permita un mayor margen permisivo, evitando así el uso indiscriminado de antifímicos.

II. ANTECEDENTES

La *TB* es una enfermedad infectocontagiosa causada por el bacilo aeróbico, ácido alcohol resistente, *Micobacterium Tuberculosis (MTB)* (3). Los principales factores de riesgo de *TB* latente en pediatría son:

1. Contacto con un caso confirmado de *TB*
2. Nacer, vivir, o visitar un país con alta prevalencia de *TB*
3. Familiar cercano con *TB* latente
4. Contacto directo con adulto de alto riesgo: caso confirmado *VIH* o el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (*SIDA*)
5. Estado indigente
6. Uso de drogas ilícitas
7. Edad mayor a 11 años
8. Bajo nivel socioeconómico
9. Hacinamiento (5).

La *TB* primaria, usualmente asintomática, monta una reacción TH1 que estimula la formación de granulomas, y el desarrollo de hipersensibilidad tardía a los antígenos de (*MTB*), detectada mediante la prueba de *PPD* (administración de *PPD* mediante técnica intradérmica conocida como *Mantoux* introducida en 1910) (6).

El riesgo de infección está influenciado por historia, duración de contacto a la fuente de infección, antecedentes médicos, edad y estado de inmunización previa con la vacuna *BCG* (7). La enfermedad tuberculosa puede complicarse con una diseminación linfo-hematógena que culmina en meningitis tuberculosa y/o *TB* miliar; son estas dos entidades únicamente contra las que la vacuna *BCG* ha mostrado eficacia en conferir una protección aproximada, según algunos, 64% para meningitis tuberculosa, y 78% para tuberculosis diseminada (2).

La vacuna *BCG* es un preparado atenuado del bacilo *Mycobacterium bovis*, que ha perdido virulencia en humanos al ser cultivado en medios artificiales por varios años (5,6). Se ha descrito una protección parcial para *TB* de aproximadamente 10-15 años luego de su administración, este rango puede ser variable.

La OMS recomienda BCG a todos los niños asintomáticos, nacidos en países donde la TB es endémica para evitar sus temidas complicaciones (4). La recomendación actual contraindica la administración únicamente en neonatos VIH positivos comprobados (4), y la retrasa en pacientes VIH expuestos, hasta descartar certeramente infección por VIH (9). Actualmente en la mayoría de países industrializados, la BCG no forma parte del esquema nacional de vacunación, ya que la ha disminuido de manera considerable la incidencia de TB en estas regiones, en Guatemala sigue formando parte del esquema nacional de vacunación.

La prueba de PPD es una herramienta de tamizaje, útil para evaluar pacientes con infección por MTB, consiste en 0.1 ml. (producto #5TU equivalente a 5 unidades, que se utiliza para fines diagnósticos específicos, o producto #2TU equivalente a 2 unidades, que se utiliza para fines epidemiológicos, por ocasionar menor probabilidad de efectos adversos a gran escala) de derivado PPD que se según la técnica de Mantoux se coloca vía intradérmica; por conveniencia usualmente en el área volar del antebrazo (6). Su administración recluta células T en piel y tejido celular subcutáneo donde liberan linfoquinas y provocan induración mediante vasodilatación local, edema, deposición de fibrina y reclutamiento de otras células inflamatorias al área (6). La magnitud de induración en respuesta a la prueba debe ser medida en milímetros a las 48-72 horas luego de la administración (6, 11, 12), y posteriormente el paciente clasificado de acuerdo a la medida obtenida (Tabla No.1).

Tabla No.1 Prueba de PPD positiva en infantes, niños y adolescentes (12)

Induración mayor o igual a 5 mm.

- Contacto cercano a infectado con tuberculosis
- Sospechoso de tuberculosis (rayos X de tórax con enfermedad activa, previa o evidencia clínica)
- Pacientes con terapia o condiciones inmunosupresoras (VIH)

Induración mayor o igual a 10 mm.

- Riesgo incrementado de enfermedad tuberculosa diseminada (menores a 4 años de edad, condiciones médicas crónicas, alta exposición a enfermedad tuberculosa, nacidos en regiones con alta prevalencia, frecuentemente exposición a poblaciones de alto riesgo)
- Viaje a regiones de alto riesgo

Induración mayor a 15 mm.

- Mayores a 4 años sin factores de riesgo
-

La *PPD* induce una reacción de tipo celular, o hipersensibilidad tardía tipo IV (6), que tiene como requisito necesario un episodio de sensibilización previa, la cual se desarrolla 2 semanas a 3 meses después de la inhalación de microorganismos (6,11).

Es importante conocer las causas de *PPD* negativa, entre los factores relacionados al paciente, que negativizan la prueba 6 a 12 semanas están:

- a) Fiebre elevada de cualquier origen
- b) Desnutrición
- c) Infección viral: como VIH, sarampión, parotiditis, varicela
- d) Infección bacteriana: misma TB, en especial formas graves
- e) Vacunación con virus vivos
- f) Enfermedades crónicas: Enfermedad renal crónica, Sarcoidosis
- g) Leucemia: Enfermedad de Hodgkin
- h) Edades extremas: Recién nacido, edades avanzadas
- i) Estrés: Cirugía, quemaduras, enfermedad mental
- j) Medicación inmunosupresora: Esteroides, inmunomoduladores

Otras causas importantes de *PPD* negativa incluye no exposición o infección con el bacilo *MTB* e importante, las inmunodeficiencias primarias como:

- a) Aplasia tímica congénita – Síndrome de DiGeorge
- b) Deficiencia de células T
- c) Deficiencias de glucoproteínas de membrana
- d) Ausencia de HLA I y II

Así también como inmunodeficiencias adquiridas – VIH/SIDA (6).

Entre factores relacionados con la *PPD* empleada encontramos: un almacén inapropiado del producto (exposición a la luz o calor), diluciones inapropiadas y desnaturalización química. Por último pero no menos importante es necesario mencionar los errores en la técnica de administración: empleo de escaso antígeno e inyección subcutánea del producto o retraso en la administración después de extraída del frasco, errores en la lectura del resultado.

Las causas más comunes para falsos positivos son sensibilidad cruzada a micobacterias no tuberculosas y la inmunización previa con la vacuna *BCG* (6,11). En este último caso, son factores determinantes los siguientes: edad de vacunación con

BCG, intervalo entre la vacuna *BCG* y la *PPD*, número de dosis y efecto “*booster*” o hiperreacción de la infección (12). Se estima que aproximadamente la mitad de todos los infantes que reciben la *BCG* tendrán una *PPD* reactiva con reacción menor a 10 mm., la cual disminuirá gradualmente de tamaño los siguientes 3-10 años de vida (11). Interesantemente la induración entre 5 y 10 mm puede persistir por más de 25 años luego de la vacuna *BCG* (13), un aspecto muy importante a tomar en cuenta a la hora de interpretar una prueba de *PPD* en pacientes jóvenes. Otros métodos diagnósticos de *TB* incluyen: sospecha clínica, respuesta a tratamiento, radiografías de tórax, tinción acido-alcohol resistente de bacilos, cultivos para micobacterias positivos, y amplificaciones para ácido nucleico (reacción en cadena de polimerasa) (15).

