



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**EFFECTIVIDAD DE TRATAMIENTO PREVENTIVO EN
TUBERCULOSIS PULMONAR DE TIPO LATENTE EN MENORES
DE CINCO AÑOS EN INSTITUCIÓN EDUCATIVA 2017–2018**

**PRESENTADO POR
LUISA CAROLINA MARQUEZADO GARCÍA**

**ASESOR
JOSÉ LUIS PACHECO DE LA CRUZ**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA**

**LIMA – PERÚ
2018**



Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada
CC BY-NC-ND

La autora sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

SECCIÓN DE POSGRADO

**EFFECTIVIDAD DE TRATAMIENTO PREVENTIVO EN
TUBERCULOSIS PULMONAR DE TIPO LATENTE EN
MENORES DE CINCO AÑOS EN INSTITUCIÓN EDUCATIVA
2017–2018**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

**EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN
PEDIATRÍA**

PRESENTADO POR

LUISA CAROLINA MARQUEZADO GARCÍA

ASESOR

DR. JOSÉ LUIS PACHECO DE LA CRUZ

LIMA, PERÚ

2018

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	4
1.3 Objetivos	4
1.3.1 Objetivo general	4
1.3.2 Objetivos específicos	4
1.4 Justificación	5
1.5 Viabilidad y factibilidad	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1 Antecedentes	7
2.2 Bases teóricas	10
2.3 Definiciones de términos básicos	18
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	
3.1 Formulación de la hipótesis	20
3.2 Variables y su operacionalización	21
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	
4.1 Tipo y diseño	22
4.2 Diseño muestral	22

4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos	23
4.4 Procesamiento y análisis de datos	23
4.5 Aspectos éticos	24
CRONOGRAMA	25
PRESUPUESTO	26
FUENTES DE INFORMACIÓN	27
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumento de recolección de datos	
3. Consentimiento Informado	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

La tuberculosis (TBC) se trata de una patología que se presenta en todo el mundo ocasionada por *Mycobacterium tuberculosis*, llamado además “bacilo de Koch” (2). Aún continúa siendo gran causa de complicaciones y muertes a nivel mundial, incluso con múltiples avances en lo que respecta en la evaluación y manejo (1-3).

Se presenta más comúnmente en zonas tropicales; además, cabe resaltar que algunos países son considerados endémicas. Se sabe también, que cada segundo a nivel mundial (Estados Unidos, India, México y España, entre otros) se presenta un nuevo paciente infectado por el bacilo de la tuberculosis y casi el 33% de la población estaría afecta por este bacilo, mientras que una de cada diez de esos pacientes estará enfermo de tuberculosis activa, que si no se trata, infectará a una media de 10 a 15 personas anualmente (1).

En 1993, la TBC se consideró por la OMS como una emergencia universal en la salud pública; y ha resurgido desde los años 80 en comparación a la pandemia de afección por virus de inmunodeficiencia humana (4).

El año 2005 se presentaron 9.1 millones de casos de tuberculosis, de los cuales 80% se concentró en 22 países (28% en África) y murieron 1.6 millones, lo cual corresponde aproximadamente a 4 400 muertes al día (1).

Ese mismo año, la misma OMS reportó 245 casos/100 000, que equivale a 8.8 millones de pacientes nuevos cada año, considerando así la mortalidad de 28 por 100 000 (1.7 millones de pacientes) (4).

En las últimas revisiones y estimaciones de la OMS, la TBC continuaría siendo el gran problema de salud en el universo, con cifras para el 2014 de hasta 9.6 millones de individuos afectados y resultó ser la causante de la mortalidad de 1,5 millones de individuos a nivel mundial (5-7). Se advierte que en la siguiente década

la TBC causará muerte a 30 millones de individuos, y enfermará a 90 millones de estos ⁽¹⁾.

De los 8 a 12 millones de casos nuevos anualmente, casi 564 mil suceden en Latinoamérica, y de los 3 a 5 millones de muertes que se atribuyen a la TBC, casi 250 mil se presentan en México. Se dice que en Argentina cada 40 minutos se afecta un individuo de TBC ⁽¹⁰⁾. Chile es uno de las naciones latinoamericanas con menor número de casos de tuberculosis ⁽⁴⁾.

Las estadísticas dadas por México del Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica en el 2010, indicaron un número nuevo de casos de TBC de 18 848, de los cuales 4.9% presentaron una edad menor a 15 años ⁽⁸⁾.

Se cree que las nuevas casuísticas en la zona americana varían entre 1000 a 99 999 anualmente, con un número de casos nuevos que va desde los cero a 299 por 100 mil personas cada año ⁽¹⁾.

En el Perú, la TBC es considerada todavía como una gran etiología de complicaciones en el grupo de jóvenes y adultos, y se informan infectados en la totalidad de los departamentos del país; sin embargo, esta patología se presenta prioritariamente en los departamentos de la costa del centro y de la región selvática ⁽⁵⁾.

De acuerdo el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), en nuestra nación cada 60 minutos, entre cuatro a seis individuos padecen de tuberculosis, haciendo de este modo que anualmente se afecten entre 35 000 a 50 000 individuos ⁽⁹⁾.

Si se toma en cuenta que cada individuo que se contagia de tuberculosis y no recibe manejo adecuado y eficaz, va a contagiar con el bacilo tuberculoso a aproximadamente de 10 a 15 individuos por año, y que las cepas resistentes y extremadamente resistentes se pasan del mismo modo que las cepas sensibles; por lo tanto, el número de personas afectadas por el bacilo resistente a drogas, pero que aún no han presentado la enfermedad activa en Perú, son inquietantes.

Por lo antes descrito, se considera que el diagnóstico auténtico de este ambiente epidemiológico en nuestra nación es el de una epidemia no controlada de TBC MDR/XDR ⁽⁹⁾.

A nivel pediátrico, la tuberculosis tiene ciertas características diferentes al adulto en lo que respecta a etiopatogenia, cuadro clínico o posibilidad de progresión de la patología ⁽⁴⁾.