En cuanto al *viraje tuberculino*, múltiples sitios han publicado estudios a pequeña y gran escala, con resultados muy variables, entre ellos, los más destacados:

El *Acta Pediátrica* publicó dos estudios en *Turquía* (16, 17). El primero en el 2002 que encontró diferencias estadísticamente significativas entre las respuestas cutáneas de dos grupos, los previamente inmunizados con *BCG*, con induración mayor que el grupo de los no inmunizados, concluyeron que si la inmunización tiene lugar los primeros dos meses de vida la respuesta cutánea puede persistir hasta por seis años (16).

El segundo estudio, involucró pacientes entre siete y 11 años de edad con conclusiones similares, lo que permitiendo a la *Academia Americana de Pediatría (AAP)* establecer valores permisivos en mayores de cuatro años de edad, donde en ausencia de factores de riesgo, induraciones de hasta un máximo de 10 mm., pueden ser aceptadas como *no reactivas*, dada la influencia que existe por la inmunización previa con la vacuna *BCG* (17).

En el 2004, un estudio suizo realizó pruebas *PPD* de rutina a 5,117 sujetos, 91% de los pacientes habían recibido previamente la vacuna *BCG*, encontrando una reacción mayor a 10 mm., en el 48% del total de la muestra, concluyendo una fuerte influencia de la vacuna *BCG* a la positividad de la prueba, sobre todo en países con baja incidencia de *TB* (18).

El *Journal Internacional de Tuberculosis* publicó en el 2006, una revisión de 240,203 pacientes vacunados con *BCG* en la infancia, y demostró 8.5 reacciones *PPD* falso positivo por cada 100 vacunas colocadas, de ellas 2.6 reacciones de cada 100,

correspondían a mediciones mayores de 15 mm., concluyendo que el tamaño de la reacción no era útil en distinguir el efecto de la vacuna *BCG* y la infección verdadera, requiriendo mayor estudio, aquel paciente con solamente una prueba *PPD* positiva. La prueba *PPD* falso positiva por micobacterias no tuberculosas es muy poco común, y son importantes únicamente en poblaciones con baja prevalencia de *TB* verdadera (19).

La *Universidad de Oxford* publicó en el 2010 un estudio donde un 47% de pacientes vacunados con la *BCG* tuvieron una prueba de *PPD* positiva (>5 mm), mientras que el total de los pacientes no inmunizados tuvieron una prueba *PPD* no reactiva, todos los pacientes expuestos a otras fuentes de *TB* fueron excluidos del estudio (14).

Contrario a lo expuesto arriba, La *AAP* publicó un estudio en octubre del 2003, realizado en Lima, Perú donde se analizaron 59 niños de 6 meses de edad previamente vacunados con la vacuna *BCG* comprobada por la cicatriz deltoidea, a los cuales se les realizó la prueba *PPD*, encontrando una media del diámetro entre 0.3 y 2.9 mm., con únicamente, 3 pacientes con resultado de *PPD* mayores a 10 mm. Este estudio concluyó, que una reacción *PPD* mayor a 10 mm., no ocurría en la ausencia de exposición a tuberculosis. Recomendando un valor corte de 10 mm., a la hora de interpretar una prueba *PPD* como positiva o negativa en poblaciones residentes en países en vías de desarrollo, con alta prevalencia en *TB* (20). Algunos reportes en estos países han indicado anergia hasta en un 80%, teniendo cobertura mayor al 90% en vacunación con *BCG*.

Uno de los estudios elaborados en *Guatemala* incluyó 160 neonatos del *HR* y del *Hospital General San Juan de Dios*, a quienes se les realizaron pruebas de *PPD* 42 días posteriores a la inmunización con *BCG*, obteniendo un 16% de viraje tuberculino, y concluyendo que la vacunación con *BCG*, hasta ese momento, no aumentaba la inmunidad celular de forma significativa (21).

Entre otros estudios realizados en *Guatemala*, uno reportó un viraje tuberculino de 23% en niños de *Alta Verapaz*, vacunados previamente con la vacuna *BCG*, un segundo realizado en diversos municipios del área rural, encontró un viraje de 38% post inmunización (22,23).

Otro estudio guatemalteco elaborado en el año 2000, en el *Municipio de San Juan Sacatepéquez de Guatemala*, que incluyó 150 niños comprendidos entre los 6 meses y 4

años de edad, determinó un viraje tuberculino del 69% en niños previamente inmunizados con la vacuna *BCG*, un 4% (2 niños) del total de no vacunados obtuvieron una prueba positiva, teniendo ambos antecedente de contacto con pacientes tuberculosos (24).

Si bien la vacuna *BCG* puede colocarse durante los primeros 6 meses, y posteriormente si se presenta una prueba de *PPD* negativa, es evidente que la población neonatal no expuesta previamente al bacilo *MTB* es la que más se beneficia de esta inmunización, comparada con el resto de individuos mayores (25, 26).

Es altamente variable la respuesta inmune generada por el lactante, sin embargo diversos estudios demuestran que esta reacción permanece hasta 10-15 años después, con valores de induración incluso superiores a 10 mm, mientras que otros indican alto rango de anergia. El comprender este fenómeno y conocerlo a fondo, permite a los profesionales de salud ser más cuidadosos al dar por caso definitivo de *TB* un paciente que únicamente presenta una prueba de *PPD* positiva sin tener factor de riesgo asociado u otro método diagnóstico positivo (27).

De hecho un estudio a gran escala publicado en el año 2006 revisa 50 estudios desde 1966, casi 1.5 millones de personas con un punto de corte de 10 mm., de induración, concluye que el efecto de la *BCG* recibida en la infancia sobre la *PPD* es mínimo, sobre todo si pasaron más de 10 años (1%). Y que si la *BCG* se recibe después del año de vida hay mayor persistencia de reacciones grandes (31). Un segundo estudio elaborado en Botswana en 1996, un país con más de 90% de vacunación para *BCG*, encontró 79% (783 niños) de niños con induraciones en 0 mm., (32).

Luego de un adecuado tamizaje con la prueba de *PPD*, y adecuados estudios específicos, se puede identificar con más precisión los pacientes con *TB* primaria o latente, que constituyen una fuente de infección para la comunidad, perpetuando así una alta prevalencia e incidencia de *TB* en un país subdesarrollado.

La tuberculosis en pediatría conlleva una serie de signos y síntomas sutiles, a diferencia de la población adulta. Las principales diferencias radican en su alta asociación con adenopatías y a su localización extrapulmonar frecuente. Entre la gama de signos inespecíficos, los más comunes son: fiebre mayor a 38°C por más de dos semanas, pérdida de peso y fallo de medro (indicado por la tabla de crecimiento del niño) (29).

En varios estudios estadounidenses, intentando identificar el factor más frecuentemente asociado al diagnóstico final de *TB* en pediatría, se describieron como los más importantes:

- Antecedentes familiares de *TB*
- Antecedentes exposicionales a *TB* (29)

Estos últimos involucran una gran cantidad de posibilidades que por conveniencia se han clasificado en tres grandes grupos:

- Combe I: Contacto familiar, persona del núcleo familiar con *TB*
- Combe II: Contacto regional, área cercana con personas infectados con *TB*
- Combe III: Vivir en área endémica para *TB* (p.ej. Guatemala y otros países en vías de desarrollo)

Un fuerte factor exposicional (Combe I o II), aunado a una prueba *PPD* también positiva, aún con signos inespecíficos, es altamente sugestiva de enfermedad por *TB* en la población pediátrica.

Un estado Combe III sin embargo requiere mayores pruebas confirmatorias, sobre todo si se asocia a vacunación previa con BCG y otros factores de riesgo más específicos negativos.

III. OBJETIVOS

3.1 General:

Determinar el porcentaje de *viraje tuberculino*, en lactantes sanos del *Hospital Roosevelt*, previamente inmunizados con la vacuna *BCG*.

3.2 Específicos:

Determinar la respuesta inmunológica luego de la vacuna *BCG* al nacer.

IV. MATERIAL Y METODOS

4.1 Diseño del Estudio

Investigación observacional, diseño descriptivo longitudinal, estudio de incidencia realizado en el *Hospital Roosevelt de Guatemala (HR)*, durante el período Enero-Diciembre 2012.

La población estudiada fueron pacientes pediátricos sanos, mayores de 60 días de edad, nacidos e inmunizados con la vacuna *BCG*, en el *HR*. Los pacientes debieron reunir los criterios de haber nacido a término por parto eutósico simple sin complicaciones, o cesárea transperitoneal indicada por cesárea previa o causas anatómicas obstructivas; y haber sido inmunizados con la vacuna *BCG* previo a su egreso del área de post-parto.

4.2 Población y Muestra

La muestra fue obtenida del total aproximado de 5,000 pacientes que anualmente nacen y son inmunizados con la vacuna *BCG* en el *Hospital Roosevelt de Guatemala*. Según la fórmula para estimar una proporción:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

$N = 2,500$ pacientes (5,000 pacientes al año), $Z_{\alpha}^2 = 1.96^2$ (seguridad F95%), $p =$ proporción esperada 69% (último estudio documentado en el departamento de San Juan Sacatepéquez en el año 2000 (24)), $d =$ precisión 5%

Con la fórmula previamente citada, se calculó un tamaño muestral de 291 pacientes, los cuales fueron escogidos de forma aleatoria con la fórmula de $k:N/n$, en el área de post-parto.

4.3 Selección de los sujetos

Criterios de inclusión: Pacientes pediátricos femeninos y masculinos de 8 semanas de edad, nacidos en el *Hospital Roosevelt de Guatemala*. Deben haber nacido a término,

mediante parto eutósico simple sin complicaciones o cesárea transperitoneal indicada por cesárea previa o causas anatómicas obstructivas; y haber sido inmunizados con la vacuna *BCG* previo a su egreso.

Criterios de exclusión: Pacientes pediátricos con:

- Diagnóstico presuntivo o confirmado de inmunodeficiencias primarias por especialista, específicamente:
 - Aplasia tímica congénita (Síndrome de DiGeorge)
 - Candidiasis mucocutánea crónica
 - Deficiencia de células T
 - Así como cualquier otra patología médica transitoria incluyendo infecciones neonatales o maternas, que pueden potenciar o disminuir la respuesta inflamatoria de hipersensibilidad tardía.
- Los pacientes con antecedentes familiares de tuberculosis o Estado Combe fueron también excluidos del estudio.

4.4 Definición y operacionalización de variables

Tabla No.2

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de la variable	Unidad de medida
RN a término	Edad gestacional mayor o igual a 37 semanas	Edad gestacional referido por el encargado y calculado desde la fecha de ultima regla, hasta el nacimiento	Cuantitativa Discreta Independiente	Nominal	Si/No
Sexo	Género natural	Dato del sexo referido por el encargado del paciente, y evaluado mediante el examen físico durante su evaluación	Cualitativa Dicotómica Independiente	Nominal	Masculino Femenino
Peso al nacer	Unidad de medida corporal al nacimiento	Dato del peso al nacer referido por el encargado del paciente, y anotado en la papeleta personal del mismo	Cuantitativa Continua Independiente	De razón	Kilogramos (kg)

Diámetro de Induración	Segmento a través de extremos y centro de una circunferencia	Longitud aproximada con regla flexible, que inicia en un extremo de la induración tisular palpable, la atraviesa, y llega hasta el final de la misma al otro extremo.	Cuantitativa Discreta Dependiente	De razón	Milímetros (mm)
Viraje tuberculino	Variación mayor a 5 mm., en el diámetro de una prueba tuberculínica, realizada a las 3 semanas de edad	Viraje tuberculino positivo es el diámetro de la induración inicial ≥ 5 mm., o variación métrica entre primera (21 días) y segunda medición (12 semanas) ≥ 5 mm, medido con regla flexible	Cualitativa Dicotómica Dependiente	Nominal	Positivo Negativo
Inmunodeficiencias primarias	Trastorno innato en la respuesta inmune celular del huésped, provocando poca o nula reacción de defensa a cualquier estímulo exógeno	Diagnóstico presuntivo o confirmado por especialista particular o del HR: Aplasia tímica congénita, candidiasis mucocutánea crónica, deficiencia de células T	Cualitativa Dicotómica Independiente	Nominal	Si / No

4.5 Procedimientos

La recolección de datos se hizo mediante entrevistas a encargados, y posterior prueba sistemática a pacientes, con lo cual se llenó una ficha de recolección de datos