En los estados en vías de desarrollo, 30% de los individuos con edad inferior a 15 años presenta esta patología (1 300 000 casos) y se presentan cerca de 450 mil muertes al año. Algo que preocupa es el hecho de que actualmente no solo se presentan un mayor número de personas con tuberculosis en pacientes con edad inferior a cinco años, sino que además hay un aumento de las maneras extrapulmonares ⁽¹⁾.

La disimilitud entre tuberculosis latente (TBLI) y enfermedad tuberculosa adquiere gran trascendencia en los infantes, ya que éstos presentan un riesgo más de desarrollo a la patología (más o menos un 40%, porcentaje muy superior a 10% que se presenta en adultos) ⁽¹⁾.

Indistintamente de que se certifique el contacto con una persona adulta bacilífera, la infección por TBL la definimos como aquella situación en la que el menor de cinco años presenta test de tuberculina positiva, no presenta sintomatología y con estudio radiológico de tórax no patológico ⁽¹¹⁾.

Por lo tanto, la profilaxis es una manera de prevenir, designada a individuos con gran peligro de avance hacia la patología, que hayan tenido contacto con pacientes con TBC. Se da profilaxis primaria a individuos que hayan estado cercanas con un paciente bacilífero, sin infección precedente ⁽⁴⁾.

La quimioprofilaxis secundaria, llamada como tratamiento de infección latente, tiene la finalidad de evitar que individuos infectadas con prueba cutánea de derivado proteico purificado o de tuberculina (PPD) positiva, puedan llegar a desarrollar tuberculosis ⁽⁴⁾.

1.2 Formulación del problema

¿En qué medida es efectivo el uso de tratamiento preventivo para el desarrollo de tuberculosis pulmonar en tuberculosis latente en menores de cinco años en una Institución Educativa 2017–2018?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Determinar la efectividad del tratamiento preventivo para el desarrollo de tuberculosis pulmonar en tuberculosis latente en menores de cinco años en una Institución Educativa 2017–2018.

1.3.2 Objetivos específicos

Evaluar la incidencia de tuberculosis pulmonar en menores de cinco años en una Institución Educativa 2017–2018.

Evaluar la seguridad del tratamiento mediante la identificación de reacciones adversas en menores de cinco años en una institución Educativa 2017–2018.

Evaluar el desarrollo de tuberculosis pulmonar en niños con prueba de tuberculina entre 5 y 10mm.

1.4 Justificación

Debido a la gran diseminación de la tuberculosis y ya que aún es considerada como una importante causa de morbimortalidad a nivel mundial, y más en nuestro país, es que es necesario tomar medidas que ayuden a la disminución del desarrollo de esta enfermedad. Por tal motivo, brindar un tratamiento preventivo a paciente con TBC latente se dice que disminuiría de manera importante, la incidencia de esta patología.

Sabemos que las personas con PPD positivo presentan un riesgo de enfermar que va de tres a cinco veces más que el de una persona PPD negativo. Conocemos además que la isoniacida puede ser capaz de prevenir el desarrollar tuberculosis en personas infectadas.

Distintas sugerencias proponen el manejo de la infección latente en niños y adolescentes por presentarse confiables, ya que en los pequeños (y más en los niños que presentan una edad inferior a cinco años) una vez infectados pueden desarrollar muy rápido la tuberculosis primaria. El peligro de desarrollo hacía la patología en esta edad está íntimamente relacionado con la edad a la que adquieren la infección y la inmunidad del paciente.

Por lo tanto, los niños que van de 5 y 10 años con inmunidad competente presentan menor posibilidad de enfermar, mientras que los que presentan edad menor a dos años son un grupo de alto riesgo.

Se demostró que el uso de isoniazida por el periodo oportuno en el manejo de la infección tuberculosa latente reduce a la mitad, y hasta el 80 % el peligro de desarrollar la patología por bacilos sensibles a la isoniazida y esta defensa perduraría más de dos décadas.

A más tiempo en el manejo de la infección tuberculosa latente, sin pasar el año, se da más tasas de éxito, en lo que respecta a protección frente a desarrollar tuberculosis. Según se informa, el tiempo de un año tiene una eficacia del 90%; la de nueve meses, del 80%, y la de seis meses, del 70%.

1.5 Viabilidad y factibilidad

Este proyecto es considerado viable debido a que se contará con un grupo de niños menores de cinco años que pertenecen a un Instituto educativo por lo que se podrá hacer seguimiento a seis meses sobre la eficacia del tratamiento preventivo en tuberculosis latente.

Además, se contará con el apoyo del presidente del programa de Tuberculosis del Hospital San Bartolomé quién diagnosticará a los pacientes con TBC latente.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En 1982 la Unión Internacional Contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias – International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, realizó un gran ensayo clínico aleatorizado cuyo objetivo fue evaluar la eficacia del tratamiento usando isoniacida (durante 12, 24 o 52 semanas) en pacientes con lesiones fibróticas pulmonares y PPD positivo. Incluyó un total de 27 830 personas. Sus resultados nos muestran que, comparando con el placebo, la isoniacida dada por 52 semanas disminuía en un 75% la incidencia de tuberculosis confirmada. La disminución fue de 65% y de 21% para el tiempo de 24 y 12 semanas respectivamente, concluyendo la efectividad de la Isoniazida en la prevención de la infección por tuberculosis ⁽¹²⁾.

Smieja J, et al. en 1999 realizaron una revisión sistemática con el objetivo de estimar el efecto de los cursos de Isoniacida de 6 y un año para prevenir la tuberculosis en individuos sin VIH con más peligro de desarrollar tuberculosis activa, hallando como resultados: se incluyeron 11 ensayos con 73 375 pacientes. El tratamiento con Isoniacida resultó en un riesgo relativo de producir una infección por TB de 0,40 durante dos años o más, llegando a la conclusión que la isoniazida es eficaz para la prevención de la TB activa en diversos pacientes en riesgo, y los regímenes de seis y 12 meses tienen un efecto similar ⁽¹³⁾.