1. Los pacientes que cumplieron con los criterios descritos, fueron escogidos de forma aleatoria (uno de cada 8 pacientes será elegido, ordenado conforme al número de cama al que fue asignado en el período postnatal) y contactados a la hora de la colocación de la vacuna *BCG* en su segundo día de vida en el servicio de postparto.
2. A los pacientes contactados que estuvieron de acuerdo, se les citó en dos ocasiones, a las 8 y a las 24 semanas de nacidos en la Clínica de Niño Sano.
 - a) Se entrevistó al encargado del paciente, respecto a: sexo, peso al nacer y factores de riesgo ambientales (*Estado Combe* y antecedentes familiares de *TB*), con lo que se llenaron los datos de la ficha de recolección de datos (Anexo No.1)
 - b) Se solicitó firmar la hoja de consentimiento informado para la realización de la prueba (Anexo No.2)
 - c) Se procedió a realizar la prueba de *PPD* por técnica de *Mantoux*: Previa antisepsia con algodón y alcohol del área volar del antebrazo derecho (preferentemente) o izquierdo, se colocó de manera intradérmica con jeringa de insulina 0.1 ml de *PPD* (TUBERCULIN PPD RT 23 551#2TU)
 - El paciente fue citado en 72 horas nuevamente en la Clínica de Niño Sano para su respectiva lectura
 - d) Los resultados fueron evaluados 72 horas después, el diámetro de la induración fue anotado en la ficha de recolección de datos.
 - e) Los valores superiores a 5 mm., fueron tomados como reactivos o positivos.
 - f) Un 10% de la muestra con prueba *PPD* negativa, fue recitado a las 24 semanas de edad (6 meses) en quienes se repitió todo el procedimiento antes mencionado y reevaluó la posibilidad de *viraje tuberculino* en esta segunda ocasión.

4.6 Aspectos éticos de la investigación

Categoría II, (riesgo mínimo), comprende procedimientos diagnósticos de rutina como lo es la aplicación de *PPD* intradérmico, se evita además el riesgo de "*efecto booster*" en pacientes que ya presentaron una primera prueba *PPD* positiva, para disminuir posibles complicaciones.

V. RESULTADOS

Los datos obtenidos durante el trabajo de campo, se registraron en una base de datos de Microsoft Excel 2010. A continuación serán presentados en tablas y gráficas simples. El procesamiento de datos incluyó la asociación de variables sexo, peso al nacer, diámetro de induración y viraje tuberculino en dos fases, la primera (Prueba No.1) incluyó a 295 pacientes escogidos al azar que cumplieron con los criterios de inclusión, y posteriormente la segunda (Prueba No.2) que la conformaron 30 pacientes, también escogidos al azar, un 10% del total de la muestra, a quienes se les repitió por segunda vez la prueba de *PPD* a las 24 semanas de edad.

Dado que el objeto principal del presente estudio es determinar el porcentaje de *viraje tuberculino* en los lactantes sanos del *HR* luego de la vacuna *BCG*, el resultado de la evaluación de 295 pacientes durante la primera fase del estudio, mostró un porcentaje de *viraje tuberculino* NULO, es decir todos los diámetros de induración obtenidos fueron menores a 5.00 mm., en todos los pacientes.

Durante la segunda fase del estudio, en donde se re-evaluaron 30 pacientes (10% del total) se obtuvieron únicamente 5 personas (16%) con induraciones mayores a 5.00 mm., *viraje tuberculino* positivo a las 24 semanas de edad.

Tabla No.1

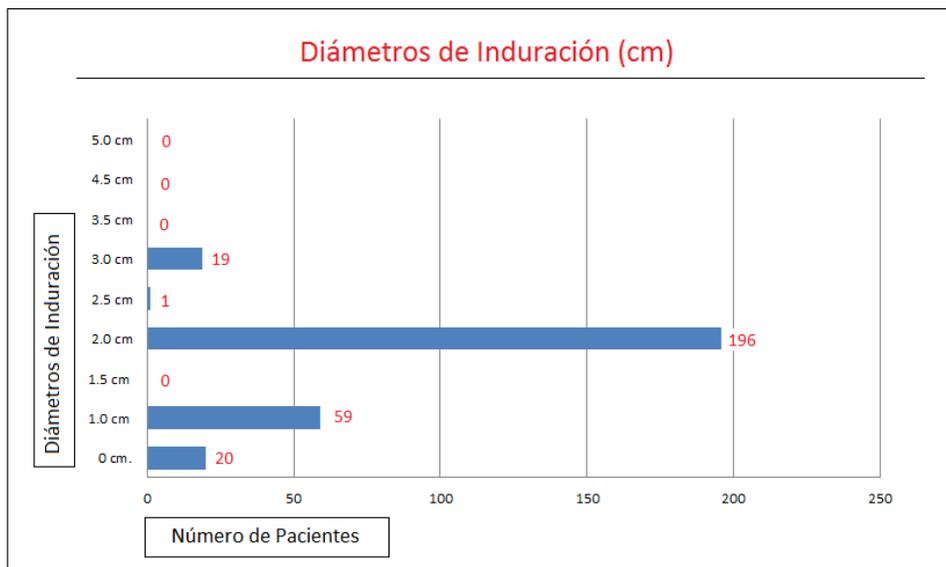
	No. Personas	Porcentaje
Viraje Prueba No.1	0	0 %
Viraje Prueba No.2	5	16.5 %

La Prueba No.1 correspondió al total de la muestra: 295 pacientes, y la prueba No.2 corresponde a 30 pacientes obtenidos del mismo grupo ya estudiado.

A continuación se muestran los diámetros de induración obtenidos en todos los pacientes durante la primera prueba:

GRÁFICA No.1

Diámetros de Induración obtenidos durante Prueba No.1

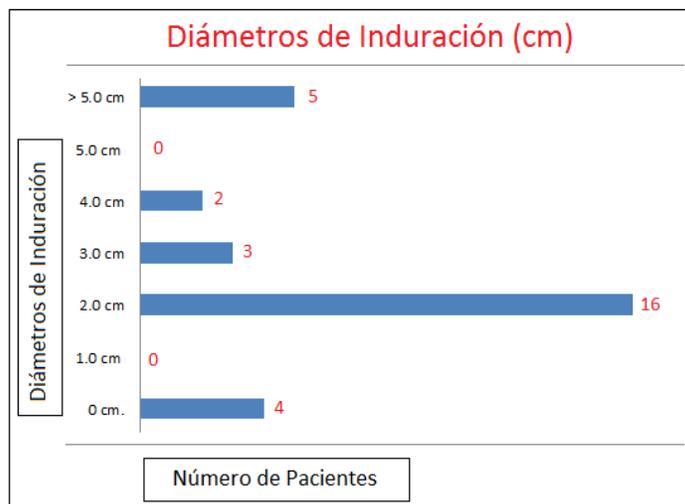


Es importante notar que el 66.4% (196) de las pruebas tuvieron un diámetro de 2 mm., siendo esta la medición obtenida de manera más frecuente, independientemente del peso al nacer y el sexo del paciente.