Mack U, et al. en 2009 mencionan que aproximadamente el 33% del mundo estaría infectada por M. tuberculosis ⁽¹⁴⁾. La mayor parte de éstas no presentan ninguna sintomatología de tuberculosis, pero presentan el riesgo de presentar tuberculosis activa. Se cree que individuos con tuberculosis latente que se ha comprobado, presentan un riesgo de reactivación de la tuberculosis durante la vida que va del cinco - diez por ciento; y que la mayor parte se contagian de tuberculosis activa durante los 5 años luego de la infección previa ^(7,15). El riesgo

de padecer tuberculosis tras la infección depende de diversos factores, y el más importante es la inmunidad que presenta cada individuo ^(1,16-17).

Cohn D, et al. mencionan en 2002 que entre 291 000 a 433 000 individuos fueron manejados en Estados Unidos de infección tuberculosa latente, y se calcula que pudo ser evitado el avance hacia la enfermedad en total de 4000 a 11 000 individuos. Múltiples entidades identifican el importante rol que tiene el manejar la infección latente y lo fomentan de forma activa ⁽¹⁸⁾.

Rivera A, et al. en 2007 realizaron un estudio tipo ensayo clínico que tuvo como objetivo la evaluación de la adherencia y seguridad de tres pautas cortas de tratamiento de TB latente en individuos afectados por el VIH. Usaron como método ensayo clínico, aleatorizado, multicéntrico, comparativo y abierto en doce hospitales españoles. Los pacientes fueron seguidos dos años. En sus resultados nos menciona que se incluyó 316 individuos, 105 con tratamiento con dos meses de Rifampicina + Pirazinamida(2RZ); 103, con tres meses Rifampicina e Isoniacida(3RH); y 108, con seis meses de Isoniacidad(6H). Concluyeron que la pauta 2RZ para tratar tuberculosis latente fue tan segura a la que encontraron con las pautas 6H y 3RH ⁽¹⁹⁾.

Geijo M, et al. en 2007 realizaron un ensayo clínico aleatorizado, cuyo objetivo fue la comparación entre la adherencia y tolerancia de un tratamiento corto de tres meses con el tratamiento estándar de seis meses para tratar la tuberculosa latente. Usando como metodología un ensayo clínico prospectivo, comparativo, aleatorizado. El primer tratamiento usó isoniazida por 6 meses y el segundo: Isoniazida más Rifampicina por tres meses. Obtuvieron como resultados a 105 pacientes, 9 abandonaron el tratamiento por rechazo. Concluyeron que el tratamiento corto de tres meses favorece la adherencia mejor, con menos pacientes que abandonaron el tratamiento de isoniazida seis meses. La tolerancia fue parecida. Sin embargo ambas pautas eran efectivas en la prevención de la infección de tuberculosis latente ⁽²⁰⁾.

Villarino E, et al. en 2015 realizaron un ensayo clínico que tenía como objetivo comparar la seguridad del tratamiento y evaluar la efectividad del tratamiento de no inferioridad del tratamiento combinado con rifapentina e isoniazida versus 9 meses de tratamiento con isoniazida para la tuberculosis latente en niños, cuya metodología fue realizar una cohorte pediátrica anidada dentro de un ensayo clínico aleatorizado, abierto. Los participantes fueron niños (de 2 a 17 años) que fueron elegibles para el tratamiento de la infección tuberculosa latente, llegando a la conclusión que dicha combinación fue tan eficaz como el tratamiento solo para la prevención de tuberculosis en niños de 2 a 17 años ⁽²¹⁾.

Sterling T, et al. en 2011 realizaron un estudio cuyo objetivo fue demostrar que un régimen de tres meses de isoniazida y rifapentina semanal no es inferior a un régimen de nueve meses de isoniazida diaria, usando como metodología una prueba abierta, aleatorizada, sin inferioridad. Resultando que la tuberculosis se desarrolló en 7 de 3986 sujetos en el grupo de terapia combinada y en 15 de 3745 sujetos en el grupo de solo isoniazida por una diferencia de 0.24 puntos porcentuales. Las tasas de finalización del tratamiento fueron del 82.1% en el grupo de terapia de combinación y del 69.0% en el grupo de solo isoniazida ($P < 0.001$). Concluyendo que el uso de rifapentina más isoniazida durante tres meses fue tan eficaz como 9 meses de isoniazida sola en la prevención de la tuberculosis. Se destaca que ambas pautas fueron efectivas para evitar el desarrollo de infección por tuberculosis ⁽²²⁾.

Hoyos I, et al. en 2016, realizaron una revisión de artículos sobre enfermedades infecciosas de los cuales en varios estudios objetivaron que el empleo de isoniazida durante 6-12 meses reducía de manera significativa el riesgo de presentar tuberculosis activa en individuos con PPD positivo ⁽²³⁾.

2.2 Bases teóricas

Tuberculosis pulmonar

Es una de las patologías más devastadoras en el mundo. Hay que reconocer que al encontrar un caso de tuberculosis infantil, viene a ser un evento centinela dentro de la población, puesto que nos indica y advierte un contagio nuevo desde un adulto que tiene el bacilo. Es así que, la detección a tiempo es muy trascendental, ya sea para controlarla en una población, o para comenzar un tratamiento efectivo para erradicarla por completo ⁽⁸⁾.

Infección latente por tuberculosis (LTBI)

La quimioprofilaxis es una medida de precaución que se designa a individuos con mayor riesgo de avance de la enfermedad, que han estado en contacto con enfermos de tuberculosis. Por lo tanto, la quimioprofilaxis secundaria, llamada además como tratamiento de infección latente, muestra como finalidad, evitar que individuos infectados con prueba cutánea positiva desarrollarán tuberculosis ⁽²⁴⁾.

La infección latente por tuberculosis (LTBI, en inglés latent tuberculosis infection) se define como aquella infección con *M. tuberculosis* que se manifiesta con la prueba de tuberculina o de producción de interferón-gamma (Interferon- Gamma Release Assay) positiva, pero sin que se evidencie enfermedad activa por tuberculosis (que incluye síntomas, alteraciones en la radiografía de tórax que va evolucionando o certeza microbiológica de la multiplicación del microorganismo) ⁽²⁴⁾.

El riesgo de pasar de infección de tuberculosis latente a enfermedad activa es bastante elevado en la infancia y con menor riesgo en niños mayores ⁽²⁵⁾.

Una de las disposiciones para prevenir la tuberculosis es detectar a todos los niños menores de 5 años que tienen contacto con individuos que padecen de tuberculosis pulmonar bacilífera, con el objetivo de diagnosticar a los niños con TB

activa y tratarlos, y dar manejo preventivo con isoniazida a aquellos que no padezcan tuberculosis activa ⁽²⁵⁾.

Se conoce que el uso de isoniazida por un periodo oportuno en el manejo de la infección tuberculosa latente logró disminuir hasta el 50-80% el peligro de contraer enfermedad por bacilos sensibles a la isoniazida y esta seguridad se extiende más allá de 20 años. No parece existir un acuerdo en lo que respecta la dosis y el tiempo de tratamiento con isoniazida y cambia de acuerdo a las diferentes sociedades científicas u organizaciones sanitarias; sin embargo, se sabe que mientras más dure el tratamiento de la infección tuberculosa latente, sin sobrepasar el año, hay mayor tasa de éxito, en cuanto a la seguridad frente al desarrollo de la enfermedad. Según últimos estudios, el tiempo de un año tiene una efectividad del 90%; la de nueve meses, del 80%, y la de medio año, del 70% ⁽¹¹⁾.

Fisiopatología de la infección latente

La TBC es consecuencia de la entrada por MT complex (*Mycobacterium tuberculosis*, *bovis* o *africanum*) en las vías respiratorias; sin embargo, algunas veces puede contagiarse por el aparato digestivo, por lácteos contaminados, lo que ocasionará una infección linfohematógena, como ocurre con *Mycobacterium bovis*. La entrada en las vías respiratorias sucede al inhalar las gotas de saliva (2-10 μm de diámetro) que se expelen de manera de aerosol, admitiendo así el traspaso de micobacterias al paciente ⁽²⁶⁾.

A nivel alveolar, los bacilos son comidos por los macrófagos, donde se quedarán para reproducirse cada 25h ⁽²⁶⁻²⁹⁾. Por lo tanto, la infección al comienzo se da en el momento en el que el bacilo ingresa al alvéolo y es comido por las células macrófagas y las células dendríticas que viven en la vía respiratoria. Las células dendríticas recorren a través de la vía respiratoria distal para llegar en los linfonodos mediastinales donde comenzará la respuesta de linfocitos T. Éstos y los macrófagos viajan al lugar de la infección primaria para conformar un granuloma. Por lo tanto, el granuloma será un acopio a nivel focal de células

inflamatorias que viene a ser una barrera física e inmunológica para retener la infección y prevenir la diseminación ⁽²⁸⁾.

La fuerza del huésped contra la infección va a comenzar con la respuesta inmune innata e implica el contacto del bacilo tanto con las células dendríticas y los macrófagos. Los toll like receptors (TLR) son identificados como receptores de reconocimiento de parámetro, fundamentales para la infección por tuberculosis ⁽²⁸⁾.

Es poco lo que se conoce con respecto al pase desde la contención de la enfermedad hasta la instauración de la infección latente. En estudios con animales se observó que a las seis semanas postinfección se produce una mayor obtención de IFN gamma en monos en los que desarrolló la infección Vs. los que presentaron infección latente. El aumento en el número de los IFN gama generalmente nos indica el aumento en la cantidad de bacterias presentes; diciéndonos, indirectamente que el control de la reproducción bacteriana en la postinfección inmediata es fundamental en el progreso hacia la infección latente ⁽²⁸⁻²⁹⁾.

Respuesta inmunológica adaptativa en el cuerpo y mantención de la latencia: La respuesta de las células inmunológicas es fundamental para el control de la infección aguda. Las que se encuentran en el granuloma son: células T CD 4 y CD 8, B, macrófagos, neutrófilos, fibroblastos, células gigantes multinucleadas. Las T CD4 son las más grandes fabricantes de INF gamma, los cuales producen el factor de necrosis tumoral y son fundamentales en el estímulo de la producción de CD 8. Estas podrían además producir INF gamma y TNF aunque son más conocidas por su función citotóxica contra otras con infección. Tienen la capacidad de sintetizar perforinas que ayudan a que se formen los poros al interior de la membrana y van a liberar granzimas y granulozimas que dan como resultado la muerte celular ⁽²⁸⁾.

La excitación del macrófago es fundamental para que la micobacteria muera. El INF gamma interviene con un rol importantísimo en la activación del macrófago (29).

Generalmente, los pacientes con tuberculosis activa se han asociado con más secreción de INF gamma si se comparan con individuos con infección latente. Diversas investigaciones señalaron que un aumento en INF gamma para antígenos ESAT 6 y CFP 10 se relacionó con patología activa. Además se señaló que remover las CD 4 regulatorias podría mermar la carga bacteriana; por lo tanto, se piensa que esta forma juega un rol importante para desarrollar la tuberculosis latente (28). En los estudios de liberación de interferón se mostraron que a pesar de la síntesis de INF gamma se da más en la enfermedad activa que en tuberculosis latente, hay un gran grado de varianza entre los individuos latentes (29).

Factores de riesgo para la reactivación

Diferentes investigaciones mostraron circunstancias asociados a la nueva activación de la tuberculosis latente e incluyen; infección por VIH, mala nutrición, fumadores, contaminación del aire en lugares encerrados, el alcohol, silicosis, DM tipo 1, insuficiencia en los riñones, presencia de tumores, uso de inmunosupresores que incluyen esteroides. Otras investigaciones, toman en cuenta que el avance a enfermedad clínica es debido a cambios en el estado a nivel de vacunas, inmunidad, nutrición y el rango de edad del infante.31 La suma de estos conducirá a una buena respuesta celular dependiente de linfocitos T (LT), y de esta manera habrá una respuesta inmunológica para el control del germen. En infantes con inmunidad competente, esta respuesta comienza desde que el macrófago alveolar y la célula dendrítica señala el antígeno micobacteriano a los linfocitos T, que con apoyo de la IL-12, va a producir un clon Th1, que va continuar sintetizando citocinas (IL-12, TNF-b e INF-g). Estas sustancias son grandes potenciadores de activación de macrófagos y linfocitos T activados que van a comer y digerir a los bacilos dentro de las células que los infectaron, y provocará granulomas en la zona de infección. Los bacilos sobrevivientes a esto,

permanecerán en estado de latencia en el granuloma y producirán una infección tuberculosa, la cual se diferencia porque en ese momento no se presentan síntomas y es intransmisible, y que dejará una huella inmunológica referida como la prueba de tuberculina (PPD). El 5% que sobra avanzará a enfermedad pulmonar o diseminada, y más en niños con edad inferior a dos años, los cuales presentan más riesgo de contraer formas graves o extrapulmonares ⁽²⁶⁻²⁹⁾.

Diagnóstico de TBC latente

El diagnóstico y el manejo de los niños con infección tuberculosa latente (ITL) se ha vuelto en una pieza fundamental de los esfuerzos de control de la TBC. La mayor parte de los niños identificados con infección latente de TB han sido infectados hace relativamente poco en comparación con los adultos que pueden haber sido infectados previamente décadas (especialmente los niños con edad inferior a cinco años) ⁽³⁰⁾.

Prueba cutánea de derivado proteico purificado (PPD)

En 1907 Clemens Von Pirquet, un pediatra suizo, notificó en JAMA sobre un test de alergia y de esa manera diagnosticar TBC en infantes. Se dio cuenta que este PPD presentaba una sensibilidad de 60% en los casos de TBC, pero además observó que un 35% de los infantes asintomáticos presentaban un test positivo. De esta manera, llegó a la conclusión que las personas con reacción positiva a la tuberculina, sin evidenciar enfermedad, se les diagnosticaría como una tuberculosis latente, esto quiere decir que, tenían una respuesta inmunológica al bacilo, sin tener la enfermedad ⁽⁷⁾.

Se conoce que las personas con PPD positivo presentan riesgo de enfermar que va de tres a cinco veces más que el de una persona con PPD negativo. Además, conocemos que la isoniacida es puede también prevenir la tuberculosis en los individuos infectados. Hay al menos tres maneras en las que el bacilo permanece latente sin ser expulsado del huésped y de esa manera vive en lugares no adecuados ^(7,32-33). La primera manera es la capacidad del bacilo de afectar en la

ruta que trata y enseña los antígenos mayores de histocompatibilidad de clase II del individuo; la segunda manera es la posibilidad de afectar con la fusión de los fagosomas y lisosomas; y la tercera manera es la capacidad de interferir con la producción de óxido nítrico y productos intermediarios de oxígeno ^(7,33).

De manera general se dice que una persona infectada por el bacilo de Koch lo detiene en las lesiones anteriores durante toda su vida en estado adormecido. Por lo tanto, este bacilo será el causante de las reactivaciones en el futuro, de la enfermedad con apoyo de factores de resucitación ⁽³³⁾.

Cierto número de individuos presentan más riesgo de contraer TBC ya que existe una infección reciente o una situación que pueda facilitar la nueva activación de tuberculosis latente (34). Es fundamental reconocer estos individuos debido a que al detectar la tuberculosis latente en personas de mayor riesgo y el inicio del tratamiento quimioproláctico para prevenir es el pilar de programas de atención primaria de la tuberculosis en naciones en las que hay medidas de salud pública son bastante exitosas, como en EE.UU. ^(34,35).

Tratamiento de tuberculosis latente

La isoniazida cuando se administra a diario durante 6 a 12 meses ha sido el pilar principal del tratamiento, con una eficacia que oscila entre 60 y 90% ^(36,37).

El manejo de la infección latente por TB se realiza en la mayor parte de las naciones con isoniazida (H), de ahí el nombramiento de quimioprolaxis o terapia de prevención con isoniazida (TPI). Se fundamenta en el uso de Isoniacida para la prevención de la infección latente en los individuos expuestos y el progreso a tuberculosis activa en la gente infectada. En el primer caso, hablamos de quimioprolaxis primaria (con exclusividad a neonatos producto de gestantes bacilíferas), y en el segundo caso, del manejo de la infección latente por TB (o quimioprolaxis secundaria). La Organización Mundial de la Salud nos dice que todas las naciones deben tener en sus programas control de la tuberculosis o también llamado PCT, tácticas bien delimitadas para la evaluación y

determinación de los contactos y el inicio de la terapia preventiva con Isoniacida, con la finalidad de iniciar terapéutica de ILTB en infantes contacto que no presentan síntomas, con edad inferior a cinco años ⁽³⁵⁾.

La terapia con Isoniacida para la prevención podría disminuir el número de casos nuevos de tuberculosis en los infantes afectados además con VIH. También, incrementa la defensa contra la tuberculosis en infantes afectados por VIH con más porcentaje que con el tratamiento con medicamentos antirretrovirales. En los pacientes afectados por VIH que son contacto de casos con TB, primero deberíamos diagnosticar si tiene o no enfermedad activa y deberían iniciar terapia de prevención con Isoniacida, sin tomar en cuenta la lectura de la prueba tuberculínica ⁽³⁸⁾.

Ya que existe cierto grado de dificultad con el inicio y mantenimiento de la terapia con Isoniacida y según las investigaciones de rentabilidad, podríamos tomar en cuenta el tratamiento que dura seis meses (y no de nueve meses) de Isoniacida como en muchas naciones. En Brasil se inicia la TPI preferentemente en individuos de riesgo, y según la lectura de la prueba tuberculínica: mayor a 5 mm: infantes con edad inferior a cinco años, contactos recientes de adultos con tuberculosis; pacientes que no recibieron vacuna de BCG o quienes se les vacunó hace más de dos años; individuos afectadas con VIH y personas con inmunidad comprometida; más de 10 mm: niños que recibieron la BCG hace menos de dos años; drogadictos, diabetes mellitus, con insuficiencia renal crónica, y demás ⁽³⁸⁾.

La terapia profiláctica con Isoniacida está indicada en infantes con edad inferior a 15 años, los cuales no se les vacunó con BCG o a quienes si se les vacunó pero hace más de dos años y que tengan contacto con personas con tuberculosis pulmonar bacilífera, con PPD positivo, sin que se haya presentado síntomas de la patología en mención. Las personas vacunadas con BCG hace menos de dos años, con PPD ≥ 10 mm también deberían iniciar TPI ⁽³⁸⁾.

La Organización Mundial de la Salud recientemente propuso, ampliando más, que los infantes con edad inferior a cinco años, contactos de adultos sin síntomas, se puede iniciar TPI sin necesidad de hacer el test de tuberculina, solo si se elimina la posibilidad de que se trate de tuberculosis activa.

La American Thoracic Society (ATS) (31) y la American Academy of Pediatrics (AAP) (30) nos hablan de una dosis diaria de 10 mg/kg por un tiempo de nueve meses. La British Thoracic Society (BTS) nos dice 5 mg/kg/día, quien se basa solamente del de la única investigación que realizó; pero la cual se hizo con un gran porcentaje de infantes de India y que mostró que a esta dosis se obtenían niveles terapéuticos y con un tiempo de 6 meses (15). En 2000, un acuerdo español no habló de una dosis de 5 mg con un tiempo de seis meses. Actualmente, la OMS nos aconseja 5 mg/kg/día por un periodo de tiempo de seis meses. En infantes hay además una opción de dar una terapia combinada de isoniazida más rifampicina por un periodo de tiempo de tres meses (38).

Las normas internacionales aconsejan el inicio de isoniazida con dosis entre 5 y 10 mg/kg una vez al día (según el protocolo que sea consultado), por un tiempo de mínimo seis meses, a infantes con edad inferior a cinco años en contacto con individuos con tuberculosis pulmonar bacilífera; las guías de la OMS no nos hablan si se tienen en cuenta si el niño ha sido vacunado o no con la BCG, pero en los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades si mencionan que no tienen en cuenta si recibió BCG o no (37).

El empleo de un fármaco para tratar de manera preventiva la LTBI ocasiona miedo por la posibilidad de que aparezcan cepas resistentes de *M. tuberculosis*; pero, en infantes, la resistencia a fármacos contra la tuberculosis se da con más porcentaje por el contagio de una cepa resistente desde un adulto que por una bacteria resistente cuando se esté tratando. Con el fin de que no aparezcan cepas resistentes, es fundamental diagnosticar o no la tuberculosis activa (que incluya radiografía de tórax) previamente al comienzo de la quimioprofilaxis, y realizar continuo rastreo del tratamiento para que garantice su buena adhesión (17,33).

La isoniazida podría ocasionar muchos efectos secundarios; siendo el más crítico la hepatitis, que es mayor al 1% y que se da con menos porcentaje en los de menor edad. Otros efectos tenemos: patología neuropática periférica, alteraciones en el ánimo y reacciones de hipersensibilidad. Las manifestaciones neurológicas ocasionadas por la isoniazida se deben al déficit de piridoxina que podría ocasionar la isoniazida, que es dosis dependiente. Sin embargo, se considera que en los infantes no se da este efecto secundario, por lo tanto no se recomienda los suplementos con piridoxina mientras se trata con isoniazida. A pesar de esto ciertas investigaciones nos dicen que debería ser evaluado ⁽²⁵⁾.

A pesar que la isoniazida ocasiona muchos efectos secundarios, su gran utilidad justificaría su uso, y utilizarlo bajo supervisión estricta disminuiría la probabilidad de que se presenten estos efectos secundarios, primordialmente los más graves. El control oportuno de las personas, con explicaciones estrictas de la clínica de los efectos secundarios nos permitirá una detección temprana de esos efectos y podremos actuar oportunamente. El control de individuos que están siendo tratados por LTBI nos asegura el disminuir los efectos secundarios graves, y además favorecería la adhesión al tratamiento, con un acompañamiento constante; se ha señalado que los individuos culminan exitosamente su tratamiento, lo que conlleva a una eficacia en cuanto hablamos de disminuir el riesgo de que se presente tuberculosis activa, sino también de evitar que aparezcan cepas resistentes ⁽²⁵⁾.

2.3 Definición de términos básicos

Derivado proteico purificado: (PPD, por sus siglas en inglés) Test en la piel usado para diagnosticar infección de tuberculosis latente. Éste derivado es un antígeno (sustancia que excita al sistema inmunológico para que destruya y compita con los elementos extraños para nuestro organismo) y que se inyecta debajo de la piel del antebrazo. Tras un periodo de 48 a 72 horas. Esta prueba

cutánea nos ayudará a ver si un individuo estuvo infectado alguna vez por el microorganismo que ocasiona la tuberculosis ⁽⁷⁾.

Tuberculosis latente: Situación en la que el infante tiene una prueba de tuberculina positiva, no presentando éste síntomas y con una radiografía de tórax sin alteraciones ⁽²⁴⁾.

TPI: Terapia profiláctica con Isoniacida ⁽³⁵⁾.

LTBI: Siglas en inglés latent TB infection, que significa infección latente de la tuberculosis ⁽¹⁴⁾.

BCG: Preparación de bacterias vivas atenuadas que derivan de un cultivo de bacilos de Calmette y Guérin (*Mycobacterium bovis*). BCG significa Bacilo de Calmette y Guérin ⁽³⁸⁾.

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de la hipótesis

El uso de tratamiento preventivo para el desarrollo de tuberculosis pulmonar en tuberculosis latente en niños menores de cinco años de un Instituto Educativo 2017–2018 será efectivo.

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo de naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categoría	Valores de categoría	Medio de verificación
Tratamiento preventivo	Uso de Isoniacida a 5mg/kd/d durante seis meses.	Cualitativa	Recibió tratamiento con Isoniacida	Categórica	Independiente	Si recibió No recibió	FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
Tuberculosis pulmonar	Presencia de síntomas respiratorios (> de quince días con tos productiva asociados a fiebre, sudoración nocturna, hiporexia y pérdida de peso) además de contar con radiografía de tórax compatible con TBC pulmonar.	Cualitativa	Desarrolla síntomas de tuberculosis	Categórica	dependiente	Si desarrolla tuberculosis pulmonar No desarrolla tuberculosis pulmonar	

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Analítico, cuasiexperimental, prospectivo.

Para la presente investigación se utilizarán tablas de frecuencias unidimensionales y bidimensionales con sus valores absolutos y relativos; asimismo se utilizarán gráficos adecuados para presentar los resultados empleando SPSS para Windows versión 21. También se aplicará la prueba Chi cuadrado para muestras dependientes para evaluar la efectividad del tratamiento preventivo para el desarrollo de TB pulmonar en niños menores de 5 años, considerando el nivel de significancia de 0.05.

4.2 Diseño muestral

La población universo estará conformada por todos los alumnos de un instituto de educación menores de cinco años con diagnóstico de tuberculosis latente.

La población de estudio estará conformada por todos los alumnos de un instituto de educación menores de cinco años con diagnóstico de tuberculosis latente.

El tamaño de la población en estudio está conformado por todos los alumnos de un instituto de educación menores de cinco años con diagnóstico de tuberculosis latente.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Alumnos de un instituto de educación menores de cinco años con diagnóstico de TB latente.

Criterios de exclusión

Alumnos de un instituto de educación menores de cinco años que no tengan diagnóstico de TB latente.

4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

Utilizaremos un registro de obtención de datos en los que se recogerá: edad, sexo, medida de PPD (en mm), signos y síntomas sugerentes de TBC y resultado de radiografía de tórax.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Se utilizarán tablas de frecuencias unidimensionales y bidimensionales con sus valores absolutos y relativos; asimismo se utilizaran gráficos adecuados para presentar los resultados empleando SPSS para Windows versión 21. También se aplicará la prueba Shi cuadrado para muestras dependientes para evaluar la efectividad del tratamiento preventivo para desarrollar TB pulmonar en menores de cinco años, considerando el nivel de significancia de 0.05.

4.5 Aspectos éticos

La elaboración de este proyecto no atentará contra los derechos de los participantes. Se contará con un consentimiento informado que será firmado por el representante legal de las personas involucradas en el proyecto. El grupo que investiga priorizará la privacidad, confidencialidad y anonimato de los participantes esta investigación, todo basado en la declaración de Helsinki que nos dice: El médico tiene como finalidad natural la protección de la salud del individuo. La finalidad de la investigación biomédica con sujetos humanos debe ser el mejoramiento del diagnóstico, la terapia y profilaxis y el conocimiento de la causa y la fisiopatología de la enfermedad.

CRONOGRAMA

Actividades	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre
Elaboración de proyecto	X							
Presentación para su aprobación	x							
Ejecución del proyecto		x	x	x	x			
Identificación de sujetos de estudio					x	x	x	x
Llenado inicial de Ficha de caso							x	x
Revisión de Fichas								X
								x

PRESUPUESTO

Concepto	Monto estimado
Material de escritorio	250.00
Soporte especializado	500.00
Transcripción	500.00
Impresiones	500.00
Logística	300.00
Refrigerio y movilidad	250.00
Total	2300.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Orozco I, Nesbit C, Gonzalez S. Tuberculosis en Pediatría: epidemiología. Rev de enfermedades infecciosas en Pediatría 2009; 22(87).
2. Cárdenas R, Rivero E, Quirós J. Tuberculosis: un desafío para la atención primaria de salud. Medicentro Electron 2014;18(1)
3. Cruz A, Starke J. Pediatrics Tuberculosis. Pediatric in Review 2010;31(1).
4. Gutiérrez D, Moreno C, Araya A and González M. Rev Chil Infect 2010;27(5):423-428
5. Ministerio de Salud del Perú. Análisis de la situación epidemiológica de tuberculosis en el Perú 2015. Disponible en <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3446.pdf>
6. Ministerio de Salud del Perú. Análisis de Situación de Salud del Perú año 2010. disponible en http://www.dge.gob.pe/publicaciones/pub_asis/asis25.pdf.
7. Rodríguez J. Tuberculosis Latente. Rev Chil Enf Respir 2012; 28: 61-68.
8. Cruz I y Velásquez J . Tuberculosis infantil. ¿Cómo diagnosticarla?. Arch Argent Pediatr 2012;110(2):144-151
9. Del Castillo H, Mendoza A, Saravia J, Somocurcio J. Epidemia de tuberculosis multidrogo resistente y extensivamente resistente a drogas (TB MDR/XDR) en el Perú: Situación y propuestas para su control. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2009; 26(3): 380-86.
10. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: an update. Respirology 2010;15:603–22

11. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. Bull WHO. 1982;60:55-64
12. Fernández F, Alonso P, Altet M, Cotura M y cols. Guía de Práctica clínica sobre el Diagnóstico, el tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Guías de práctica clínica en el sns. 2010
13. Smieja M, Marchetti C, Cook D, Smaill F. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. Cochrane Database of Systematic Reviews 1999;1(1363)
14. Mack U, Migliori G, Sester M, Rieder H, Ehlers S, Goletti D. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. Eur Respir J 2009;33:956–73
15. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: an update. Respirology 2010;15:603–22
16. Organización Mundial de la Salud. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva 2011. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/1/9789241500708_eng.pdf
17. Blanca I. Restrepo. Nuevas herramientas para la detección de la tuberculosis latente. Biomédica 2004;24:202-1
18. Cohn D, Denver C, Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. Am J Respir Crit Care Med. 2002;161:S221-S247.
19. Rivera A, López L, Castillo R, Verdejod J, García M, Martínez F et al. Ensayo clínico aleatorizado para evaluar tres pautas cortas de tratamiento de la infección latente tuberculosa en pacientes infectados por el VIH. Enferm Infecc Microbiol Clin 2007;25(5):305-10

20. Geijo M, Herranz C, Vaño D. et al. Pauta corta de isoniazida y rifampicina comparada con isoniazida para la infección latente de tuberculosis. Ensayo clínico aleatorizado. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25(5):300-4
21. Villarino E, Scott N, Weis S at al. Treatment for Preventing Tuberculosis in Children and Adolescents. A Randomized Clinical Trial of a 3-Month, 12-Dose Regimen of a Combination of Rifapentine and Isoniazid. *AMA Pediatr.* 2015;169(3):247-255.
22. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011; 365:2155.
23. Hoyos I. Revisión de Artículos de Enfermedades Infecciosas: Tuberculosis Latente. *Medscape.* 2016.
24. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection:An update. *Respirology.* 2010;15:603-22.
25. Benjumea Dione. Tratamiento para la infección latente por tuberculosis en niños: recomendaciones internacionales y para Colombia. *Infectio.* 2012;16(3):173–177
26. Sociedad Argentina de Pediatría. Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil. *Arch Argent Pediatr* 2002;100(2):159-78.
27. Cruz I, Salcedo M. Tuberculosis ganglionar. Experiencia en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. *Arch Pediatr Urug* 2011;82(1):18-22.
28. Lin PL, Flynn JL. Understanding latent tuberculosis: a moving target. *J Immunol.* 2010;185(1):15-22.
29. Marais B, Gle R, Schaaf H, Beyers N, et al. Childhood pulmonary tuberculosis. Old wisdom and new challenges. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1078-90.

30. Marais B, Gle R, Schaaf H, Beyers N, et al. Childhood pulmonary tuberculosis. Old wisdom and new challenges. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1078-90.
31. Schluger NW, Rom WN. The host immune response to tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:679-91.
32. Tufariello J, Chan J, Flynn J . Latent Tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection *Lancet Infect Dis* 2003;3: 578-90.
33. Kusner D. Mechanisms of mycobacterial persistence in tuberculosis *Clin Immunol* 2005; 114: 239-47.
34. CDC. ATS targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Morb Mortal Wkly Rep* 2000;49:1-51.
35. Cohn DL. Treatment of latent tuberculosis infection: renewed opportunity for tuberculosis control. *Clin Infect Dis* 2000;31:120-4.
36. Horsburgh CR Jr, Rubin EJ. Latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med* 2011;364:1441-8.
37. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD000171
38. Treatment of tuberculosis guidelines for national programmes.3rd ed. WHO/CDS/STB/2003.313. Disponible en: www.who.int.com

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título de la investigación	Pregunta de la Investigación	Objetivos de la Investigación	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
Efectividad del tratamiento preventivo para desarrollar tuberculosis pulmonar en tipo latente en menor edad de cinco años en una institución educativa 2017-2018	¿En qué medida es efectivo el uso de tratamiento preventivo para el desarrollo de TBC pulmonar en menores de cinco años de un Instituto Educativo 2017 – 2018?	<p>General:</p> <p>Determinar la efectividad del tratamiento preventivo para el desarrollo de TBC pulmonar en menores de cinco años de una Institución Educativa 2017–2018</p> <p>Específicos:</p> <p>Evaluar la incidencia de TBC pulmonar en menores de cinco años de una Institución Educativa 2017–2018.</p> <p>Evaluar la seguridad del tratamiento mediante la</p>	El uso de tratamiento preventivo para el desarrollo de TBC pulmonar en menores de cinco años de un Instituto Educativo 2017–2018 será efectivo.	Se utilizarán tablas de frecuencias unidimensionales y bidimensionales con sus valores absolutos y relativos; asimismo se utilizarán gráficos adecuados para presentar los resultados empleando SPSS para Windows versión 21. También se aplicará la prueba Chi cuadrado para muestras	Corresponde a todos los alumnos de un instituto de educación menores de cinco años con diagnóstico de Tuberculosis Latente.	Para la recolección de datos se utilizará una ficha de datos donde se evaluará las variables a estudiar

		identificación de reacciones adversas en menores de cinco años de una institución Educativa 2017-2018. Evaluar el desarrollo de TBC pulmonar en niños con PPD entre 5 y 10mm.		dependientes para evaluar la efectividad del tratamiento o preventivo para el desarrollo de TB pulmonar en menores de 5 años, considerando el nivel de significancia de 0.05.		
--	--	--	--	---	--	--

2. Instrumento de recolección de datos

1. Edad :

2. Sexo :

3. PPD

Fecha de colocación:

Fecha de lectura:

Medida:

4. Clínica

Tos productiva >15 días: SÍ NO

Fiebre : SÍ NO

Sudoración nocturna : SÍ NO

Hiporexia : SÍ NO

Pérdida de peso : SÍ NO

5. Radiografía

Hallazgos compatibles con TBC: SÍ NO

6. Diagnóstico

7. Reacciones adversas

Hiporexia : SÍ NO

Náuseas : SÍ NO

Vómitos : SÍ NO

Ictericia : SÍ NO

Dolor abdominal : SÍ NO

Parestesias : SÍ NO

Ginecomastia : SÍ NO

3. Consentimiento informado

Yo....., identificado(a) con DNI , representante legal del menor con iniciales....., identificado con DNI , de años, de manera voluntaria y en plena facultad de mis habilidades declaro haber leído y comprendido el objetivo de la investigación y sus riesgos, el cual tendrá una duración de 6 meses, por lo que apruebo la participación del menor mencionado en dicho estudio.

NOMBRE: _____

DNI : _____

FECHA : _____