A continuación los diámetros de induración obtenidos en los 30 pacientes re-citados durante la segunda prueba:

GRÁFICA No.2

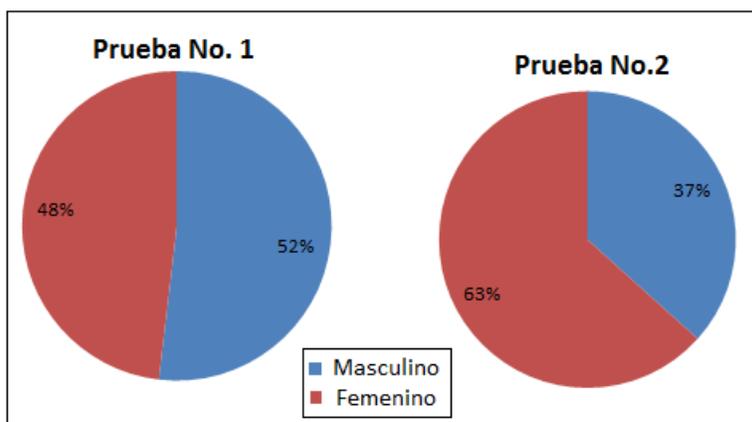
Diámetros de Induración obtenidos durante Prueba No.2



Únicamente 5 pacientes tuvieron induraciones mayores a 5 mm (16.5%)., y nuevamente el diámetro de induración más frecuente en todos los pacientes fue de 2 mm. A continuación se presenta la distribución por sexo de la muestra estudiada durante las dos fases del estudio, teniendo una participación similar de ambos sexos en el primer estudio, y mayor participación del sexo femenino durante el segundo estudio. Todos los grupos fueron escogidos al azar:

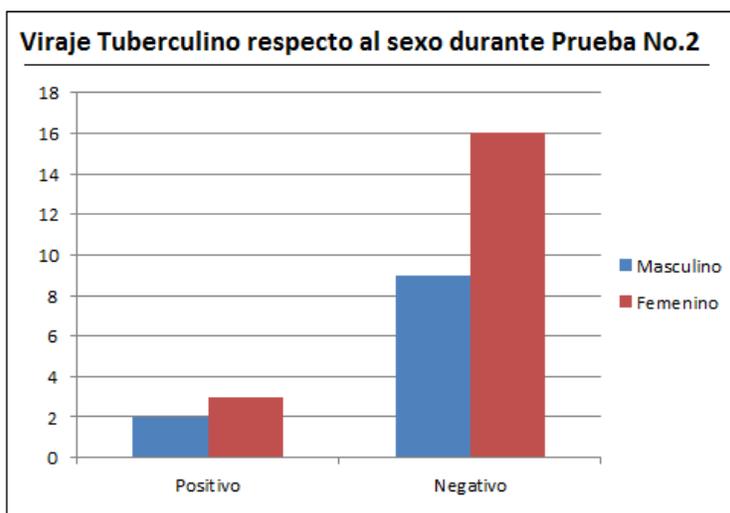
GRÁFICA No.3

Distribución por sexo de muestra estudiada durante ambas pruebas



Durante el estudio, únicamente durante la prueba No.2 (re-evaluación de un 10% de la muestra inicial), se obtuvieron virajes positivos, en la siguiente gráfica se muestran el esquema de viraje POSITIVO de acuerdo al sexo:

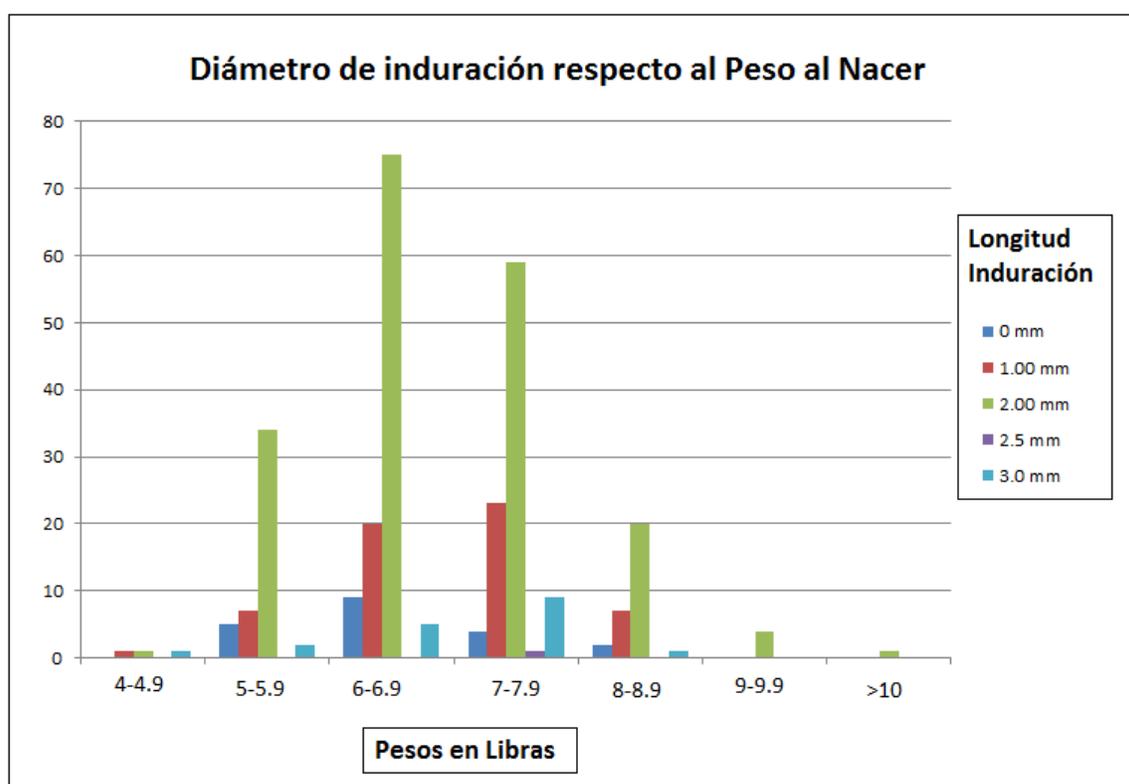
GRÁFICA No.4



No hay diferencia importante entre el viraje en ambos sexos durante la segunda prueba, la diferencia entre ellos es mínima.

La variable peso al nacer se relacionó con la medición de la induración, de aquí se puede observar a continuación que independientemente de tener o no una medición mayor o menor a 5 mm., los pacientes con pesos obtenidos entre 6.00 y 7.9 lb., fueron los que presentaron el mayor porcentaje de diámetros de induración en 2.00 mm., la medida más frecuente durante el estudio:

GRÁFICA No.5



Durante el estudio No.2 el total de pacientes que presentó un *viraje tuberculino* positivo tenían pesos al nacer entre 6 y 7.9 lb., edades post- natales \geq a 24 semanas y adecuaciones *Peso para Edad* mayores a cero (es decir normal). No se demostró ninguna correlación entre la respuesta a la prueba *PPD* y el sexo, peso al nacer o exposición previa a la BCG.

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

Dado que Guatemala es un país en vías de desarrollo, endémico en *TB* y con limitado presupuesto asignado al área de Salud, cobra importancia practicar más que ninguna otra, la medicina preventiva; pues desde cualquier punto de vista es inmensamente superior a la terapéutica y a la paliativa. Una medicina preventiva es más barata (no emplea medicamento, o lo emplea a dosis menores), tiene menos efectos adversos y menos secuelas a largo plazo (no existió lesión inicial por enfermedad).

Es en este gran campo, y con esta casi exclusiva finalidad que se emplea la vacuna *BCG* en nuestro medio, cuyo propósito no es evitar la infección por *MTB*, sino únicamente sus temidas complicaciones, ya antes mencionadas (meningitis tuberculosa y *TB* miliar). El emplear a gran escala la *BCG* incluyéndola como parte inicial del esquema nacional de vacunación, compromete al personal de salud a conocer todas las implicaciones tanto positivas como negativas que su colocación confiere, entre ellas, su mundialmente descrita capacidad de falsamente positivizar a posteriori una prueba de *PPD*; prueba extremadamente útil en nuestro medio, ya que constituye el método por excelencia de tamizaje para la *TB*.

El conocer las influencias de la *BCG* sobre una futura prueba de *PPD* tiene como propósito minimizar tanto la subvaloración como la sobrevaloración de diagnósticos verdaderos de *TB*, que ameritarían tratamiento antifímico costoso, prolongado y con potenciales efectos adversos; por otro lado permitiría sugerir un valor de corte debajo del cual sea más probable efecto del de la vacuna *BCG*, y por encima del cual, sea más probable enfermedad por *TB*.

En este contexto entonces, es importante determinar qué porcentaje de pacientes, previamente inmunizados, sin factores de riesgo exposicionales, desarrollan una prueba *PPD* positiva, atribuible entonces, a la inmunización con la vacuna *BCG*.

Con esta intención se realizó la prueba *PPD* a 295 pacientes sanos, productos de parto sin complicaciones y sin enfermedades de base o riesgo exposicional por *TB* a partir de sus 60 días de vida, dicho tiempo fue considerado ideal, por las siguientes razones:

1. Si bien es un riesgo de anergia trabajar con sistemas inmunológicos aún no plenamente desarrollados, estudios han demostrado que la producción de

anticuerpos tras un estímulo antigénico se da en 18 a 21 días, por lo que teóricamente a las 8 semanas de vida, la *PPD* realizada en el paciente debería ser capaz de mostrar reactividad, si existe el reconocimiento antigénico dado por exposición previa al antígeno (mediante la vacuna *BCG*)

2. El esperar más allá de determinado tiempo, tendría la posibilidad de ser, el estímulo directo de la *MTB* adquirida en la comunidad el causante del viraje tuberculino, y no el estímulo por la *BCG* propiamente dicha.

Los virajes tuberculinos obtenidos durante la primera prueba fueron en su totalidad nulos, ninguno de los 295 pacientes estudiados presentó induración por encima de 5 mm., como posibilidades se consideraron las siguientes:

- Defecto en el reactivo de *PPD*: por lo que se realizaron pruebas *PPD* con el mismo producto en pacientes con *PPD* positiva ya documentada mostrando adecuados resultados, concluyéndose no existía defecto en este.
- Defecto en la actividad de la vacuna *BCG*: por lo que se realizaron tres siembras correspondientes a dos lotes de vacuna *BCG* encontrándose el bacilo viable en las muestras (Anexo No.3), descartándose defectos en esta.
- Defectos en técnica de colocación y lectura de *PPD*: Estandarizándose al máximo la técnica empleando únicamente dos individuos para todas las colocaciones y mediciones con las reglas establecidas.

Asumiéndose entonces que la principal causa de anergia son factores intrínsecos al paciente, entre ellos la edad, y el estado nutricional como las principales, de ambos el más importante lo constituye la edad, pues todos los pacientes eran menores a 6 meses de edad post-natal.

La re-colocación de una segunda *PPD* a un porcentaje de la muestra fue elaborado con la intención de evaluar si al aumentar la edad, se aumentaba la probabilidad de viraje, sin embargo del total, únicamente el 16% (5 pacientes) tuvieron un viraje tuberculino positivo, descartando la corta edad como la única y completa causa de la anergia.

De manera similar que estudios internacionales (31, 32), se obtuvo un 100% de anergia durante la primera prueba, y un 84% de anergia durante la segunda prueba, en un país con supuesta alta cobertura para *BCG*. Lógicamente este nivel de anergia se podría

atribuir al bajo estado nutricional y poca respuesta antigénica, sin embargo no se pudo corroborar una relación directa entre un bajo peso al nacer, bajo peso a los 6 meses y anergia.

Por lo anterior se considera que la *PPD* sigue siendo una buena prueba de tamizaje y diagnóstico de *TB* en Guatemala, y que valores de induración mayores a 5 mm., sobre todo mayores a 10 mm., se presentan en niños con enfermedad activa por *TB* o con contactos cercanos positivos para *TB*, considerándose que en nuestro país la BCG no constituye un factor distractor importante de falso positivo en menores de 6 meses posteriores a la colocación de la BCG.

VII. CONCLUSIONES

- 7.1 El porcentaje de *viraje tuberculino* en los lactantes sanos del *Hospital Roosevelt* previamente inmunizados con la vacuna *BCG* fue de 0% a las 8 semanas, y de 16% a las 24 semanas de edad postnatal.
- 7.2 La respuesta inmunológica a la vacuna *BCG* fue nula en los lactantes sanos a las 8 semanas de edad postnatal.
- 7.3 La *PPD* sigue siendo una buena prueba de tamizaje de *TB* en Guatemala.
- 7.4 En este estudio la *BCG* no constituyó un factor distractor importante de falso positivo en menores de 6 meses posteriores a la colocación de la *BCG*.

VIII. RECOMENDACIONES

1. Realizar pruebas de *PPD* idealmente en pacientes en quienes este claramente indicado, para guiar de una mejor manera la interpretación de los resultados obtenidos, ya sean estos positivos o negativos.
2. Elaborar otro estudio para determinar qué factores específicamente se relacionan directamente con anergia, por ejemplo estado nutricional materno.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto de Nutrición de Centroamérica y Panamá. ESTADÍSTICAS E INDICADORES SOCIALES, Taza de Prevalencia asociada a la tuberculosis (OMS). Guatemala: Sistema de al integración centroamericana; 2007.
2. Fine P. Bacille Calmette-Guérin Vaccines: A Rough Guide. Clin Infec Dis 1995; 20:11-40.
3. Marais B, Schaaf H. Childhood Tuberculosis: And Emerging and Previously Neglected Problem. Infect Dis Clin N Am 2010; 24:727-749.
4. Blanc L, Falzon D, Fitzpatrick C, Floyd K, Garcia I, Gilpin C, et. al. Global Tuberculosis Control. World Health Organization report 2010; 2.1:5-7.
5. Feja K, Saiman L. Tuberculosis in Children. Clin Chest Med 2005; 26: 295-312.
6. Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Infectious Diseases: Mycobacteria. 7th Ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2005. p. 381-388.
7. Ranganathan S, Sonnappa S. Pneumonia and Other Respiratory Infections. Pediatr Clin N Am 2009; 56:145-148.
8. Fordham C, Sexton D, Baron E. BCG Vaccination. UptoDate 19.1. July 2009. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/bcgvaccination?source=search_result&selectedTitle=7%7E114
9. Lambert P, Hawkridge T, Hanekom W. New Vaccines Against Tuberculosis. Clin Chest Med 2009; 30:811-812.
10. Rodrigues L, Diwan V, Wheeler J. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. Int J Epidemiol 1993; 22:1154.

11. Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B. Nelson Textbook of Pediatrics. Mycobacterial Infections: Tuberculosis. 18th Ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2007. p. 1240-1254.
12. Hizel K, Maral I, Karakus R, Aktas F. The influence of BCG immunisation on tuberculin reactivity and booster effect in adults in a country with high prevalence of tuberculosis. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10:980-983.
13. American Academy of Pediatrics. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases, 27th ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2006, p.680.
14. Burl S, Adetifa U, Cox M, Touray E, Whittle H, MxShane H, et. al. The Tuberculin Skin Test is Affected by Recent BCG Vaccination but Not by Exposure to Non-Tuberculosis Mycobacteria during Early Life. *PLoS ONE* 2010 5(8):e12287.
15. Brodie D, Neil S. The Diagnosis of Tuberculosis. *Clin Chest Med* 2005; 26:247-251.
16. Bozaykut A, Ozahi I, Ozkars M, Pulat L, Atay E, Atay Z. Effect of BCG vaccine on tuberculin skin test in 1-6-year-old children. *Acta Paediatr* 2002; 91:235-238.
17. Bozaykut A, Atay E, Sevim H, Atay Z, Ceran O. Effect of BCG vaccine on tuberculin skin tests in 7-11-year-old children. *Acta Paediatr* 2004; 93:1033-1035.
18. Tissot F, Zanetti G, Francioli P, Zelleweger J, Zysset F. Influence of Bacille Calmette-Guérin Vaccination on Size of Tuberculin Skin Test Reaction: To What Size?. *Clin Infec Dis* 2005; 40:211-7.
19. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis* 10(11):1192-1204.
20. Santiago E, Lawson E, Gillenwualter K, Kalangi S, Lescano A, Du G, et.al. A Prospective Study of Baccillus-Calmette-Guerin scar formation and Tuberculin Skin Test reactivity in infants. *Pediatrics* 2003; 112:e298-e310.

21. Juarez A. Inmunidad Celular en Recién Nacidos. Tesis de Graduación, Facultad de Medicina, Universidad de San Carlos de Guatemala Mayo 1979; p 13-17.
22. Morales Suruy, I. Reacción Tuberculina en menores de 4 años. Tesis de Graduación, Facultad de Medicina, Universidad de San Carlos, 1996.
23. Moralejo, JP. Infección por Mycobacterium tuberculosis en una población rural de Guatemala. Tesis de Graduación, Facultad de Medicina, Universidad Francisco Marroquín 1998.
24. Rodriguez D, Andretta G. Viraje medido por PPD en pacientes vacunados con BCG en San Juan Sacatepequez. Revista de la Facultad de Medicina, Universidad Francisco Marroquín 2011; 2:10-13.
25. Fine P, Carneiro I, Milstien J, Clements C. Issues relating to the use of BCG in immunization programs: a discussion document. Geneva, Switzerland: Department of Vaccines and Biologicals, World Health Organization, 1999:1-45.
26. Wilson M, Fineberg H, Colditz G. Geographic latitude and the efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccine. Clin Infect Dis 1995; 20:982.
27. Colditz, GA, Berkey, CS, Mosteller, F, et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. Pediatrics 1995; 96:29.
28. Zachary K, Fordham C, Baron E. Tuberculosis transmission and control. UptoDate 19.1. July 2010. Disponible en:
http://www.uptodate.com/contents/tuberculosis-transmission-and-control?source=search_result&selectedTitle=10%7E114
29. Adams L, Fordham C, Baron E. Tuberculosis disease in children. UptoDate 19.1 September 2009. Disponible en:
30. http://www.uptodate.com/contents/tuberculosis-disease-in-children?source=search_result&selectedTitle=8%7E114

31. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Mensies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect on BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis.* November 2006 10 (11):1192-204.

32. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tuberculin skin test survey in a pediatric population with high BCG vaccination coverage-Botswana, 1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* September 12, 1997; 46(36): 846-51

X. ANEXOS

Ficha de Recolección de Datos

Viraje tuberculino en pacientes pediátricos, luego de la vacuna *Bacille Calmette-Guérin (BCG)*

Nombre de Madre: _____

1a Cita: Colocación PPD Fecha: _____

2a Cita: Lectura PPD Fecha: _____

Lugar: Emergencia de Pediatría

Encargados:

1. Leticia de Sazo
2. Sandra Contreras (cel. 42147273)

Viraje tuberculino en pacientes pediátricos, luego de la vacuna *Bacille Calmette-Guérin (BCG)*

Nombre de Madre: _____

1a Cita: Colocación PPD Fecha: _____

2a Cita: Lectura PPD Fecha: _____

Lugar: Emergencia de Pediatría

Encargados:

1. Leticia de Sazo
2. Sandra Contreras (cel. 42147273)



**“VIRAJE TUBERCULINO EN NEONATOS
LUEGO DE LA VACUNA BCG”
CONSENTIMIENTO INFORMADO**



La Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos en la Escuela de Estudios de Postgrado y el Programa de Especialidades Clínicas del Hospital Roosevelt de Guatemala, Departamento de Pediatría; a través del médico residente Sandra Elizabeth Contreras Loy; se encuentra elaborando el estudio sobre el viraje tuberculino en recién nacidos del Hospital Roosevelt. Por medio de este consentimiento informado queremos invitarlo a que su hijo /a participe en este estudio detallándole los pasos a seguir.

La tuberculosis es una enfermedad altamente prevalente en Guatemala, de manera que a través de los años se han creado múltiples maneras de diagnosticarla, tratarla y mas importante prevenir sus mas graves secuelas; entre las prácticas preventivas se incluye la primera vacuna al nacer, conocida como BCG, que como parte del esquema nacional de vacunación, es colocada a todos los recién nacidos sanos guatemaltecos. Existen varias maneras de comprobar si el cuerpo tuvo una respuesta adecuada a la vacuna, formando anticuerpos contra el bacilo de tuberculosis, y una de ellas es la prueba PPD o tuberculina, la cual consiste en colocar 0.1 ml de derivado de proteína purificado en el antebrazo del paciente y 3 días después medir el grado de inflamación desarrollada, con una regla flexible. Si se forma una inflamación mayor a 5 mm., se asume que si se creó una respuesta adecuada a la vacuna, con formación de anticuerpos.

El propósito de este estudio es evaluar la respuesta inflamatoria de un grupo de recién nacidos sanos a la vacuna BCG. Durante este estudio se trabajaran con 291 pacientes, a los cuales les será solicitado lo mismo que ahora se le solicita a usted.

El estudio se basa en una entrevista corta de aproximadamente 7 minutos de carácter confidencial, donde se le solicitarán datos sencillos como el peso de su familiar, edad y antecedentes médicos importantes del paciente. Posteriormente se limpiará con algodón y alcohol la región anterior del antebrazo del paciente y se le colocará 0.1 ml de una sustancia específica “*derivado purificado de proteína 2TU*” mediante una pequeña

inyección, y la respuesta a la misma será evaluada 72 horas (3 días) después, para lo cual será recitado a la Clínica de Niño Sano, y en dicha ocasión, el tejido inflamado será medido y anotado en la boleta. La respuesta será positiva si su medición es mayor a 5 mm., si la respuesta es negativa (es decir q la medición de la induración es menor a 5 mm.), el paciente será citado en una nueva ocasión para repetir el procedimiento y evaluar su respuesta.

En este estudio pueden participar todos los pacientes nacidos e inmunizados con la vacuna *BCG* en el *Hospital Roosevelt de Guatemala* a su segundo día de vida, que no padecen infecciones congénitas o anomalías de su sistema de defensa (inmunodeficiencias) diagnosticadas por un especialista.

En cuanto al procedimiento, raras veces se han notificado efectos adversos, y de tener lugar, sería una inflamación mayor o poco más prolongada, que de igual manera resuelve sin dejar cicatriz o complicaciones.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria, usted no está obligado a participar en este estudio, y por su participación actualmente no es posible remuneración económica, sin embargo los datos obtenidos aquí serán altamente beneficiosos para un gran grupo de personas en quienes se sospecha tuberculosis, pero les fue colocada la vacuna *BCG* previamente, y por lo tanto su respuesta por si sola no es confiable.

Antes de decidir su participación en el estudio está en la total libertad de hacer saber cualquier duda que tenga o surja en el transcurso de la investigación, y si decide participar, tiene el total derecho a retirarse en cualquier momento que lo desee, sin necesidad de dar explicación alguna, y sin que esto perjudique su seguimiento de crecimiento y desarrollo en la Clínica de Niño Sano. Todo paciente dentro del estudio será tratado de la mejor manera posible, respetando así su integridad física y evitando daños o perjuicios a su persona.

El estudio es coordinado por la unidad de investigación de la escuela de post-gradados de la Universidad de San Carlos de Guatemala y el departamento de Pediatría del Hospital Roosevelt, si usted desea mayor información dirigirse con la Dra. Sandra Contreras al teléfono 4214-7273.

CONSENTIMIENTO

He leído el presente documento y he decidido que mi hijo (a) o pariente _____ participe en el estudio. Estoy enterado (a) del mismo, el cual consiste en viraje tuberculino en neonatos luego de la vacuna BCG, que esta siendo realizada por el medico residente Dra. Sandra Elizabeth Contreras Loy asesorado por el Dr. Guido Andretta.

Habiéndome informado sobre la realización de este estudio, atendiendo a las preguntas y dudas que tuve deseo que mi hijo (a) participe voluntariamente, sabiendo que en cualquier momento puedo retirar a mi hijo (a) del estudio sin ninguna consecuencia, por lo que firmo el presente consentimiento informado, recibiendo así copia del mismo, completamente firmada.

Encargado de paciente

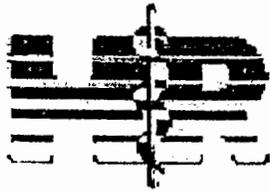
Nombre: _____

Firma o huella: _____ Fecha: _____

Identificación: _____ Parentesco: _____

Firma del Investigador: _____ Fecha: _____

Identificación: _____



**LABORATORIO DE MICROBIOLOGIA
HOSPITAL ROOSEVELT**

Página: 1

Registro de paciente : 037G1026
 Nombre .. : 037G1026, VACUNA BCG
 Servicio..... : EM PEDIATRIA
 Doctor..... : SIN MEDICO
 Tiempo de : MENOS DE 48 HORAS
 N° Muestra : 25639 Fecha Muestra : 17/10/2012 09:11
 Tipo Muestra : SECRECION

RECIONES

Análisis	Resultado	Unidades	Val. Referencia
IVO DE MICOBACTERIAS	: POSITIVO		
Microorganismo 1: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>			
SONDA DE IDENTIFICACION POSITIVO			



Fecha Informe: 08/05/2013



**LABORATORIO DE MICROBIOLOGIA
HOSPITAL ROOSEVELT**

Página: 1

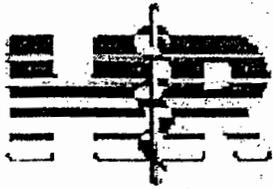
Registro de paciente : 03761026
 Nombre .. : VACUNA , BCG 037G1026
 Servicio..... : EM PEDIATRIA
 Doctor..... : SANDRA E. CONTRERAS LOU
 Tiempo de : MENOS DE 48 HORAS
 N° Muestra : 27109 Fecha Muestra : 30/10/2012 10:00
 Tipo Muestra : SECRECION

SECRECIONES

Análisis	Resultado	Unidades	Val. Referencia
POSITIVO DE MICOBACTERIAS	: POSITIVO		
Organismo 1:	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>		
	SONDA DE IDENTIFICACION POSITIVO		

Fecha Informe: 08/05/2013





**LABORATORIO DE MICROBIOLOGIA
HOSPITAL ROOSEVELT**

Página: 1

Registro de paciente : 1439
 Nombre .. : 1439, BCA
 Servicio..... : EM PEDIATRIA
 Doctor..... : SIN MEDICO
 Tiempo de : MENOS DE 48 HORAS
 N° Muestra : 29805 Fecha Muestra : 28/11/2012 09:47
 Tipo Muestra : SECRECION

SECRECIONES

Análisis	Resultado	Unidades	Val. Referencia
----------	-----------	----------	-----------------

ULTIMO DE SECRECION : POSITIVO

Microorganismo 1: *Mycobacterium tuberculosis*
 SONDA DE IDENTIFICACION POSITIVO



Fecha Informe: 08/05/2013

XI. PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medios la tesis titulada “VIRAJE TUBERCULINO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS, LUEGO DE LA VACUNA BACILLE CALMETTE-GUÉRIN (BCG)” para pronósticos de consulta académica sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial.