



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO
SOCIAL**



Centro Médico Nacional de Occidente
UMAE Hospital de Pediatría
Servicio de Infectología Pediátrica

Utilidad diagnóstica de la prueba de liberación de interferón gamma comparada con la prueba de tuberculina para el diagnóstico de tuberculosis latente en población pediátrica inmunocomprometida.

**Tesis de postgrado para obtener el título de la subespecialidad de
Infectología**

Tesista

María Guadalupe Enríquez Vargas

Director de Tesis:

Martha Marcela Espinoza Oliva

Asesor Metodológico:

Juan Carlos Barrera de León

Guadalajara, Jalisco. 16 de Febrero de 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



DIRECCION DE PRESTACIONES MEDICAS
UNIDAD DE ATENCION MÉDICA
COORDINACION DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
U.M.A.E. PEDIATRIA. CENTRO MEDICO NACIONAL OCCIDENTE
GUADALAJARA, JALISCO

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

AUTORIZACIÓN

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN SALUD

2017 – 1302 – 149

En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el aval de su director de tesis para obtener el grado de especialista en:

INFECTOLOGÍA PEDIATRICA

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO

MARIA GUADALUPE ENRIQUEZ VARGAS

**“UTILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA PRUEBA DE LIBERACIÓN DE INTERFERÓN GAMMA
COMPARADA CON LA PRUEBA DE TUBERCULINA PARA EL DIAGNOSTICO DE
TUBERCUILOSIS LATENTE EN POBLACIÓN PEDIATRICA INMUNOCOMPROMETIDA”**

DIRECTOR DE TESIS

DA. MARTHA MARCELA ESPINOZA OLIVA

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. JUAN CARLOS BARRERA DE LEÓN

Guadalajara, Jalisco, México, 16 de febrero de 2018

Tesista

María Guadalupe Enríquez Vargas

Médico Residente de Pediatría

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS.

Tel. 38538334/0443312493431. Correo electrónico: pinositobb@hotmail.com

Director de Tesis

Martha Marcela Espinoza Oliva

Médico adscrito Infectología Pediátrica

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS.

Reconocida en la UNAM como profesora titular de la subespecialidad en Infectología Pediátrica en la UMAE HP CMNO.

Asesor Metodológico

D. en CM. Juan Carlos Barrera de León

Jefe de División de Educación en Salud

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS.

Sistema Nacional de investigadores CONACYT nivel I

Índice

Contenido

Resumen.....	6
Título:.....	6
Objetivo:	6
Marco teórico.....	7
Introducción	7
Historia	7
Etiología.	9
Mecanismo de propagación y transmisión	11
Distribución geográfica: Mundial.	12
Fisiopatología	12
Epidemiología	17
La tuberculosis en América Latina.....	18
La tuberculosis en México.....	18
Formas clínicas: Tuberculosis latente.....	20
Recomendaciones previas al manejo de tuberculosis latente	21
Tratamiento TBL	22
Recomendaciones durante el manejo de tuberculosis latente.....	22
Pruebas diagnósticas para tuberculosis latente	22
Prueba de tuberculina (PT).....	22
El ensayo de liberación de interferón gamma IGRA (Interferón Gamma Release Assay).	29
Antecedentes	31
Planteamiento del Problema.....	38
Pregunta de investigación.....	38
Justificación	38
Magnitud	38
Trascendencia.....	39
Vulnerabilidad	39
Factibilidad.....	39

Objetivo general:.....	40
Objetivos específicos	40
Hipótesis:	40
Material y Métodos	40
Diseño de estudio:.....	40
Definición del universo:	40
Tamaño de la muestra:.....	40
Criterios de selección.	41
Criterios de inclusión:.....	41
Criterios de Exclusión:	41
Lugar donde se llevara a cabo el proyecto:	41
Temporalidad:	41
Desarrollo del estudio:	41
Prueba de Tuberculina.	43
Prueba de liberación de interferón gamma	43
Definición de Variables:.....	45
Operacionalización de las Variables	45
Análisis Estadístico:	47
Consideraciones Éticas:.....	50
Recursos Humanos, Físicos, Financieros:.....	50
Resultados.....	52
Discusión	64
Conclusiones:.....	69
Recomendaciones.....	70
Bibliografía:.....	71
Anexos	74
Cronograma de Actividades.....	74
Hoja de recolección de Datos:.....	75
Hoja de aceptación del protocolo.....	76

Resumen

Título: Utilidad diagnóstica de la prueba de liberación de interferón gamma comparada con la prueba de tuberculina para el diagnóstico de tuberculosis latente en población pediátrica inmunocomprometida.

Introducción: La Tuberculosis es una enfermedad infecciosa, prevenible y curable causada por *M. tuberculosis*. La forma clínica más frecuente es la forma latente (TBL), estimándose que hasta una tercera parte de la población mundial está infectada. La detección oportuna de la TBL es una prioridad para lograr el control de la enfermedad. Existen 2 pruebas para la detección de TBL, la prueba de tuberculina aceptada como Gold estándar y las pruebas de liberación de interferón gamma (IGRA) como segunda opción.

Objetivo: Determinar la utilidad diagnóstica de la prueba de liberación de interferón gamma comparada con la prueba de tuberculina para el diagnóstico de tuberculosis latente en población pediátrica inmunocomprometida.

Material y Método: Estudio transversal comparativo tipo evaluación de prueba diagnóstica. Se incluyó a pacientes de 0-16 años, que acudieron a la consulta externa de infectología de marzo 2016 a marzo 2017 con sospecha de TBL además de algún factor de inmunodeficiencia secundaria. Para ser incluidos tenían que haberse solicitado y recabado ambas pruebas diagnósticas tuberculina como Gold estándar e IGRA. Se calculó sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos, razones de probabilidad positiva y negativa, índice de kappa.

Resultados: 35 pacientes completaron los criterios de selección, 19 masculinos (54.3%), 16 femenino (45.7%). La media de edad fue 10.9 años, con un rango de 1-15 años. La vivienda urbana en el 80%. EL tipo de inmunodeficiencia predominante fue el uso de drogas inmunosupresoras en el 62.9%, desnutrición 20%. Sólo el 11.4% había tenido contacto con algún paciente con tuberculosis (combe positivo). Y el 94.3% contaba con antecedente de recibir vacuna BCG. El 48.6% de los paciente tuvieron un resultado de PPD positivo (> 5 mm) y solo el 22% una prueba IGRA positiva. La prueba de IGRA en la población pediátrica inmunosuprimida resulto con una sensibilidad 41.1%, especificidad 94.4%, VPP 87.5%, VPN 62.9%, RPP 7.41 y RPN 0.62% con un indica de kappa de 0.35.

Conclusiones: La prueba de liberación de interferón gamma (IGRA) es una prueba más específica pero menos sensible en la detección de tuberculosis latente en pacientes pediátricos con inmunosupresión que ofrece ventajas en la población con antecedente de vacuna BCG y alto riesgo de tener infección por micobacterias ambientales.

Marco teórico

Introducción

La tuberculosis (TB) es todavía una importante causa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. (1) Es la causa más importante de defunción por un sólo agente infeccioso. (1). Es una enfermedad considerada desde el 2003 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una emergencia global de salud. (2) Se estima que produce cerca de 7% de todas las defunciones y 26% de las que se pueden prevenir en el mundo, la mayoría de las cuales afecta a adultos jóvenes (1).

La TB es una enfermedad infecciosa, prevenible y curable causada por el bacilo *Mycobacterium tuberculosis*, que afecta principalmente a los pulmones, pero puede afectar otros tejidos. Cuando la infección se detecta pronto y recibe el tratamiento completo y efectivo, deja de ser contagiosa rápidamente, con tasas de curación mayores al 90%, sin embargo sin tratamiento esta puede ser fatal en el 70% de los casos a 10 años de seguimiento. (3) El problema más grande en el tema de tuberculosis, es que la mayoría de las personas que son afectas por esta enfermedad no lo conocen. La OMS estima que una tercera parte de la población mundial tiene infección latente por *M. tuberculosis* (3)

Historia

La tuberculosis es más antigua que la historia misma. Se han encontrado pinturas en tumbas egipcias que ponen de manifiesto la formación clásica de la giba de la enfermedad de Pott. Los primeros escritos sugerentes de tuberculosis proceden de la India, de cerca de 700 años A. C. y describen una enfermedad pulmonar crónica caracterizada por consunción. Aproximadamente en el año 380 A. C Hipócrates efectuó una descripción detallada de un trastorno pulmonar llamado “tisis” que en términos literales significa “fundirse o derretirse” o “desperdiciarse “. Aristóteles, al observar que los contactos estrechos de los pacientes con tisis tendían a desarrollar

la enfermedad, sugirió que era causada por alguna sustancia exhalada hacia el aire en el aliento de los pacientes. (4)

El médico griego Galeno, describió principios de tratamiento que no se modificaron durante el siguiente milenio; reposo, eliminación de la tos, emplastos sobre el tórax, astringentes para la hemorragia (gargarismos de ácido tánico mezclado con miel), opio para la tos violenta e insistencia sobre la dieta. Andrés Vesalio en 1478 y Francisco Silvio en 1678 describieron magistralmente la mayoría de los hallazgos anatomopatológicos en la tuberculosis pulmonar con una precisión que hasta la fecha son vigentes. (4)

En 1839, Johann Schölein sugirió por primera vez el nombre de tuberculosis, y en 1861, Oliver Wendell Holmes empleó el término peste blanca para llamar la atención sobre la prevalencia devastadora de la tuberculosis en la sociedad. El nacimiento simultáneo de la ciencia de la bacteriología preparó el camino para el informe histórico de Roberto Koch, de 1882, en el que describió a *Mycobacterium tuberculosis* y sus buenos resultados para satisfacer los postulados de Koch como la causa de la tuberculosis. (4)

Entre 1800 y 1860 los pacientes sufrieron la era del tratamiento antiflogístico y contrairritante, durante la cual los médicos emplearon agentes vesicantes sobre las superficies de las partes afectadas del tórax, eméticos, catárticos, astringentes, sangrías y manipulaciones dietéticas que, a menudo, contribuían al estado de malnutrición. (4)

Hermann Brehmer, en 1854, estableció el primer sanatorio para tuberculosos, en Gorbendorf, Alemania. Dettweiler modificó el régimen de Brehmer al insistir en la ingestión de seis comidas al día y en la exposición al aire fresco durante 8 a 12 horas diarias, lo que logró gracias a la creación de la arquitectura de hospital con estilo de pabellón, en la cual las camas de los pacientes se hacían rodar hacia los balcones y las barandas durante todas las estaciones del año. (4)

En Estados Unidos de Norteamérica, Edward Livingston Trudeau, leyó el trabajo de Brehmer, en 1885, y estableció el primer sanatorio para tratar tuberculosis, el llamado Saranac Lake CottageSanatorium, y no tardo en reconocer el valor diagnóstico del sistema radiográfico de Wilhelm Roentgen, que se puso en conocimiento del público por primera vez en 1896. Entre 1940 y 1950, se descubrieron la mayoría de los fármacos antituberculosos conocidos hasta el momento, lo que prácticamente disminuyó la prevalencia de la enfermedad, con lo que se tuvo de nuevo la impresión de que se había ganado la batalla contra la tuberculosis. (4)

Etiología.

Filo: Actinobacteria

Orden: Actinomycetales

Familia: Mycobacteriaceae

Género: Mycobacterium

Especie: *M. tuberculosis*



Fig. 1. Colonia de *Mycobacterium tuberculosis*

El género *Mycobacterium* comprende más de 150 especies que residen en una gran variedad de hábitats, la mayoría no son patógenas, o son patógenos oportunistas que causan enfermedad a individuos inmunocomprometidos. (5)

Las *micobacterias* son microorganismos bacilares, inmóviles, no capsulados, no esporulados, aerobios estrictos, con una pared celular rica en lípidos, lo que hace que su superficie sea hidrofóbica y confiere a las *micobacterias* resistencia frente a desinfectantes y tinciones, pero una vez teñidos resisten la decoloración con ácidos fuertes y alcohol, esto le confiere una de sus principales características que es ser ácido-alcohol resistente (BAAR), tamaño entre 0.2-0.7 x 1-10 micras (μm), ligeramente curvados, de crecimiento muy lento, requiriendo un mínimo de 8

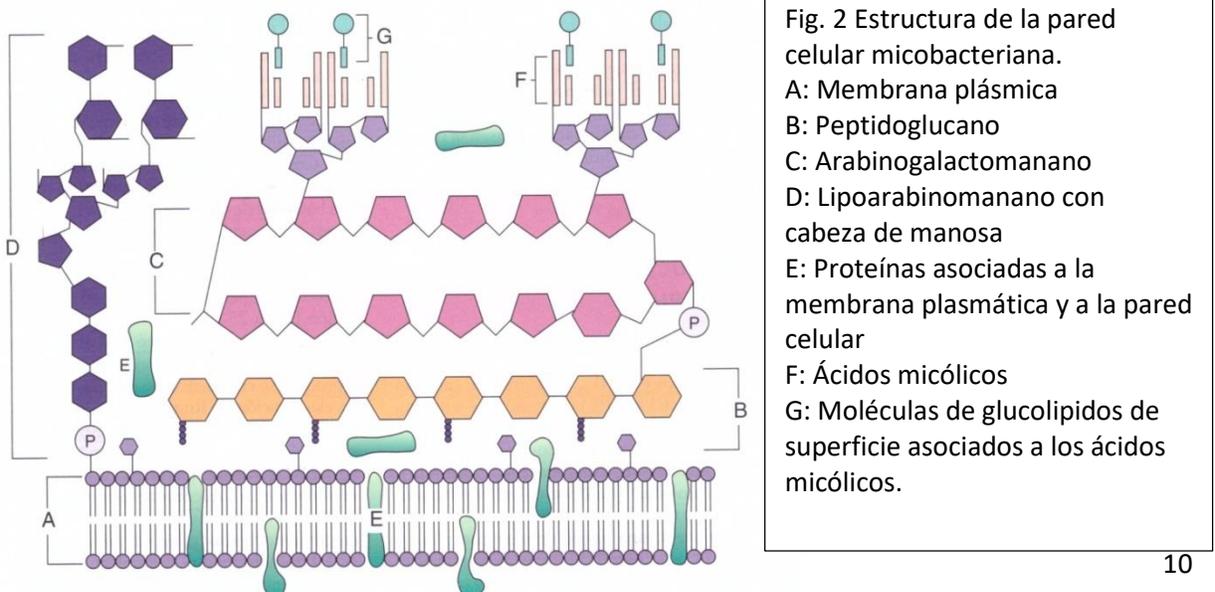
semanas.(5,6) La tinción más utilizada para estos fines es la Ziehl-Neelsen, si le solicitamos tinción de Gram esta será reportada como positiva. (5)

Las características básicas que debe cumplir una *Micobacteria* son: (5)

1. Capacidad de ácido alcohol resistencia
2. La presencia de ácidos micólicos con 70-90 átomos de carbono
3. Elevado contenido de guanina + citosina (G+C) en su ácido desoxirribonucleico (ADN)

Aunque otras especies cumplen el criterio de ser BAAR por ejemplo *Nocardia*, *Rhodococcus*, *Tsukamurella*, *Gordonia*, estas se tiñen con menor intensidad que las micobacterias y las cadenas de sus ácidos micólicos son más cortas. (5)

La estructura de la pared celular a pesar de ser Gram positiva (una membrana citoplasmática interna cubierta con una gruesa capa de peptidoglucanos y carece de membrana externa) es mucho más compleja que el resto de las bacterias, al tener ancladas en su membrana proteínas manosido de fosfatidilinositol y lipoarabinomanano, las proteínas constituyen un papel importante ya que despiertan la respuesta inmunitaria celular del hospedero. Las características del crecimiento y morfología de las colonias ayudan a diferenciar entre especies, las colonias del complejo de *M. tuberculosis* son de crecimiento lento, incoloras o de color beige. (5) Figura 1 y 2



El complejo de *Mycobacterium tuberculosis* comprende varias especies (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti* y *M. canetti*). Sin embargo el principal patógeno para el ser humano es *M. tuberculosis*, ya que es responsable del 95% de los casos de tuberculosis. Este bacilo también es capaz de infectar otros animales como cerdos, monos, perros y loros. (5)

Existen otras especies de micobacterias no tuberculosas (se reconocen más de 100) las cuales adquieren interés al ser morfológicamente y microscópicamente indistinguibles de *M. tuberculosis*, y pueden llegar a provocar sintomatología similar y ser resistentes al tratamiento para tuberculosis. (3). Se les ha aislado de pulmón, úlceras cutáneas, hueso, ganglios linfáticos, riñones, etc. (3)

Supervivencia ambiental: Es capaz de sobrevivir durante meses en el esputo mantenido en un lugar fresco y oscuro, y durante semanas en materiales como alfombras, cadáveres, abonos, papel o ropa, o bien formando parte del polvo. (5,6) Es muy sensible al calor, a la luz solar y a la luz ultravioleta, pero es resistente al frío, a la congelación y a la desecación. (5)

Mecanismo de propagación y transmisión

El periodo de incubación es sumamente variable, se habla de periodo de tiempo en lo que resultan las pruebas de tuberculina positiva y en el caso de la inoculación directa (BCG) esto sucede en 3-12 semanas, en cuanto a la vía aérea se desconoce el tiempo exacto. (5,6)

La tuberculosis se transmite de persona a persona, principalmente por las gotitas que una persona con tuberculosis pulmonar o laríngea emite al toser, estornudar, hablar o cantar. Estas gotitas que contienen los bacilos tuberculosos (en número de 1 a 3), son lo suficientemente pequeñas (1-5 μm de diámetro) como para evaporarse y permanecer suspendidas en el aire varias horas, pudiendo pasar de unos locales a otros a través de las corrientes de aire o a través de los circuitos del aire acondicionado. Una persona infectada que no manifiesta síntomas no es contagiosa, ya que

han de pasar al menos 21 días o un mes para que pueda transmitir la enfermedad. (3)

El mayor riesgo de infección se da en trabajadores que realizan maniobras sobre el enfermo (inducción de esputos con nebulizadores, fibrobroncoscopias); y en los casos de mayor proximidad física y mayor tiempo de exposición, sobre todo en espacios pequeños, mal ventilados, poco soleados y con escasa limpieza. (3)

Otras formas de transmisión son el contacto de gotitas infectadas con mucosas o la inoculación accidental. Este mecanismo es responsable de casos de enfermedad nosocomial. La vía digestiva constituye otra vía de entrada al consumir productos contaminados con bacilos de tuberculosis. (3)

Distribución geográfica: Mundial.

Actividades laborales con riesgo: Actividades sanitarias y laboratorios. Actividades de orden público, seguridad y servicios sociales. (3)

Fisiopatología

El contagio se produce a partir de pacientes bacilíferos con lesiones pulmonares «abiertas», es decir, conectadas con el exterior por un bronquio de drenaje. (7) Las partículas de tamaño superior a 10 μm quedan retenidas en la barrera mucosa de las vías respiratorias superiores y son eliminadas por el sistema defensivo mucociliar, pero las de menor tamaño (entre 1 y 5 μm) tienen la capacidad de llegar hasta los alvéolos y desencadenan la primoinfección. (7)

La lesión primaria ocurre en el parénquima pulmonar en el 95% de los casos, en razón de que la inhalación es el principal mecanismo de transmisión, pero puede ocurrir en cualquier parte del organismo. En el sujeto que se expone por primera vez al bacilo tuberculoso hay una alveolitis exudativa constituida por una acumulación inicial de polimorfonucleares seguida de proliferación de células epitelioideas y macrófagos que integran el típico tubérculo. (3,7) Los macrófagos tienen capacidad de eliminar una pequeña cantidad de bacilos sin embargo cuando esto no sucede y avanza la reacción aparecen células gigantes y toda el área es

rodeada de linfocitos. El bacilo de la tuberculosis se distribuye a las áreas mejor ventiladas del parénquima pulmonar especialmente en los campos periféricos del lóbulo medio, segmentos superiores de los lóbulos inferiores y segmentos anteriores de los lóbulos superiores. El hemitórax derecho es más frecuentemente afectado. (3)

La posibilidad de infección depende de: (3)

1. La fuente de infección, pacientes con baciloscopias positivas o lesiones cavitarias
2. La susceptibilidad del hospedero
3. La duración de la exposición
4. Del ambiente en el que se lleva a cabo la exposición, especialmente en lugares pequeños y poco ventilados. (3)

Aun en contactos domiciliarios el riesgo de infección se reporta bajo, en general es menor del 30%, en un estudio realizado en México en centros de readaptación social se describe una tasa de ataque del 2.5%, una vez que se inicia el tratamiento la transmisión disminuye dramáticamente. (3)

Una vez en el alveolo el bacilo es fagocitado por los macrófagos alveolares y células dendríticas, este proceso produce la activación de mecanismos de defensa contra la bacteria, que permite limitar la multiplicación del bacilo y reclutar células del sistema inmune adicionales para contener la infección. El bacilo es procesado y transportado a los ganglios linfáticos regionales donde es presentado por células presentadoras de antígenos a los linfocitos T, esto produce secreción de citosinas como interleucina 12, proliferación de linfocitos T CD4, liberación de interferón gama (INF γ) que posteriormente activan la función citotóxica de los macrófagos. Esto origina 4 posibles desenlaces: (3)

1. Producir infección primaria por tuberculosis
2. Permanecer como infección latente (TBL)
3. Reactivación posterior causando enfermedad
4. Eliminación del bacilo (3)

Sólo un pequeño porcentaje de las personas infectadas (aproximadamente, el 10%) llegará a desarrollar la enfermedad; la mitad de ellos tempranamente, a los pocos meses de la infección, mientras que el otro 50% necesitará de un largo intervalo (a veces, de varias décadas) para que se produzca la reactivación endógena de lesiones aparentemente curadas que albergan en su interior *micobacterias* en condiciones metabólicas adversas pero potencialmente viables. (7)

En esta fase es habitual que se produzcan pequeñas diseminaciones bacilares por vía hematógena a los segmentos apicales pulmonares, riñones, hígado y huesos, que por lo general suelen controlarse localmente y no tienen trascendencia clínica alguna. (7)

En las 2-10 semanas posteriores a la infección se pone en marcha una respuesta inmunológica celular y humoral desencadenada por los antígenos de la membrana y del citoplasma de las *micobacterias* que se resume en los siguientes párrafos (7)

Después de la inhalación el bacilo se expone a péptidos antimicrobianos (defensinas, catelcidinas) y proteínas (lactoferrina, lisozimas) presentes en las secreciones respiratorias con efectos bactericidas e inmunomoduladoras, estas sustancias son producidas por neutrófilos, monocitos, macrófagos, linfocitos T, y células epiteliales presentes en las vías aéreas desde edades muy tempranas. El bacilo estimula los receptores tipo toll2 (TLR2) receptores que reconocen patrones PRR, incrementan la expresión de los receptores de vitamina D, y causa transformación de la vitamina D a su forma activa facilitando la introducción de la catelcidina antimicobacteriana. (3)

Las colectinas son proteínas solubles que incluyen a lecitina unidora de manosa (MBL), proteína surfactante A (SP-A) y proteína surfactante D (SP-D), éstas forman la primera línea de defensa en contra de la tuberculosis. En particular el MBL se une al lipoarabinomamano capsular de *M. tuberculosis*, produciendo opsonización, activación del complemento, y optimización de la señalización de los TLR. El bacilo de la tuberculosis activa al complemento por diferentes vías, se une a la receptor 3

del complemento (CR3) lo que facilita la fagocitosis por los macrófagos. Los neutrófilos se encuentran de manera abundante en las secreciones broncoalveolares de pacientes infectados por tuberculosis, de hecho se pueden observar los bacilos multiplicándose en su interior y son esenciales durante la formación de granulomas y son estimulados por antígenos micobacterianos produciendo quimiocinas y citosinas que potencian la respuesta inmune adaptativa. El riesgo de infección latente después del contacto con TB pulmonar es inversamente proporcional a la cuenta basal de neutrófilos. (3)

Una vez que el bacilo sobrevivió a todos los obstáculos iniciales, es fagocitado por el macrófago alveolar, termina primariamente por la unión con el CR3. Los componentes celulares del bacilo son reconocidos por TLR 2 y 4, lo que activa la cascada de moléculas de señalización. Esta serie de eventos finaliza con la activación del NFkB (Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) que produce la síntesis de citosinas inflamatorias y quimiocinas que estimulan la respuesta inmune específica. Además de reclutar linfocitos T CD4 + por la acción de la IL 2 de los macrófagos y células dendríticas, estas citosinas también estimulan a las células Natural Killer (NK). Las células dendríticas son altamente eficientes como células presentadoras de antígenos, el proceso de internalización produce activación y maduración de las CD incrementando las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (MCH-II), moléculas coestimuladoras CD54, CD40, B7.1 y secreción de IL-1, IL12, y TNF-a. Las células dendríticas migran al drenaje linfático y presentan allí los antígenos de *M. tuberculosis* a los linfocitos T CD4+ vía TCR estimulando la diferenciación y proliferación de los linfocitos T. Por lo antes mencionado la inmunidad celular es crítica en el control de la tuberculosis. Los linfocitos T CD4 ya estimulados producen vía Th1 más IL 2, INF y, TNF-a. El interferón gamma es un elemento crítico para la activación de más macrófagos y la contención de la infección contra la tuberculosis. Al activarse los linfocitos T CD4, y todas sus citosinas se estimulan más macrófagos, situación clave para la formación de granulomas. Los linfocitos T CD8 también son esenciales al tener efecto citotóxico

directo y expresar perforinas microbicidas y granulinas ya que estas puede matar *micobacterias* de manera intra o extracelular. (3)

Las células th17 son una fuente más de INF- γ y granulinas como parte de la respuesta inmune a la TB, reconocen antígenos no proteínicos de *M. tuberculosis* y constituyen el enlace entre la inmunidad innata y adaptativa, respondiendo rápidamente con producción de citosinas sin requerir procesamiento y presentación antigénica. Estas células también producen IL17 citosina asociada al reclutamiento de neutrófilos, asociada al proceso inflamatorio previamente adjudicado a la respuesta Th1. (3)

Las células B tienen un rol inmunomodulador para la presentación de antígenos, coestimulación y producción de citosinas. (3)

Evasión de la respuesta inmune: *M. tuberculosis* a los largo de los años ha desarrollado diversas estrategias para evadir la respuesta inmunológica, ya que es capaz de reducir la fusión de los fagosomas con los lisosomas, permitiendo la supervivencia y transporte del bacilo por la célula infectada y pasar desapercibida por otras células del sistema inmune. También puede inhibir la presentación de antígenos a linfocitos T CD4 mediante la inhibición del MHC-II, alterando la inducción de la respuesta adaptativa y permitiendo la viabilidad de la bacteria en los macrófagos. (3)

Histológicamente se puede observar como los linfocitos activadores de los macrófagos, las células epitelioides y las células gigantes se sitúan concéntricamente para rodear e intentar destruir a los bacilos intrusos dando lugar al característico granuloma tuberculoso que al cabo de un tiempo se reblandece en su centro y deja un núcleo de necrosis caseosa. En muchos casos, este sistema defensivo controla totalmente la infección y una vez cumplido su cometido se reabsorbe dejando tan sólo una pequeña cicatriz fibrosa que, para mayor seguridad, acostumbra a calcificarse. En estas circunstancias es posible que la primoinfección haya sido asintomática y que incluso no deje secuelas detectables en la radiografía de tórax; lo que sí queda es la memoria inmunológica que se pondrá de manifiesto

con la prueba de la tuberculina y permitirá diferenciar los individuos expuestos (tuberculina positivos) de los no expuestos (tuberculina negativos). (7)

La tuberculosis posprimaria, también denominada secundaria, es la forma clínico radiográfica más frecuente, aunque en general el individuo no tiene constancia de la primoinfección previa por haber sido ésta asintomática o poco aparente. En algunos casos, sobre todo en los países con alta prevalencia de tuberculosis, la tuberculosis posprimaria se debe a una reinfección exógena pese al relativo grado de inmunidad del sujeto infectado. No obstante, lo más común es la reinfección endógena por micobacterias latentes capaces de resistir ocultas en el interior de algunas células, o en pequeños focos caseosos en condiciones metabólicas adversas en un continuo equilibrio con las defensas orgánicas, que se rompe tras muchos años por alteraciones, transitorias o persistentes, de la inmunidad. (7)

Epidemiología

Se estima que de 1-2 mil millones de personas se encuentran infectadas con el bacilo de la tuberculosis y que se presentan alrededor de 8 a 12 millones de casos nuevos por año. Se reportan de 3 a 5 millones de muertes atribuidas a dicha enfermedad. Se proyecta que en los próximos 10 años la tuberculosis matará a 30 millones de personas, afectará a 90 millones de individuos y cientos de millones se sumarán a los casi 2 mil millones de personas ya afectadas. (1) Además se estima que un tercio de la población es portadora de enfermedad latente (3)

Tan importante ha sido el incremento de casos nuevos en los últimos años, que dicha enfermedad no sólo ataca a las naciones más pobres, sino también a países ricos, cuyo índice se disparó de manera importante a partir de la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se estima que 95% de todos los casos de tuberculosis se produce en los países en vías de desarrollo y sólo 5% en los países industrializados. El mayor número estimado de casos (cerca de 5 millones) parece encontrarse en Asia. En los países en vías de desarrollo, se estima que del total de

tuberculosis el 30% son pacientes pediátricos, es decir menores de 15 años (1'300,000 casos) y aproximadamente 450 mil mueren anualmente. (1)

Para mostrar la contagiosidad de esta enfermedad, se estima que cada segundo se produce en el mundo una nueva infección por el bacilo de la tuberculosis y casi una tercera parte de la población en el planeta está infectada por este bacilo, mientras que una de cada diez de esas personas padecerá tuberculosis activa, la cual si no es tratada, infecta a una media de 10 a 15 personas al año. (1)

La tuberculosis en América Latina

De los 8 a 12 millones de casos nuevos por año que se presentan en el mundo, cerca de 564 mil ocurren en América Latina, y de los 3 a 5 millones de muertes atribuidas a dicha enfermedad, alrededor de 250 mil ocurren en esta región. En países como Argentina cada 40 minutos se enferma una persona de tuberculosis. Se estima que los casos nuevos en la región americana fluctúan entre 1,000 a 99,999 por año, con una incidencia que va desde los cero casos a 299 por 100 mil habitantes por año, una prevalencia de 44 casos por 100 mil habitantes por año. Es importante mencionar que dentro de los 22 países con el mayor número de casos en el mundo, Brasil ocupa el décimo sexto lugar, con una incidencia de 50 y una prevalencia de 55 casos por 100 mil habitantes por año, respectivamente, y una mortalidad de 4 por 100 mil habitantes por año. (1)

La tuberculosis en México

En nuestro país, según un reporte editado por el Comité Nacional de Lucha Contra la Tuberculosis y Enfermedades del Aparato Respiratorio, mueren 5 mil mexicanos al año por esta enfermedad, se conocen cerca de 30 mil casos nuevos por año y se infectan otros 1,000 diariamente. Además, 20% de pacientes con VIH-SIDA mueren por tuberculosis y es la séptima causa de muerte en la población económicamente activa. En México, la tuberculosis infantil representa 5.3% del total de casos reportados; las formas clínicas más frecuentes son: pulmonar, ganglionar, renal y meníngea. La tasa global es de 2.9 por 100 mil con variaciones significativas por

grupo de edad (de 0.8 a 7.5) y es discretamente mayor en el género masculino (4.0:3.4). La edad media es de 12.3 ± 5.5 año. (1)

Del total de casos notificados, 11.1% se ha asociado a desnutrición, 0.9% a VIH-SIDA, 0.7% con alcoholismo y 0.6% a diabetes mellitus; en 77.1% de los casos no se asoció con otra enfermedad concomitante. Estas proporciones varían de acuerdo al grupo de edad, aunque hay que destacar que en los menores de un año la desnutrición es la patología más importante asociada a tuberculosis (1)

Aproximadamente 84% de los pacientes que ingresa al tratamiento se cura, 2.5% muere y 13.5% se registra como fracaso, abandono del tratamiento o traslado. Estas proporciones varían de acuerdo con la localización de la enfermedad. El éxito del tratamiento se asocia con la presencia y el tipo de enfermedad concomitante, pues 80.7% de los casos que se cura no presenta una enfermedad asociada, en tanto que de las 219 defunciones registradas, 51% se asocia a otras enfermedades, entre las que sobresale la desnutrición en 47% y el SIDA en 20%. La edad promedio de las defunciones en la población menor de 18 años es de 11 ± 6.7 años, que representan poco más de 10 mil años de vida y más de 6,500 años productivos perdidos. De las 219 defunciones registradas en el periodo, 65% de ellas ocurrió en los dos primeros meses del tratamiento; lo cual se traduce en que la oportunidad del diagnóstico y el tratamiento influyen directamente en el pronóstico. Los diagnósticos y tratamientos tardíos son un problema que amerita acciones inmediatas de capacitación. (1)

Los estados con las tasas más altas de tuberculosis en la población pediátrica son: Baja California (18.5); Tamaulipas (7.9); Baja California Sur (7.5); Colima (7.5); Sonora (7.2); Guerrero (6.9); Chiapas (6.8) y Nayarit (5.7). Recordemos que la tasa nacional es de 3.7 casos por cada 100 mil menores de 18 años. En la población pediátrica es de mayor importancia la detección de la enfermedad latente, ya que los niños pequeños muestran un mayor riesgo de progresión a enfermedad (aproximadamente 40%, cifra muy superior a 10% estimado en adultos) La

tuberculosis infantil está íntimamente ligada a la del adulto y se considera que los casos pediátricos son los centinelas de la comunidad. (1)

Formas clínicas: Tuberculosis latente

En el año 1907 Clemens Von Pirquet, un pediatra Suizo, publicó en JAMA un manuscrito sobre un test de alergia para el diagnóstico de tuberculosis en niños. Observó que este examen tenía una sensibilidad de 60% en los casos de tuberculosis, pero también observó que un 35% de niños sin manifestaciones clínicas de la enfermedad tenían el test positivo. (9) Así, concluyó que los individuos con reacción positiva a la tuberculina, sin evidencias de enfermedad, tendrían una tuberculosis latente, es decir, mostraban una respuesta inmunológica al bacilo, sin tener la enfermedad (9)

Después del primer encuentro con *M. tuberculosis*, los niños inmunocompetentes logran detener el proceso infeccioso en 90 a 95% de los casos; sin embargo, algunos bacilos pueden permanecer en estado de latencia en el interior de los macrófagos en ganglios linfáticos; así, el niño permanece infectado pero no enfermo de tuberculosis, pero como ha desarrollado una respuesta inmunológica específica, es capaz de reaccionar positivamente al PPD sin manifestar clínica ni radiográficamente ningún síntoma específico de tuberculosis activa. Esta situación se conoce como tuberculosis latente (TBL), y puede reactivarse en cualquier momento de la vida si las condiciones de uno o más de los elementos de la tríada ecológica (agente, hospedero y ambiente) son favorables para la enfermedad. (10)

Sólo en 5-10% de los niños la infección latente progresa a enfermedad; se estima que por cada enfermo de tuberculosis existen de 10 a 15 personas con tuberculosis latente. (10)

La trascendencia de esta forma inactiva es que es la forma más frecuente de la infección con *M. tuberculosis*, representa 90% de los infectados y es el origen de la mayoría de los casos activos de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar del adulto.

Por lo anterior, la detección oportuna de la TBL en sujetos con factores de riesgo y su manejo adecuado son prioridades para cualquier sistema de salud que pretenda controlar la enfermedad. (10)

Aunque la TBL es frecuente en México, los grupos especialmente vulnerables y candidatos a escrutinio con PPD son: (10)

- 1) Los contactos de pacientes bacilíferos
- 2) Pacientes con inmunodeficiencia primaria o secundaria (desnutrición, insuficiencia renal crónica, trasplantes, diabetes, virus de inmunodeficiencia adquirida VIH/SIDA, padecimientos hemato-oncológicos, uso prolongado de esteroides o terapia inmunosupresora)
- 3) Drogodependencia
- 4) Hacinamiento
- 5) Recluidos en prisiones
- 6) Niños en albergues
- 7) niños en condición de calle. (10)

En todos ellos debe realizar revisión clínica y radiografía de tórax posteroanterior y lateral; si el resultado es compatible con tuberculosis activa, se deberán realizar estudios baciloscópicos, cultivos, notificación epidemiológica e iniciar tratamiento. Si el resultado es negativo (radiografía y asintomático) y reportan un PPD positivo (> 5 mm en este grupo de pacientes vulnerables) se debe iniciar tratamiento para TBL. (10)

Recomendaciones previas al manejo de tuberculosis latente

- Descartar enfermedad activa por *M. tuberculosis*.
- Identificar el caso índice.
- Informar a la familia de la importancia de iniciar el esquema y las consecuencias negativas en caso de incumplir las indicaciones. (10)

Tratamiento TBL

- Ante un niño con TBL y sin factores de riesgo sólo se requiere vigilancia y control cada 3 meses.
- Para prevenir enfermedad activa en niños con TBL y factores de riesgo, se administra isoniazida 10 mg/Kg/día, con una dosis máxima de 300 mg al día, durante 6 meses y en condiciones estrictamente supervisadas.
- Los niños con TBL y contacto de pacientes sospechosos de ser multifármacorresistentes (MFR) se deben referir al especialista (10)

Recomendaciones durante el manejo de tuberculosis latente

- Llevar a cabo el tratamiento estrictamente supervisado.
- Reiniciar la administración de isoniazida si se suspendió antes de 6 meses.
- En caso de haber omitido la dosis de un día, no debe ser compensada en la dosis del día siguiente.
- Deberá de vigilarse alimentación adecuada y suplementar con vitamina B6 para evitar neuritis periférica en malnutridos, embarazada y alcohólicos.
- Realizar determinación de enzimas hepáticas el primer y tercer mes de tratamiento en aquellos pacientes que tengan factores de riesgo de hepatotoxicidad. (10)

Pruebas diagnósticas para tuberculosis latente

Prueba de tuberculina (PT)

Esta prueba se basa en el hecho de que la infección por *Mycobacterium tuberculosis* produce una hipersensibilidad retardada a ciertos componentes antigénicos del bacilo, contenidos en extractos filtrados de cultivo llamados “tuberculinas” Este extracto proteico purificado derivado de tuberculina, es lo que se conoce internacionalmente como PPD, por sus siglas en inglés “Protein Purified Derivate”.

(11) La prueba de tuberculina es el método más utilizado para detectar personas infectadas con *M. tuberculosis*. (12)

Bases técnicas

La tuberculina tiende a ser absorbida por el vidrio o el plástico, por lo que nunca debe ser transferido a otro recipiente y debe ser administrada lo más rápido posible después de haber llenado la jeringa. La tuberculina debe ser conservada en refrigeración a 4°C, sin congelar y preservada de la luz. Es de color transparente, y se desecha si presentara turbidez. (11)

Se aplica con aguja de calibre 26, en cara anterior de antebrazo de preferencia el que no haya recibido la BCG (izquierdo), tensando la piel suavemente hacia atrás y en la zona del tercio medio de cara anterior del antebrazo izquierdo, se realiza una inyección intradérmica de 0,1 ml del preparado comercial que corresponde a 5 unidades Tood (UT) de PPD. En el momento de inyectar la solución, se debe producir una pápula de 6 a 10 mm. La reacción cutánea resultante en los individuos previamente infectados con micobacterias es lo que se conoce como reacción de Mantoux. (12,13)

La PT es un método preciso de diagnóstico y requiere máxima rigurosidad en la técnica, la interpretación y la conservación del reactivo. El personal responsable debe estar altamente capacitado y siempre debe dejarse constancia por escrito del resultado. (12, 13)

Bases inmunológicas de la reacción tuberculina

La prueba de la tuberculina es un ejemplo clásico de hipersensibilidad tardía o mediada por células. Los linfocitos T sensibilizados por un contacto previo con el bacilo, al estar nuevamente en contacto con los antígenos de la PPD, liberan citoquinas. En la zona de inoculación, en un lapso de 48-72 horas se activan macrófagos, se produce edema, hay proliferación y acúmulo de células mononucleares y depósitos de fibrina. Esta reacción clínicamente se manifiesta

como eritema local e induración, siendo máxima entre las 48 a 72 horas después de la inyección intradérmica del antígeno. (11)

Histológicamente se caracteriza por un infiltrado dérmico denso de células mononucleares incluyendo linfocitos y macrófagos. La reacción típica de la PPD inicia 5 a 6 horas después de su administración, es máxima entre las 48 a 72 horas y desaparece en el transcurso de varios días. En algunas personas puede producirse una reacción alérgica en las primeras 24 horas que luego desaparece. Esta reacción es secundaria a la alergia a la tuberculina o a ciertos polisacáridos del diluyente. Estas reacciones desaparecen a las 24 horas y no deben confundirse nunca con una hipersensibilidad tardía (11,12)

Lectura de prueba de tuberculina

La lectura debe realizarse entre 48 y 72 horas después de aplicada la PPD, con el brazo levemente flexionado. Para estandarizar el diámetro de la induración, esta debe ser medida transversalmente al eje mayor del antebrazo y siempre debe registrarse en milímetros. Solamente se debe medir la induración, no el eritema y si no existe induración deberá anotar "0 mm" en lugar de "negativo". La induración con vesículas y necrosis se interpretará siempre como positiva (11,12)

Interpretación de la prueba de tuberculina

La prueba de tuberculina es utilizada mundialmente para identificar pacientes con infección tuberculosa latente. La interpretación de la PPD en niños depende, al igual que en el adulto, del diámetro de induración, de la edad del niño, de la prevalencia de la enfermedad en la población de estudio, que aumenten el riesgo de infección y enfermedad tuberculosa. (11, 13)

En países con baja tasa de ITBL (menor del 10%), el valor predictivo positivo de la PT es bajo y en los países de alta tasa será más elevado. (13) Dependiendo de la sensibilidad y especificidad de la PT y de la prevalencia de TB en los distintos grupos

de población, es necesario establecer distintos puntos de corte para considerar positiva la PT (12) Para fines de unificar criterios, la American Thoracic Society estableció, con base en estudios epidemiológicos, tres valores de corte (induración ≥ 5 , ≥ 10 y ≥ 15 mm), con el fin de aumentar la sensibilidad y especificidad de la prueba de tuberculina. Los valores se muestran en la tabla 1. (11, 12, 13)

Tabla 1. Valores de corte para la prueba PPD

Valores positivos de la PPD en niños	
1. Induración ≥ 5 mm	
1.1 Niños en contacto cercano con un caso confirmado de tuberculosis	
1.1.1 Sin tratamiento	
1.1.2 Iniciando tratamiento aún con sintomatología	
1.1.3 Con tratamiento no supervisado	
1.2 Niños sospechosos de padecer tuberculosis.	
1.2.1 Radiografía de tórax con cambios radiológicos que sean compatibles con tuberculosis activa o previamente activa.	
1.2.2 Evidencia clínica de tuberculosis.	
1.3 Niños con infección por VIH y niños inmunosuprimidos por tratamiento con esteroides u otras drogas	
2. Induración ≥ 10 mm	
2.1 Niños con alto riesgo de enfermedad diseminada: Niños menores de cuatro años de edad. Factores médicos de riesgo, como: enfermedad de Hodgkin, linfoma, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, desnutrición.	
2.2 Niños con mayor riesgo de exposición a casos de TB: Nacidos o hijos de padres nativos de regiones con alta prevalencia de TB: Latinoamérica, Asia, África. Viajes a regiones con alta prevalencia.	
2.3 Niños con exposición frecuente a adultos infectados por VIH, usuarios de drogas intravenosas, indigentes, residentes de asilos u hogares de cuidado, personas encarceladas o inmigrantes.	
3. Induración ≥ 15 mm	
Niños de cuatro o más años sin factores de riesgo agregados.	

Existen ciertas situaciones que pueden inducir a error a la hora de interpretar una prueba de PPD. Un PPD positivo no significa enfermedad activa; lo único que indica es que el niño ha sido infectado en algún momento de su vida con una micobacteria, ya sea *M. tuberculosis*, micobacterias no tuberculosas o vacunación reciente con *M. bovis* de la BCG, pudiendo estas dos últimas inducir a un resultado falso positivo. Los únicos casos en los que se puede reconocer que hay infección reciente es cuando se cuenta con una PPD negativa y al repetirlo 6 a 12 meses después es positiva y a esto se le llama conversión. Por otra parte, existen condiciones relacionadas con la persona o con la técnica de aplicación que son capaces de suprimir la respuesta de hipersensibilidad tardía a la PPD. (11,12)

Aproximadamente un 10% de los niños inmunocomprometidos con baciloscopías positivas no reaccionan inicialmente a la PPD. Esto quiere decir que una PPD positiva indica infección pero no siempre enfermedad y una prueba negativa no excluye totalmente infección o enfermedad. Se deben de conocer los factores que se asocian tanto a los resultados falsos positivos como los falsos negativos de la prueba de tuberculina. En la tabla 2 se enumeran algunos de los más frecuentes: (11, 12)

Tabla 2: Falsos negativos y positivos de la prueba PPD

Falsos Negativos	
Factores relacionados con la persona	Infecciones activas: la enfermedad tuberculosa, en especial la diseminada o con afección de las serosas (meníngea, pleural) y algunas virosis como sarampión, parotiditis, varicela y VIH, pueden deprimir la reacción cutánea a la PPD. Entre un 10% a un 25% de los paciente con enfermedad tuberculosa no presentan hipersensibilidad tardía en la prueba cutánea y aproximadamente 30% de las personas portadoras del VIH y más de la mitad de los pacientes con SIDA, tendrán

reacciones ≤ 5 mm. Otras infecciones que pueden producir falsos negativos son las bacterianas (fiebre tifoidea, brucelosis, lepra, tifus, tos ferina) y las infecciones parasitarias intestinales.

Vacunas con virus vivos: la reciente vacunación con virus vivos atenuados como son sarampión, rubéola, parotiditis, polio y varicela, pueden suprimir temporalmente la respuesta de hipersensibilidad tardía a una PPD.

Condiciones médicas concomitantes que puedan debilitar el sistema inmunológico, como son: hipoproteïnemia severa, insuficiencia renal crónica, desnutrición, neoplasias (enfermedad de Hodgkin, linfoma, leucemia), sarcoidosis, estrés postquirúrgico o quemaduras extensas.

Terapia inmunosupresora con corticoesteroides u otras drogas. Si la PPD se coloca posterior al inicio con corticoesteroides, un resultado positivo es seguro, pero el significado de un resultado negativo es desconocido ya que no se sabe si se trata de un resultado negativo real o un falso negativo.

Edad: Neonatos o ancianos.

Periodo de ventana: Tras la infección, puede demorar de 2 a 12 semanas para la positivización de la PPD.

Factores relacionados con la técnica

Algunos de estos factores están relacionados con la técnica de administración y lectura del PPD. El almacenamiento y conservación inadecuada de la tuberculina (exposición a luz o al calor), antígeno caducado o contaminado, permanencia mayor de 30 minutos en la jeringa, inyección de muy poco antígeno o la inyección subcutánea de la PPD, ya que disminuyen la respuesta a la tuberculina o la induración es

muy profunda y no puede ser medida. La medición de la PPD está sujeto a errores subjetivos del que realiza la lectura, en especial si esta se encuentra cerca de los valores de corte que separan resultados positivos de negativos. Una medición muy temprana o muy tardía puede dar como resultado falsos negativos.

Falsos Positivos

La PPD contiene más de 200 antígenos de *M. tuberculosis*. Muchos de estos antígenos son semejantes a los del *M. bovis* de la BCG y a micobacterias no tuberculosas (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. fortuitum*, *M. abscessus* y *M. kansasii*) que pueden provocar reacciones cruzadas con la PPD y resultados falsos positivos.

Aplicación de la PPD en niños vacunados con BCG

La vacuna de la BCG la desarrollaron Calmette y Guérin, en el Instituto Pasteur, en el año 1908 con cepas atenuadas de *M. bovis*. En un metanálisis acerca de la eficacia de la BCG en la prevención de TB, Colditz et al, concluye que la vacunación protege en un 64% contra meningitis tuberculosa y un 78% para enfermedad diseminada en niños. El efecto protector para la TB pulmonar es mucho más bajo. Sin embargo, está bien establecido que la BCG no es una vacuna óptima en el control de la enfermedad debido a que no confiere inmunidad en el adulto y no previene la infección por micobacterias. La vacunación previa con BCG es uno de los factores que más controversia ha generado al interpretar correctamente una PPD. Esto ha provocado confusión y la idea equivocada de que personas previamente vacunadas necesariamente tienen una prueba de PPD positiva, así como el temor de que interfiera con la búsqueda de individuos infectados. (11)

La vacunación con BCG provoca que 12 semanas después de la vacunación aparezca en el 90% de los niños una reacción positiva a la PPD, que se distingue

por induración mayor o igual de 10 mm. Conforme pasan los años la reacción se atenúa; rápidamente en los individuos vacunados en período neonatal y más despacio en aquellos a mayor edad. Esta reacción es menor cuanto más tiempo ha pasado desde la vacunación y comúnmente es cercana a cero al realizarse después de 10 años de aplicada la BCG. La reacción de hipersensibilidad tardía se reactiva nuevamente cuando existe infección por *M. tuberculosis* o por el efecto booster al aplicar repetidamente la tuberculina (11). Si hay el antecedente documentado de BCG y se comprueba cicatriz, es necesario considerar que el efecto de la BCG en la reacción de Mantoux no se prolonga más allá de 3 años y la positividad de éste por la BCG no suele exceder de los 10 mm (13)

En los niños nativos de países con alta incidencia de TB, como es el caso de Latinoamérica, es significativamente mayor la posibilidad que una PPD positiva (≥ 10 mm) se deba a infección tuberculosa que al efecto de inmunización por BCG. Un niño o adolescente vacunado con BCG durante el período neonatal, no se debe atribuir una PPD positiva a la vacunación y se debe descartar enfermedad tuberculosa. (10) Es muy importante aclarar que en cualquier situación con riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa debe obviarse el antecedente de BCG (13)

En la actualidad no se considera que la vacunación previa con BCG sea una contraindicación para la aplicación de la PPD y se recomienda su uso siempre que este indicada. (11)

El ensayo de liberación de interferón gamma IGRA (Interferón Gamma Release Assay).

En el año 2001, surge el QuantiFERON TB Gold (QFT), primer IGRA aprobado por la FDA para la ayuda en el diagnóstico de infección por *M. tuberculosis*. Esta prueba utiliza un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) para medir la cantidad de interferón Gamma (INF- γ) producido en respuesta a péptidos derivados de proteínas específicas de *M. tuberculosis*. (14) Al detectar antígenos específicos de *M. tuberculosis* ofrece una ventaja en comparación con la prueba de la

tuberculina, ya que presenta menos reacciones cruzadas con la vacunación BCG y con algunas de las micobacterias no tuberculosas (excepto *M. flavescens*, *M. marinum*, *M. kansasii* y *M. szulgai*). (15) Además se obtienen los resultados de forma más rápida. (14)

El Interferón gamma es producido por los linfocitos T CD4+, CD8+ y las células natural killer (NK), y tiene funciones fundamentales tales como activar a los macrófagos infectados con la consiguiente liberación de IL-1 y factor de necrosis tumoral γ (TNF- γ) que limitan el crecimiento y multiplicación de las micobacterias. Aunque la producción de interferón per se es insuficiente en el control de la TB, su participación es imprescindible en la respuesta inmune protectora frente a dicho microorganismo. Los individuos con deficiencias en los receptores o en los genes de esta molécula son más susceptibles de padecer infecciones micobacterianas más frecuentes y más graves. (16)

Descripción de los test IGRA

Existen dos test comercializados: el QFT (QuantiFERON TB Gold o QuantiFERON TB Gold in-Tube, laboratorios Cellestis) y el T-SPOT.TB (de laboratorios Oxford Immunotec, Ltd.). Ambos detectan 2 antígenos específicos de *M. tuberculosis*, el ESAT-6 (Early Secretory Antigen Target-6) y el CFP-10 (Culture Filtrate Protein 10). El QFT Gold In-Tube incorpora, además de los dos antígenos anteriores, un tercero, el TB7.7 (14)

El QFT estimula la sangre total incubada con los antígenos y determina por ELISA (pg/ml ó UI/ml) la cantidad de interferón liberado por las células T. El T-SPOT.TB requiere separar primero las células mononucleares, estimularlas con los antígenos y hacer la lectura por medio de la técnica del ELISPOT en la cual cada punto representa una célula T secretora de gamma-interferón. (14)

Toma e interpretación del QTF

Se toman 3 tubos de sangre, con 1 ml de sangre en cada uno, se agitan levemente 10 veces para unificar la sangre con los componentes de cada tubo. Uno de ellos contiene mitogeno (control positivo), otro tubo contiene los antígenos de tuberculosis (tubo problema) y por último el tercer tubo es nulo y sirve como (control negativo). Los tres tubos se trasladan al área de laboratorio en un recipiente hermético y oscuro, que mantiene la temperatura menor a 25 grados. Una vez que llegan al laboratorio clínico, los tres tubos se introducen en una cámara especial que los mantiene a 37 grados de temperatura donde estarán en incubación por 16 y 24 horas. Después de cumplir este tiempo, pasan a centrifugación por 15 minutos a 3000 G, se separa y utiliza solo el plasma para poder medir mediante técnica de ELISA los niveles de INF-gamma que se liberaron durante este tiempo en los 3 tubos. El resultado de INF liberado se expresa en UI/ml. Para su interpretación debe ser positivo siempre el que contiene mitogeno, y se analizan tanto el tubo problema como el control nulo para su interpretación y se considera de la siguiente manera: (14)

- Positivo: Tubo problema con >0.35 UI/ml y más del 25% del valor nulo
- Negativo: Tubo problema con < 0.35 UI/ml
- Negativo: Tubo problema con >0.35 UI/ml pero menos del 25% del valor nulo

Indeterminado: Cualquier combinación que no cumpla los criterios anteriores (14)

Antecedentes

Desde el año 2001, y el lanzamiento de los IGRA se han realizado estudios comparativos de las 2 pruebas diagnósticas, con diversas finalidades, desde demostrar la utilidad de la nueva prueba, incluso algunos autores sugieren que los IGRA ofrecen ventajas sobre la prueba de tuberculina, pero al existir una infinidad de publicaciones sobre el rendimiento de los IGRAS en muy diversas situaciones epidemiológicas, no es fácil comparar los resultados obtenidos. (9)

En 2009 se publica en Pub Med un artículo de Pai M, et al. En el cual se compara la especificidad y sensibilidad de los diversos IGRA vs PPD, resultando que el estudio con mejor sensibilidad fue el T-SPOT TB 90% y especificidad 93%, el QuantiFERON TB-Gold resulto con una sensibilidad 78% y especificidad 99% en no vacunados con BCG y 96% en aquellos vacunados. El QuantiFERON TB Gold in tube con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 99% en no vacunados con BCG y 96% en aquellos vacunados. La prueba de tuberculina curso con una especificidad del 97% en pacientes no vacunados. Conclusión: Los estudios IGRA muestran mejor especificad y sensibilidad en pacientes vacunados con BCG. (17)

En concordancia con el artículo anterior, Trajman et al (2012). Publica una revisión de la evidencia en donde concluye que ambas pruebas son precisas para detectar tuberculosis latente. Reporta para la prueba de tuberculina una sensibilidad del 77% con una especificidad del 97%, para la prueba de QuantiFERON TB Gold una S del 78% y especificad del 98%, y para el TB-SPOT sensibilidad del 92% y especificidad del 93%. Dentro del análisis comenta que la principal ventaja de los IGRA se observa en la población vacunada con BCG, sin embargo aclara que todavía teníamos mucho que aprender acerca de los IGRA. (18)

En un meta análisis publicado en el 2007 por Menzies et, al. Realizado en población adulta (38 estudios que utilizaron los test IGRA para el diagnóstico de TB). Se evaluó la sensibilidad (en población con tuberculosis confirmada).Y para la especificidad (la población sana, sin contacto previo conocido o en población de muy baja incidencia de tuberculosis). Y reportan una sensibilidad de QFT Gold y QFT Gold in-Tube de 0,78 (IC95% 0,73 a 0,82) y 0,70 (IC95% 0,63 a 0,78) respectivamente (36 estudios, 2.095 participantes). La de TSPOT.TB fue de 0,90 (IC95% 0,86 a 0,93). La especificidad conjunta de los test QFT fue del 0,99 (IC95% 0,98 a 1.0) entre las personas no vacunadas con BCG y de 0,96 (IC95% 0,94 a 0,98) entre las vacunadas (para un total de 16 estudios y 1.624 participantes). Para la técnica de T-SPOT.TB la especificidad fue de 0,93 (IC95% 0,86 a 1.0) en población previamente vacunada. Sólo un estudio incluyó población no vacunada,

con una especificidad del 100%. La Prueba de tuberculina mostró una sensibilidad global en los estudios en que se comparó con los nuevos métodos diagnósticos de 0,77 (IC95% 0,71 a 0,82) en un total de 20 estudios y 1.193 participantes. La especificidad varió de forma muy notable en la población no vacunada 0,97 (IC95% 0,95 a 0,99) o vacunada 0,59 (IC95% 0,46 a 0,73). La revisión sistemática analizó población inmunodeprimida incluyendo a pacientes con VIH. Los resultados muestran que el rendimiento de los test IGRA es inferior en los pacientes con alteración de la inmunidad comparada con población sana, sin embargo es superior que la prueba de tuberculina para inmunocomprometidos. (14)

La mayoría de los estudios anteriores y en general analiza población adulta, para población pediátrica se encontró la siguiente evidencia:

Chiapini et al. En una publicación del 2012, realiza una revisión sistemática exclusiva en población pediátrica, acerca de los IGRA, buscando en diversas bases de datos estudios que reportaran la sensibilidad y especificidad de los IGRA en población menor de 18 años, encontrando 11 estudios que reportaban la sensibilidad de tuberculina, 10 de QuantiFERON TB Gold y 9 TB-SPOT. La especificidad fue encontrada en 9 estudios para Tuberculina y QuantiFERON TB-Gold, y 8 para TB-SPOT. La sensibilidad del QuantiFERON TB Gold fue de 79%, del TB-SPOT fue del 74% y de la tuberculina 82%. La especificidad para en QuantiFERON TB Gold fue de 95%, para el TB-SPOT del 96% y de la tuberculina del 83%. Concluyendo que los IGRA no son más sensibles que la prueba de tuberculina, pero si más específicos. (19)

En población mexicana también se ha estudiado la utilidad de los IGRA, en el 2015 Álvarez y cols, publican cual es la utilidad de los IGRA para la detección de Tuberculosis en la población pediátrica (160 pacientes), del estado de Sonora México, utilizando la prueba comercial de QuantiFERON TB Gold, hicieron 3 grupos de estudios, grupo 1 tuberculosis activa, grupo 2 tuberculosis latente y grupo 3 controles sanos, y refieren que la prueba en estudio tiene una sensibilidad de 76.9%

con una especificidad del 90-3% en el grupo 1. Para el grupo de TB latente refieren una Sensibilidad de 25% y una especificidad del 98.6%. Concluyendo que es un estudio de mayor utilidad para el diagnóstico de tuberculosis activa. (20)

Como se observa en párrafos anteriores existe una ola de controversias y comparaciones entre ambas pruebas diagnósticas (IGRA vs PPD), algunos autores se atreven a sugerir que existe evidencia suficiente para validar a los IGRA como la prueba diagnóstica “Gold estándar” para la tuberculosis latente, situación que hasta este momento no es internacionalmente aceptada. (15)

Las principales ventajas y desventajas de cada técnica, se hacen mención en la siguiente tabla. (15)

Tabla 3. Ventajas y desventajas de las pruebas de tuberculina y los IGRA

	PPD	IGRA
Ventajas	Bajo costo No requiere infraestructura especial para su realización	Rápido resultado
Desventajas	Requiere 2 visitas para dar resultado Requiere operador capacitado Falsos positivos: BCG, MNT	Costo mayor Requiere equipo especializado

Como podemos observar ninguna técnica ha demostrado ser superior a la otra, simplemente son estructuralmente diferentes, y para poder normar el uso de cada una de ellas, se han hecho esfuerzos multicentro y consenso de expertos para elaboración de guías del uso apropiado de ambas técnicas

Santin y cols, publican en el 2016, el consenso para el uso de IGRA en el diagnóstico de tuberculosis en escenarios específicos en el país de España. El consenso de expertos trató de responder cuando utilizar los IGRA como complemento para el diagnóstico de tuberculosis o incluso cuando sustituir la prueba de tuberculina por IGRA. La calidad de la evidencia se evaluó usando el sistema internacional GRADE. El grado de recomendación fue fuerte o débil. Los escenarios y resultados fueron los siguientes. (21)

Tabla 4. Resultados del consenso de Santin y cols. Uso de los IGRA en el diagnóstico de TB

Escenario	Fortaleza/Recomendación	Calidad de evidencia
IGRA en paciente en seguimiento de TB	Débil	Baja/Muy baja
IGRA en trabajadores del área de salud	Débil	Moderada
IGRA para el diagnóstico de TB activa en menores de 5 años	Débil	Muy baja
IGRA en rastreo de contactos en niños	Débil	Muy baja
IGRA en personas infectadas por el VIH	Débil	Baja/Muy baja
IGRA en pacientes con enfermedad inflamatoria crónica	Débil	Baja/Muy baja
IGRA en pacientes que requieren trasplante (sólido y de CHP)	Débil	Muy baja

IGRA para TB activa	Fuerte	Muy Baja
----------------------------	--------	----------

La mayoría de las recomendaciones son débiles y con bajo nivel de evidencia, por lo anterior los clínicos deben de reconocer que existen diferentes opciones para hacer el diagnóstico y que todas podrían ser apropiadas, la formulación de políticas es muy susceptible a debate y es muy diferente en varias regiones del mundo, por lo que se recomienda tener su propio criterio. (21)

Galindo y cols realizaron un estudio en el 2016 con el objetivo de determinar la concordancia entre la prueba cutánea de tuberculina y una prueba de liberación de interferón-gamma (QuantiFERON®) para el diagnóstico de tuberculosis latente en pacientes con cáncer. Con un total de 88 pacientes con diferentes tipos de tumores, se les realizó de manera simultánea ambas pruebas y reporta una prevalencia de tuberculosis latente del 26.14%. La concordancia entre las pruebas fue moderada ($\kappa = 0.47$, IC 95% 0.23-0.7). Observaron discordancia en 7 pacientes con prueba de tuberculina positiva y QuantiFERON negativo. Y 7 pacientes con prueba de tuberculina negativa y QuantiFERON positivo. Concluyendo que la concordancia fue moderada entre las pruebas para la detección de tuberculosis latente, por lo que sus resultados no son asimilables. Se deben realizar nuevos estudios que evalúen el desempeño de estas pruebas. (22)

Naranjo y cols, realizan una comparación entre ambas pruebas PPD vs IGRA en el diagnóstico de tuberculosis latente en contactos de TB, en población pediátrica y adulta. Se encontraron 373 contactos: Un total de 160 contactos (42,5%) fueron PPD+ (PPD >5 mm) 141 (37,5%) para PPD >10 mm y 95 (25,3%) para PPD >15 mm. Mediante QF se obtuvieron 94 positivos, 279 negativos y tres indeterminados. En conjunto hay buena concordancia para PPD>10 mm ($k = 0,53$; $p < 0,0001$), hubo pobre concordancia cuando el caso índice era no bacilífero para PPD >5mm ($k = 0,28$; $p < 0,001$) y en contactos de alto riesgo para PPD >15 mm ($k = 0,048$; $p = 0,36$). Se concluye que los IGRA constituyen una excelente herramienta en Salud Pública para el diagnóstico de la ITL, proporcionando un diagnóstico más específico,

reduciendo el número potencial de tratamientos y mejorando el aprovechamiento de recursos sanitarios. (23)

Planteamiento del Problema

La tuberculosis es un problema de salud pública a nivel mundial, la erradicación de esta enfermedad constituye uno de los objetivos principales de la OMS. Recientemente se le ha dado mucha importancia a detectar a aquellos pacientes que por el momento se encuentran asintomáticos (tuberculosis latente) pero que más adelante serán activos y constituyen un foco de transmisión silencioso. Es por esto que en años recientes se ha dado mucho énfasis cómo estrategia de erradicación para la tuberculosis la detección y tratamiento oportuno de la tuberculosis latente. Para hacer diagnóstico de tuberculosis latente contamos con la prueba estándar (prueba de tuberculina) que sabemos es el Gold estándar por su bajo costo y efectividad, sin embargo cuando tenemos pacientes con algún factor de inmunosupresión secundaria podemos solicitar una prueba de liberación de interferón gamma que nos ayuda al diagnóstico de una manera diferente a una reacción de hipersensibilidad retardada que en estos pacientes por la inmunosupresión se encuentra alterada la reacción a la tuberculina.

Pregunta de investigación

Es por eso que nos surgió la pregunta de investigación:

¿Cuál es la utilidad diagnóstica de la prueba de liberación de interferón gamma comparada con la prueba de tuberculina para el diagnóstico de tuberculosis latente en población pediátrica inmunocomprometida?

Justificación

Magnitud

Se estima que de mil a 2 mil millones de personas se encuentran infectadas con el bacilo de la tuberculosis y que se presentan alrededor de 8 a 12 millones de casos nuevos por año. La tuberculosis es la causa más importante de defunción por un sólo agente infeccioso. Se reportan de 3 a 5 millones de muertes anuales atribuidas

a dicha enfermedad. Es una enfermedad considerada desde el 2003 por la OMS como una emergencia global de salud.

Trascendencia

La OMS estima que una tercera parte de la población mundial tiene infección latente por M. tuberculosis, de estos se sabe que cada año el 5% puede volverse una persona con la infección activa y cada uno de ellos podrá infectar a una media de 10-15 personas al año. La tuberculosis latente es una enfermedad fácil de diagnosticar y tratar oportunamente con la finalidad de reducir la cadena de transmisión. La prueba de tuberculina es la técnica estandarizada para realizar el diagnóstico de la enfermedad latente, sin embargo es una reacción que depende de la respuesta inmunológica del paciente y en la población con algún factor de inmunosupresión se ve disminuida esta respuesta, y son pacientes de alto riesgo para padecer la enfermedad latente, por lo que consideramos importante

Vulnerabilidad

El presente estudio es un estudio retrospectivo, por lo que dependemos del adecuado llenado del expediente clínico, y registro de los pacientes que se valoran en la consulta externa y en el área de hospitalizados.

No contamos con estudio de QuantiFERON TB Gold dentro de las instalaciones de nuestro hospital, se debe hacer la solicitud de subrogado y que sea aprobado por el jefe de laboratorio y presupuesto hospitalario.

Factibilidad

Se volvió factible realizar este estudio, ya que se nos ha aprobó solicitar el estudio de liberación de interferón gamma cuando los pacientes cuenten con algún factor de inmunosupresión secundaria, y al tener ambos estudio se pudo hacer un estudio comparativo que demuestre la efectividad y quizás más adelante se pueda contar de manera rutinaria con este examen de diagnóstico de tuberculosis latente.

Objetivo general:

- Determinar la utilidad diagnóstica de la prueba de liberación de interferón gamma comparada con la prueba de tuberculina para el diagnóstico de tuberculosis latente en población pediátrica inmunocomprometida.

Objetivos específicos:

- Definir las características clínicas y socio demográficas de pacientes pediátricos inmunocomprometidos
- Calcular sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, razón de probabilidad positivo y negativo de la prueba de liberación de interferón gamma tomando como estándar de oro la prueba de tuberculina
- Determinar la concordancia a través del índice de kappa de la prueba de liberación de interferón gamma comparada con la prueba de tuberculina en pacientes inmunocomprometidos

Hipótesis: La prueba de liberación de interferón gamma es un 20% más específica que la prueba de tuberculina para el diagnóstico de tuberculosis latente en pacientes pediátricos inmunocomprometidos.

Material y Métodos

Diseño de estudio: Transversal comparativo tipo evaluación de prueba diagnóstica

Definición del universo: Pacientes pediátricos con algún factor de inmunodeficiencia secundaria (Según Chinen J, Shearer WT) en el cual se haya sospechado el diagnóstico de tuberculosis latente y se le solicitaran ambas pruebas (tuberculina y prueba de liberación de interferón gamma).

Tamaño de la muestra: No se calculó la muestra. Se tomaron todos los pacientes a los que se les solicitó ambas pruebas en el periodo de un año, siendo 35 pacientes.

Criterios de selección.

Criterios de inclusión:

- Pacientes en edad pediátrica de 0 a 16 años
- Que hayan sido atendidos en el servicio de Infectología durante el periodo de tiempo de marzo 2016 a marzo 2017,
- Que contarán con algún factor de inmunodeficiencia secundaria, y con diagnóstico de sospecha de tuberculosis latente,
- Que se les haya realizado las 2 pruebas. Tuberculina y liberación de interferón gamma.

Criterios de Exclusión:

- Paciente que no se haya completado alguna de las 2 pruebas diagnósticas.
- Diagnóstico previo de tuberculosis.
- Manifestaciones clínicas compatibles con tuberculosis.
- Radiografía con alteraciones compatibles con tuberculosis.

Lugar donde se llevara a cabo el proyecto:

Unidad Médica de alta Especialidad (UMAE) Hospital de Pediatría (HP) Servicio de Infectología Pediátrica

Temporalidad: Marzo 2016 a Marzo 2017

Desarrollo del estudio:

- A todos los pacientes pediátricos que contaran con alguna inmunodeficiencia secundaria y además se sospechara del diagnóstico de tuberculosis latente, se les practico las 2 pruebas diagnósticas, una se realiza en nuestra unidad (tuberculina) y la otra se realizó a través de un servicio subrogado a un laboratorio de exámenes clínicos.
- Las inmunodeficiencias secundarias que fueron consideradas para fines de este estudio, fue al menos una de las siguientes, de acuerdo a la clasificación de Chinen et al. (24)

Condición	Efecto en el sistema inmune
Periodo neonatal	Órganos linfoides inmaduros. No memoria inmunológica, niveles bajos de IgG maternos en prematuros, bajo almacenamiento de neutrófilos, función de neutrófilos disminuida, actividad disminuida de los NK
Edad avanzada	Disminución de la inmunidad células antígeno específico, oligoclonalidad de células T, repertorio de células B restringido
Malnutrición	Respuesta celular disminuida, debilidad de las barreras en las mucosas
Diabetes Mellitus	Fagocitosis defectuosa, quimiotaxis disminuida y respuesta linfoproliferativa alterada.
Uremia Crónica	Respuesta celular inmune disminuida, menor producción de anticuerpos de memoria y quimiotaxis disminuida
Síndrome genético: trisomía 21	Defecto de fagocitosis y quimiotaxis, defectos múltiples de respuesta inmunes antígeno específicas
Drogas inmunosupresoras	Disminución de respuesta celular y citoquinas proinflamatorias, linfopenia, reducción de fagocitosis y quimiotaxis, neutropenia, debilidad en barreras mucosas.
Trauma y cirugía	Alteración de la barrera de las mucosas y epitelio, activación inmune inespecífica.
Condiciones ambientales (luz UV, radiación, hipoxia, viaje al espacio)	Aumento de apoptosis de linfocitos, citopenias, disminución de la respuesta inmune celular, activación inmune inespecífica inducida por estrés.
VIH	Linfopenia de células T, disminución de inmunidad celular, defectos en respuesta de anticuerpos antígeno específicos.

A todos los pacientes que cumplieron con al menos una de las enfermedades antes citadas, se les indico acudir al laboratorio de nuestro hospital para la aplicación de la prueba de tuberculina que se realizó solo los martes y viernes de todas las semanas y se les dio lectura a las 72 horas (los lunes y viernes).

Prueba de Tuberculina.

En nuestro hospital se aplicó por el personal de laboratorio, el mismo operador que lo aplico le da lectura a las 72 horas. El día de la aplicación acudió el personal de 10 a 12 del día y al identificar al paciente se seleccionó el antebrazo izquierdo (de preferencia) en la cara interna, a 5 cm por debajo del pliegue del codo se marcó con un marcador indeleble el sitio de la aplicación con un circulo, se aseó el área con torunda y alcohol y se aplicó 0.1 ml de derivado proteico purificado de tuberculina (PPD) donde 5 UT equivalen a 0.1 ml (la marca es Aplisol). Se aplicó con jeringa biselada de insulina con aguja de 26-27 G, con el bisel hacia arriba y una angulación de la aguja y la piel de 10 grados (técnica intradérmica). Se observó que se formara un habón en el sitio de la aplicación y que no se saliera el contenido líquido al momento de su aplicación. Si el habón fue visible, se consideró que la aplicación fue correcta y se visitó al paciente a las 72 horas para darle lectura. La técnica para su lectura fue medir la induración que se hubiera generado, se toma la induración entre el dedo gordo y el índice del observador y se colocó una regla en el sentido horizontal para ver la medida en milímetros, finalmente se registró en libreta.

La prueba de tuberculina, es hasta el momento actual el Gold estándar para el diagnóstico de tuberculosis latente, y se interpretó de la siguiente manera:

Positiva: Induración mayor de 5 mm, ya que la población de estudio, todos cuentan con algún factor de inmunosupresión.

Negativa: Induración menor de 5 mm.

Prueba de liberación de interferón gamma.

Cuando en los pacientes se sospecha de inmunodeficiencia, sabemos de antemano que la prueba PPD puede ser falsamente negativa, ya que algunas de las

inmunodeficiencias comprometen el sistema inmunológico y puede ocasionar una disminución de su capacidad para reaccionar de sus linfocitos y ocasionar un falso negativo, por lo anterior en algunas ocasiones se solicita de manera subrogada la toma de un test de liberación de interferón gamma, el procedimiento es el siguiente.

Se realizó una solicitud de estudios subrogados (3 copias) con un resumen que expone el caso del paciente, estas 3 copias pasaron a vigencia y subdirección para ser autorizadas por parte de las autoridades de nuestro hospital y los pacientes que se encuentran de manera ambulatoria acudieron por sus medios a las instalaciones del laboratorio y en los casos en que los pacientes se encontraban hospitalizados, personal de laboratorio acudió a nuestras instalaciones para la toma de las muestras de sangre. En cualquiera de los casos se requirió de la misma cantidad de sangre y se procesaron las muestras de la misma manera.

Se tomaron 3 tubos de sangre, con 1 ml de sangre en cada uno, se agitaron levemente 10 veces para unificar la sangre con los componentes de cada tubo. Uno de ellos contiene mitogeno (control positivo), otro tubo contiene los antígenos de tuberculosis (tubo problema) y por último el tercer tubo es nulo y sirve como (control negativo). Los tres tubos se trasladaron al área de laboratorio en un recipiente hermético y oscuro, que mantiene la temperatura menor a 25 grados. Una vez que llegaron al laboratorio clínico, los tres tubos se introdujeron en una cámara especial que los mantiene a 37 grados de temperatura donde estuvieron en incubación por 16 y 24 horas. Después de cumplir este tiempo, pasaron a centrifugación por 15 minutos a 3000 G, se separó y utilizo solo el plasma para poder medir mediante técnica de ELISA los niveles de INF-gamma que se liberó durante este tiempo en los 3 tubos. El resultado de INF liberado se expresa en UI/ml. Para su interpretación debe ser positivo siempre el que contiene mitogeno, y se analizaron tanto el tubo problema como el control nulo para su interpretación y se consideró de la siguiente manera:

- Positivo: Tubo problema con >0.35 UI/ml y más del 25% del valor nulo
- Negativo: Tubo problema con < 0.35 UI/ml
- Negativo: Tubo problema con >0.35 UI/ml pero menos del 25% del valor nulo

- Indeterminado: Cualquier combinación que no cumpla los criterios anteriores.

Los resultados fueron reportados por el laboratorio clínico en un lapso de tiempo de 3-7 días. Fueron registrados en los expedientes clínicos de los pacientes.

El diagnóstico de tuberculosis latente se realizará al tener una prueba de tuberculina mayor de 5 mm, o una prueba de interferón gamma calificada como positiva, además de no contar con ningún síntoma de sospecha de infección activa por tuberculosis al momento del estudio.

Definición de Variables:

Dependiente: prueba de liberación de interferón gamma.

Independiente: Prueba de tuberculina, BCG, combe.

Variables concurrentes: Edad, género, vivienda

Operacionalización de las Variables

VARIABLE	NATURALEZA	ESCALA DE MEDICION	INDICADOR	DEFINICION
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años	Edad cumplida en años en el momento del estudio
Género	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino	Definido por características fenotípicas genitales externas
Vivienda	Cualitativa	Nominal	Rural Urbana	Urbana: Se cuenta en casa con los servicios básicos: luz, agua, drenaje, recolección de basura, etc.

				Rural: No cuenta con servicios básicos
Tipo de inmunodeficiencia secundaria	Cualitativa	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Periodo neonatal 2. Malnutrición 3. Diabetes mellitus 4. Uremia crónica 5. Síndromes genéticos: trisomía 21 6. Drogas inmunosupresoras 7. Trauma y cirugía 8. Ambientales: radiación, etc. 9. VIH 	El paciente presenta alguna de las anteriores al momento de solicitar ambos estudios.
Combe	Cualitativa	Nominal	Positivo Negativo	Combe positivo, se dice cuando una persona convive con una persona familiar o no que tiene antecedente de ser portador de tuberculosis activa
BCG	Cualitativa	Nominal	Positivo Negativo	BCG: Vacuna que se aplica al nacer y primer infancia con el Bacilo Calmet Guerin
Prueba de liberación de interferón gamma	Cualitativa	Nominal	Positivo Negativo Indeterminado	De acuerdo al valor de corte que se asigna, se cataloga negativa < 0.35 UI/ml y positivo cuando

				es >0.35 UI/ml. Indeterminado cuando el antígeno nulo y el resultado del paciente no coinciden
Prueba de tuberculina	Cualitativa	Nominal	<5 mm negativa >5 mm positiva	Se aplica 0.1 mg de tuberculina con técnica intradérmica (equivalente a 5 UT) en antebrazo izquierdo cara interna a 5 cm debajo del pliegue del codo, y se da lectura a las 72 hrs, donde se mide la induración. Esta se mide y reporte en mm.

Análisis Estadístico:

- El análisis descriptivo de variables cuantitativas se realizó con medias y desviación estándar en caso de curva de distribución simétrica. En las que no tuvieron distribución normal con medianas y rango.
- Para variables cualitativas los resultados se describieron con frecuencias y porcentajes.
- En el caso de variables categóricas la comparación inferencial se realizó a través de prueba de *chi* cuadrada o prueba exacta de Fisher.
- La comparación de variables cuantitativas se llevó a cabo con la prueba de t de Student o U de Mann Whitney dependiendo de la curva de distribución de los datos.
- El resultado de la prueba de tuberculina fue considerado el estándar de oro para calcular sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y

negativos, razones de probabilidad positiva y negativa, exactitud de la prueba.

- Para variables cuantitativas se determinaron los intervalos de confianza al 95%.
- Se utilizó el paquete de Office 2013 para Excel, Word y Power Point.
- Se utilizó el paquete estadístico SPSS para Windows versión 23.0
- Se consideró diferencia estadística un valor de $p < 0.05$

PRUEBA DIAGNÓSTICA

Es cualquier método clínico o paraclínico utilizado para establecer un diagnóstico.

- **Sensibilidad** se definió como la probabilidad de tener tuberculosis latente cuando la prueba de tuberculina fue mayor de 5 mm y la prueba de liberación de interferón gamma fue positiva
Evaluó la validez de la prueba en enfermos.
La fórmula para determinar sensibilidad es: $a/a + c$

Estándar de oro

	ENFERMO	NO ENFERMO
Prueba +	Verdadero positivo a	Falso positivo b
Prueba -	Falso negativo c	Verdadero negativo d

- **Especificidad** se definió como la probabilidad de no tener tuberculosis latente cuando la prueba de tuberculina y la prueba de liberación de interferón gamma estuviesen negativas.
Evaluó la validez de la prueba entre los no enfermos.
La fórmula para determinar especificidad es: $d/b + d$

- **Valor Predictivo Positivo** se definió como la probabilidad de que un paciente pediátrico tuviera tuberculosis latente cuando la prueba de tuberculina y la de liberación de interferón gamma fueran positivas.

Evaluó la seguridad de la prueba para determinar que existe tuberculosis latente si el resultado fue positivo.

La fórmula para determinar valor predictivo positivo es: $a/a + b$

- **Valor Predictivo Negativo** se definió como la probabilidad de que un paciente pediátrico no tuviera tuberculosis latente cuando la prueba de tuberculina y la de liberación de interferón gamma fueran negativas. Evaluó la seguridad de la prueba para determinar que no existió tuberculosis latente si el resultado fue negativo.

La fórmula para determinar valor predictivo negativo es: $d/c + d$

- **Precisión de la prueba (exactitud)** se definió como la probabilidad de que la prueba de liberación de interferón gamma fuera certera cuando se comparó con la prueba de tuberculina.

La fórmula para determinar la precisión es: $a + d/ a + b + c + d$

- **Razón de probabilidad (verosimilitud) Likelihood ratio positiva (LR +) y ratio negativa (LR -)** se definió la prueba de liberación de interferón gamma como adecuada precisión cuando fue sugestiva y logró identificar la tuberculosis latente comparada con el resultado de la prueba de tuberculina

- **LR +:** se definió como la mayor probabilidad de que la prueba de liberación de interferón gamma positiva provenga de un paciente pediátrico con tuberculosis latente.

- La fórmula para determinar LR +: $\text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad}$

- **LR -:** se definió como la prueba de liberación de interferón gamma negativa provenga de un paciente pediátrico sin tuberculosis latente.

- La fórmula para determinar LR -: $1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad}$

LR >10	Incrementos amplios
LR 5-10	Incrementos moderados
LR 2-5	Incrementos pequeños
LR 1-2	Incrementos insignificantes
LR 1	No generan cambios
LR 0.5-1	Descensos insignificantes
LR 0.2-0.5	Descensos pequeños
LR 0.1-0.1	Descensos moderados
LR < 0.1	Descensos amplios

Consideraciones Éticas:

- De acuerdo a la Ley General de Salud (1997) título segundo, capítulo I y artículo 17, se consideró como un estudio categoría I de riesgo “sin riesgo” porque fue un estudio retrospectivo, no se realizó ninguna intervención en el paciente y por lo tanto no requirió hoja de consentimiento informado.
- Este estudio consideró lo establecido en la normativa internacional para investigación en seres humanos basado en la Declaración de Helsinki de 1989, así como también se respetaron los principios contenidos en el Código de Núremberg, la enmienda de Tokio, el Informe Belmont y el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos.
- Este estudio se sometió al Comité Local de Investigación Científica 1302 de nuestra institución. Número de registro R-2017-1302-149

Recursos Humanos, Físicos, Financieros:

RECURSOS HUMANOS:

- 2 Asesores metodológicos
- 2 Asesores clínicos
- 1 Investigador

- 1 Quimicofarmacobiologo

RECURSOS MATERIALES:

- Expedientes clínicos
- Hoja de recolección de datos
- Reactivo de tuberculina
- Prueba de liberación de interferón gamma

FINANCIAMIENTO

- Los recursos destinados a la atención de los pacientes fueron cubiertos por el Instituto Mexicano del Seguro Social de forma ordinaria y subrogada por lo que no se requirió de otro apoyo económico extra.
- El hospital conto con los pacientes, expedientes, exámenes de laboratorio y en los casos que así se determinó necesario se subrogo el estudio de liberación de interferón gamma, por lo que el instituto previó lo necesario para este estudio
- Los gastos generados para el material de apoyo fueron cubiertos por el investigador principal que es un médico pediatra en formación en Infectología

Resultados

En el periodo de estudio de Marzo 2016 a Marzo 2017, se buscaron a todos los pacientes pediátricos con sospecha de tuberculosis latente más algún factor de inmunodeficiencia adquirida, a los cuales se les hubiera solicitado las 2 pruebas diagnósticas (prueba de tuberculina y prueba de liberación de interferón gamma). En total se recabaron 35 pacientes, en la tabla 1 se muestran las características demográficas generales de los pacientes de este estudio.

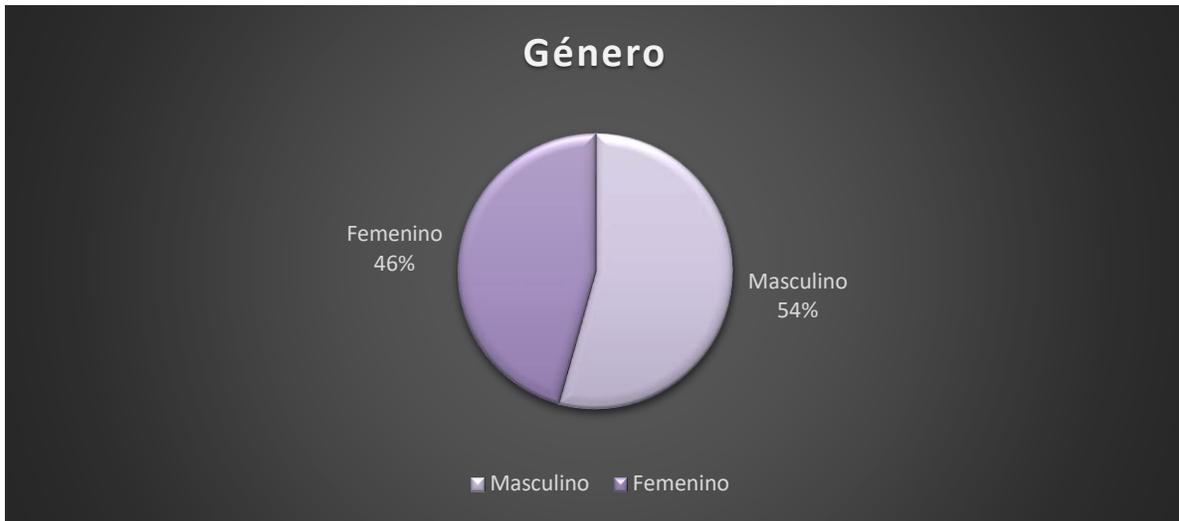
Tabla 1. Características demográficas generales de la población pediátrica con sospecha de tuberculosis latente más inmunodeficiencia adquirida.

Variable	Resultado
Género	
Masculino, n (%)	19 (54.3)
Femenino, n (%)	16 (45.7)
Edad (años)	
Media	10.49
Mediana	13
Desviación Estándar (DE)	4-6.5
Rango	1-15
Vivienda	
Rural, n (%)	7(20)
Urbana, n (%)	28(80)

DE Desviación estándar.

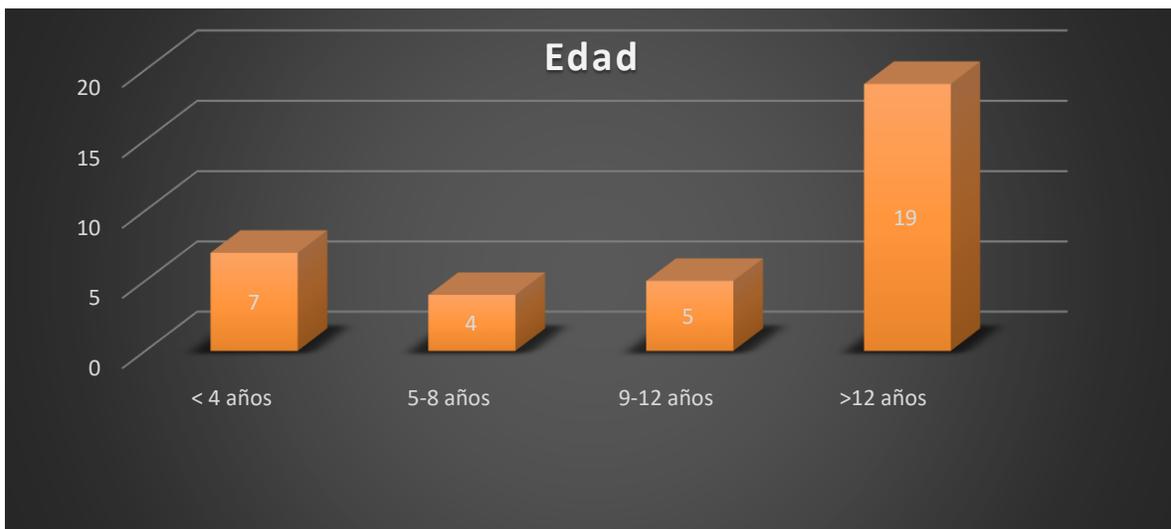
En el grafico 1 podemos observar la distribución de género, en el cual del 100% de la muestra el 54.3% (19 pacientes) pertenecían al género masculino, y el restante 45.7% (16 pacientes) al género femenino.

Grafico 1. Distribución de género en el grupo de pacientes pediátricos con sospecha de tuberculosis latente.



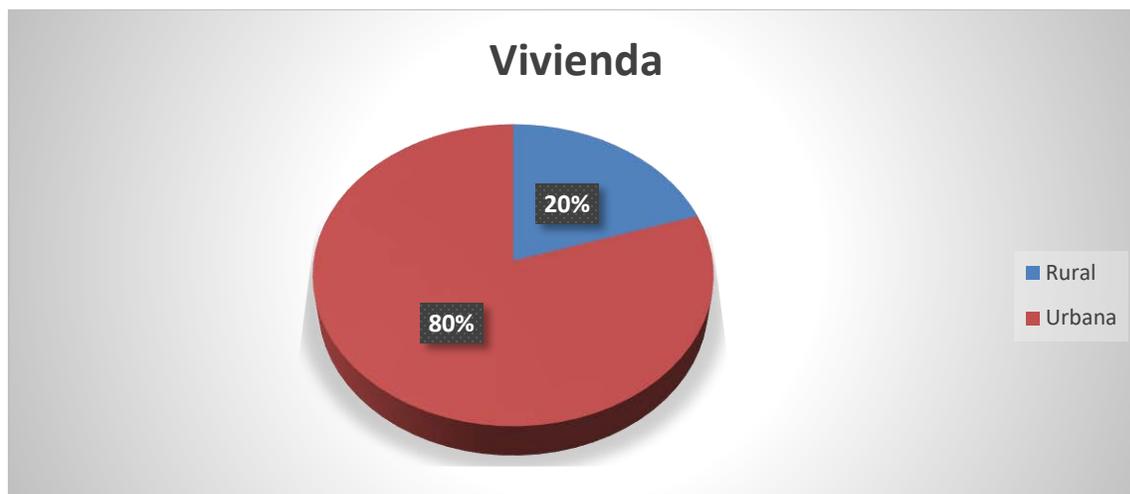
En el grafico 2 podemos observar la distribución de pacientes por grupos de edad, donde vemos que los menores de 4 años (7 pacientes) fueron el 20% de nuestra población de estudio, de 5-8 años con 4 pacientes son el 11.4%, de 9-12 años se encontraron 5 pacientes que equivalen al 14.2% y mayores de 12 años se concentra la mayoría con 19 pacientes que equivalen al 54.2% de la población de estudio.

Grafico 2: Distribución de pacientes por grupo de edad, con sospecha de tuberculosis latente más inmunodeficiencia.



En el grafico 3 se muestran las características de la vivienda de nuestra población de estudio, siendo el 80% urbana y solo el 20% rural.

Grafico 3: Tipo de vivienda de la población pediátrica con sospecha de tuberculosis latente



En la tabla 2 se ejemplifica el tipo de inmunodeficiencia adquirida que portaban nuestros pacientes, uno de los requisitos indispensables para integrarse a nuestro grupo de estudio.

Tabla 2. Tipos de inmunodeficiencia adquirida en la población pediátrica en estudio de tuberculosis latente.

Inmunodeficiencia	No de pacientes	Porcentaje (%)
Desnutrición	7	20
Uremia	2	5.7
Drogas inmunosupresoras	22	62.9
Trauma y cirugía	2	5.7
VIH	2	5.7
Total	35	100%

En la gráfica 4, se muestran los tipos de inmunodeficiencia en nuestra población pediátrica de estudio, con su porcentaje correspondiente. En nuestra muestra predominó el grupo de aquellos pacientes que estaban recibiendo alguna droga inmunosupresora, con 22 pacientes que corresponden al 62.9%, seguido en

frecuencia por la desnutrición que se observó como factor de inmunosupresión en 7 pacientes que representan el 20% de nuestra población y en tercer lugar se encuentran con 2 pacientes en cada grupo correspondiente a uremia, trauma y/o cirugía y VIH, 2 pacientes en cada grupo respectivamente y porcentualmente equivalen al 5.7% para cada categoría.

Grafico 4. Tipos de inmunodeficiencia, y su porcentaje en la población pediátrica en estudio con sospecha de tuberculosis latente.



En la tabla 3 se muestra los antecedentes de exposición, primero a la vacuna BCG y el antecedente de contacto positivo con alguna persona conocida con diagnóstico de tuberculosis (Combe).

Tabla 3. Antecedente de vacunación con BCG y antecedente de exposición (Combe) en la población pediátrica con sospecha de tuberculosis latente.

Variable	Número de pacientes	Porcentaje (%)
Combe		
Positivo	4	11.4
Negativo	31	88.6
BCG		
Positiva	33	94.3
Negativa	2	5.7

En la gráfica 5 ejemplificamos la exposición a pacientes con tuberculosis (Combe), en la población pediátrica estudiada, el 89% que corresponde a 31 pacientes, nunca se ha demostrado la exposición a alguna persona con diagnóstico de tuberculosis, a esto se les refiere en la literatura como “combe negativo”. Solo el 11 % (4 pacientes) tenían identificado un contacto positivo, es decir Combe positivo.

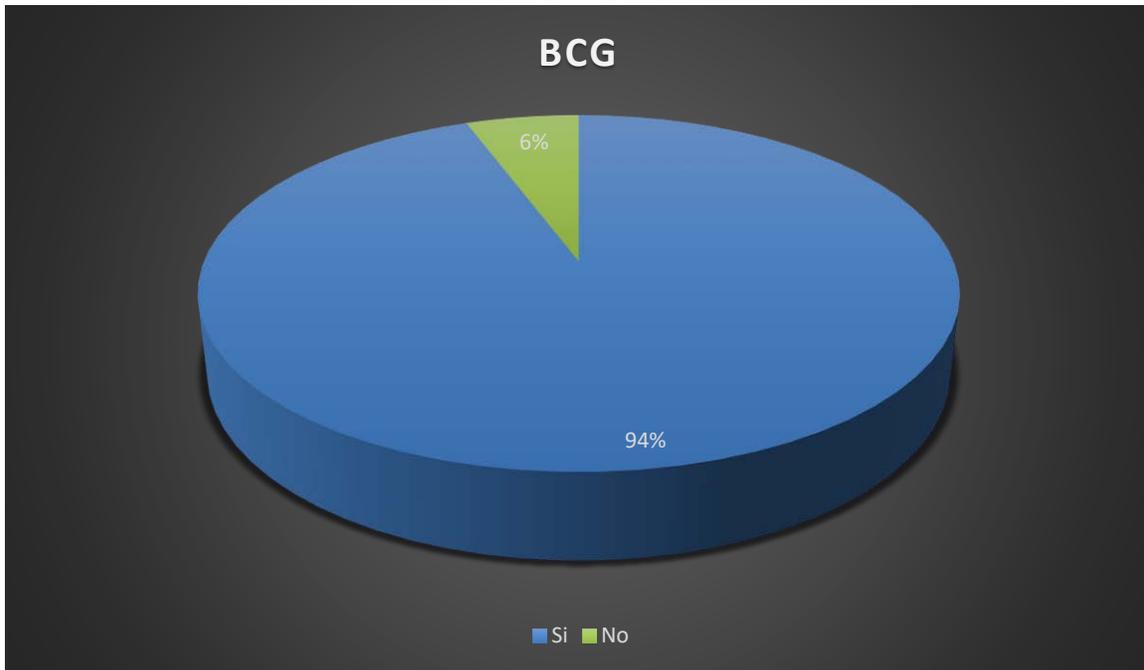
Gráfica 5. Exposición previa a un contacto con tuberculosis conocida, Combe.



En la gráfica 6. Podemos observar el antecedente de la aplicación de la vacuna BCG, vacuna que está contemplada en nuestro esquema nacional de vacunación al nacer. En nuestra población de estudio se observó que el 94% de los pacientes

(33 pacientes) presentaron la vacuna, solo en 2 pacientes que corresponde al 5.7% no se aplicó la BCG y esto fue relacionado a nacer fuera del territorio mexicano en ambos casos.

Grafica 6. Antecedente de exposición a vacuna BCG en la población de estudio por sospecha de tuberculosis latente.



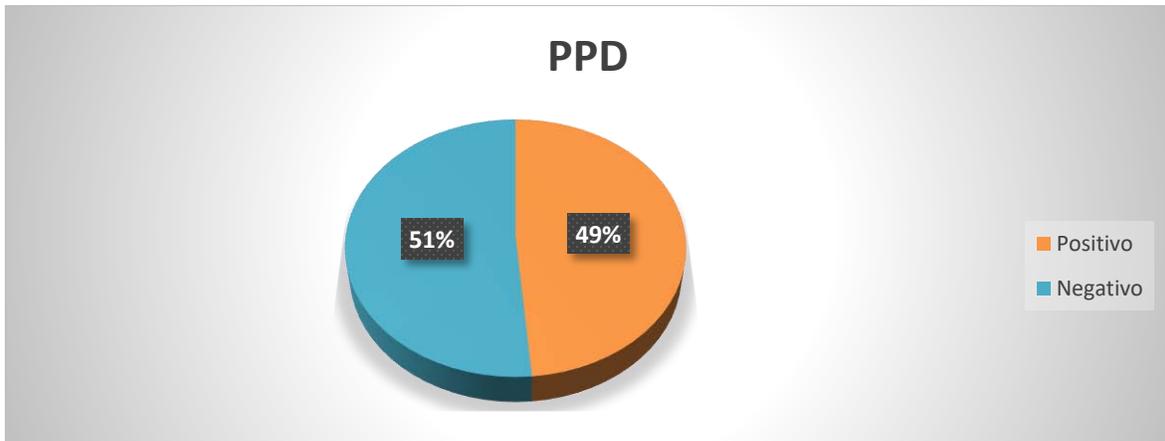
En la tabla 4 se muestra los resultados de la prueba de tuberculina en la población pediátrica en estudio.

PPD cualitativa	
Positiva, n (%)	17 (48.6)
Negativa, n (%)	18 (51.4)
Media (mm)	7.03
Mediana (mm)	3.00
DE (mm)	7.85
Rango (mm)	0-25
PPD cuantitativa	
< 5 mm, n (%)	18 (51.4)
6-10 mm, n (%)	4 (11.4)
11-15 mm, n (%)	8 (22.8)
16-20 mm, n (%)	3 (8.5)
>21 mm, n (%)	2 (5.7)

DE Desviación estándar.

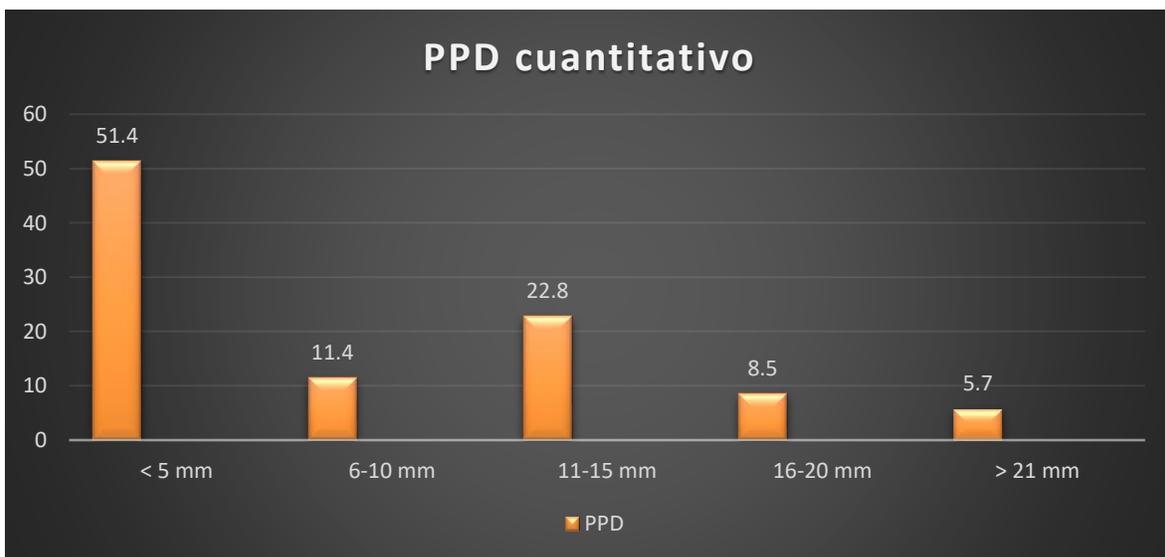
En la gráfica 7 se muestra los resultados cualitativos de la prueba de tuberculina. En la cual podemos observar que de manera cualitativa fue considerada positiva en el 48.6% de la población lo que equivale a 17 pacientes, para fines de este estudio se consideró positiva cuando fuese mayor de 5 mm. El restante 51.4% se consideró negativa con 18 pacientes.

Grafica 7. Prueba de tuberculina cualitativa en población pediátrica con sospecha de tuberculosis latente.



En la Grafica 8, podemos ver los resultados cuantitativos de la prueba de tuberculina, con porcentajes. Observando que más de la mitad de la muestra (51.4%) que corresponden a 18 pacientes fueron negativos es decir menor de 5 mm, 4 pacientes positivos con rango de 6-10 mm (11.4%), 8 pacientes positivos con un valor de PPD de 11-15 mm (22.8%), 3 pacientes positivos de 16-20 mm (8.5%) y 2 pacientes positivos con más de 21 mm (5.7%)

Grafica 8. Prueba de tuberculina (PPD) cuantitativa, en pacientes pediátricos con sospecha de tuberculosis latente más inmunosupresión.

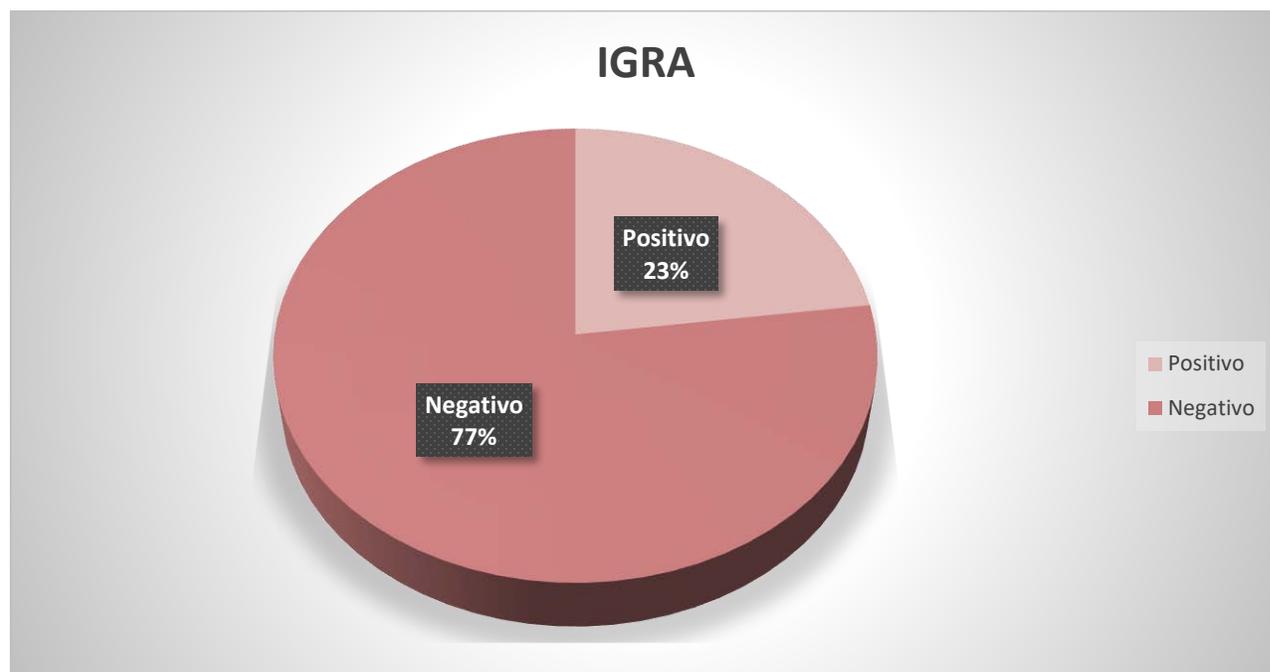


En la tabla 5 se muestran los resultados de la prueba de liberación de interferón gamma (IGRA)

IGRA	
Positivo, n (%)	8 (22.9)
Negativo, n (%)	27 (77.1)

En el gráfico 9, se muestra que del total de 35 pacientes del estudio solo el 22.9% que corresponde a 8 pacientes resultaron con una prueba positiva de liberación de interferón gamma. El restante 77.1%, con 27 pacientes fue negativo. En nuestra muestra ningún resultado fue reportado como indeterminado.

Gráfica 9. Resultado de la prueba de liberación de interferón gamma (IGRA)



En la tabla 6 se muestra los valores de la asociación de variables de la prueba PPD positivo y algunas de las variables demográficas y de exposición. Se considera estadísticamente significativo un valor de p menor de 0.05 y sólo el tener un estudio de IGRA resulta ser un factor de riesgo para tener PPD positivo con un valor de $p=0.012$

Tabla 6. Asociación de variables con PPD positivo y negativo.

Variable	PPD negativo (18 =100%)	PPD positivo (17=100%)	Valor de p
Género:	9 (50%)	10 (59%)	0.600
Masculino			
Género:	9 (50%)	7 (41%)	
Femenino			
Vivienda: Urbana	16 (89%)	12 (70.5%)	0.176
Vivienda: Rural	2 (11%)	5 (29.5%)	
Combe positivo	2 (11%)	2 (11.8%)	0.952
Combe negativo	16 (89%)	15 (88.2%)	
BCG positivo	17 (94.4%)	16 (94.1%)	0.967
BCG negativo	1 (5.6%)	1 (5.9%)	
IGRA positivo	1 (5.6%)	7 (41%)	0.012
IGRA negativo	17 (94.4%)	10 (59%)	

Comparación de proporciones con Chi cuadrada

En la tabla 7 se muestran la razón de oportunidad (OR) calculados con las variables antes mencionadas. Encontrándose de manera muy similar que sólo el tener una prueba de liberación de interferón gamma positiva se acompaña de un OR 0.84 con un IC de 95% y un rango (0.009-0.786).

Tabla 7. Razón de oportunidades de las diferentes variables

Variable	OR	IC 95%
Género masculino	0.7	0.18-2.66
Vivienda Rural	0.3	0.49-1.82
Combe positivo	0.9	0.11-7.52
BCG positiva	1.06	0.61-18.4
IGRA positivo	0.84	0.009-0.786

OR: Odds Ratio (Razón de Oportunidades). IC Intervalo de confianza

En la tabla 8 se muestran los valores de la prueba diagnóstica, encontrándose que la prueba de Quantiferon TB Gold tiene una sensibilidad de 41.1% especificidad de 94.4% con un VPP de 87.5% y un VPN de 62.9% con un cociente de probabilidad positiva (RPP) de 7.41 y un cociente de probabilidad negativa (RPN) de 0.62.

Tabla 8. Valores de la prueba diagnóstica Quantiferon TB Gold.

	Valor (%)	IC 95%
Prevalencia	48.5	31.7-65.7
Exactitud	68.5	50.5-82.5
Sensibilidad	41.1	19.4-66.5
Especificidad	94.4	70.6-99.7
VPP	87.5	46.6-99.3
VPN	62.9	42.7-79.9
RPP	7.41	1.0-54.1
RPN	0.62	0.41-0.94

VPP= Valor Predictivo Positivo, VPN=Valor Predictivo Negativo, RPP=Cociente de probabilidad positivo, RPN= Cociente de probabilidad negativo. IC=Intervalo de confianza.

En la tabla 9 se muestra el nivel de concordancia, a través del índice de kappa (k) con un resultado de 0.350 el cual le confiere una fuerza de concordancia débil.

Tabla 9. Nivel de concordancia (Índice de kappa) entre la prueba de tuberculina como Gold estándar y el test de liberación de interferón gamma en población pediátrica inmunosuprimida.

	IGRA positivo	IGRA negativo	Total
PPD positivo	7	10	17
PPD negativo	1	17	18
Total	8	27	35

Índice de kappa de 0.350

Discusión

Se incluyeron un total de 35 pacientes que completaron los criterios de inclusión en el periodo de tiempo establecido. Se registraron las características demográficas, clínicas, antecedentes de exposición y resultados de ambas pruebas diagnósticas. Se consideró como Gold estándar el resultado de la prueba de tuberculina y se comparó con el resultado de la prueba diagnóstica el test de liberación de interferón gamma, IGRA por sus siglas en inglés.

Empezando por las variables demográficas, en nuestro estudio la distribución de género se inclinó hacia un predominio para el género masculino con el 54.2% (19 pacientes) lo cual coincide con la literatura nacional e internacional por ejemplo en el estudio de Álvarez y cols, reporta un predominio del género masculino en el 61.1% y Garazzino et al, reporta un predominio masculino del 54.6% en población pediátrica italiana (20, 25). No se encontró significancia estadística el pertenecer al género masculino ($p=0.600$). El género masculino confiere un OR de 0.7 (IC 95% 0.18-2.66)

La distribución de edad refleja la etapa de la vida en la que es más frecuente sospechar la tuberculosis latente, en nuestro estudio la media de edad fue de 10.5 años y la mediana de 13 años. Encontrando que más del 50% de nuestra población (54.2%) pertenecen a edad mayor de 12 años, esto definitivamente no coincide con lo publicado en la literatura nacional ya que en la muestra de Álvarez y cols la población más numerosa en su estudio fue la de 0-4 años (47.2%) y en segundo lugar de 5-9 años (38.9%) y mayores de 10 años fue sólo el 13.9% (20). En la población Italiana (Garazzino et al) la edad de más sospecha de tuberculosis latente es en menores de 5 años y particularmente aquellos menores de 24 meses (25). En nuestra población, esta situación puede verse influida por 2 cosas, los pacientes menores de 5 años en protocolo de inmunodeficiencias son escasos y la mayoría de pacientes cursaban con patologías autoinmunes y se encontraban cercanos a la adolescencia.

En referencia al tipo de vivienda, se consideraron 2 categorías: urbana si contaban con todos los servicios básicos: luz, agua, drenaje, recolección de basura y rural en

caso contrario. En nuestro estudio se encontró que el 80% (28 pacientes) la vivienda es urbana y sólo el 20% fue rural, siendo muy similar a lo reportado por Álvarez y cols que reporta que el 90% de su población con sospecha de TBL vive en condiciones urbanas y solo el 10% viven en condiciones de pobreza (20). En la literatura internacional no consideran variables de vivienda rural posiblemente por la distribución más uniforme de servicios básicos de urbanización en toda la población (25). No encontramos significancia estadística con esta variable, con un valor de $p=0.176$. Vivir en una vivienda rural confiere un OR de 0.3 (IC 95% 0.49-1.82)

En cuanto al tipo de inmunodeficiencia adquirida que portaba nuestros pacientes el predominio (62.9%) fue para aquellos pacientes con patología autoinmune (los cuales se valoran riesgos de infección por tuberculosis, ya que van a recibir drogas inmunosupresoras), en segundo lugar (20%) desnutrición, y en tercer lugar con el mismo porcentajes se encontraron 3 grupos (Uremia, VIH y trauma/cirugía).

En cuanto a los antecedentes de exposición, la primera interrogante que se hizo fue si nuestra población había recibido la vacuna BCG, y esta fue positiva en el 94.3% de los pacientes (33 pacientes). Esto coincide con lo reportado en la literatura nacional por Álvarez y cols, que reporta que el 97.2% de su población contaba con la cicatriz de aplicación de la BCG (20). Sin embargo esto difiere sustancialmente con lo reportado en la literatura internacional ya que Garazzino et al, reporta que solo el 64.7% de su población contaba con BCG (25). Recordemos que no en todos los países se encuentra incluida la vacuna BCG en los esquemas de vacunación, incluso en algunos países está contraindicada. En nuestro estudio no encontramos significancia estadística el contar con la vacuna de BGC con un valor de $p=0.967$. Tener el antecedente de aplicación de la vacuna BCG confiere un OR de 1.06 (IC 95% 0.61-18.4).

La segunda pregunta de exposición por contestar, es considerar en todo paciente que se encuentre en protocolo de estudio para tuberculosis latente, si existe el antecedente de exposición a una persona con tuberculosis conocida, para esta variables nosotros obtuvimos que sólo el 11.4% (4 pacientes) tenían antecedente

de exposición (combe positivo) y el resto no conocía a ningún familiar o conocido con tuberculosis. En comparación con lo reportado en la literatura nacional e internacional este porcentaje es mucho menor, por ejemplo en el estudio de Álvarez y cols el 61.11% contaba con un contacto con tuberculosis y para Garazzino et al, el 44.1% tenían un familiar/contacto positivo (20, 25). Esta situación podría explicarse por el tipo de población estudiada en nuestro estudio, que se buscaba descartar la posibilidad de tuberculosis latente en personal de muy alto riesgo de desarrollarla al someterse a un tratamiento inmunosupresor (sin tener un contacto de TB conocido). No encontramos significancia estadística en esta variable con un valor de $p=0.952$. Tener un familiar/conocido con diagnóstico de tuberculosis conocida confiere un OR de 0.9 (IC 0.11-7.52)

En nuestra población se encontró que el 48.6% de pacientes tiene un valor de PPD mayor de 5 mm (PPD positiva) y el 51.4% fueron menor de 5 mm (PPD negativa). Cuantificando el valor en mm de su prueba de PPD la media fue de 7.03 mm, una mediana de 3 mm. Esto difiere de lo reportado en la literatura nacional e internacional. Por ejemplo para Álvarez y cols su porcentaje de PPD positivo (>5 mm) fue del 86.11% y en la población de estudio de Garazzino reportan el 100% de su población con valores mayores de 15 mm (20,25). Las diferencias sustanciales podrían corresponder de igual manera a que la mayoría de estos pacientes habían estado expuestos a una persona con tuberculosis, y que es una técnica operador dependiente, entre otras.

A todos los pacientes independientemente de su resultado de tuberculina se les realizó la prueba de liberación de interferón gamma (IGRA) encontrándose positivo en el 22.9% (8 pacientes) y negativo en el 77.1% (27 pacientes). Esto se asemeja mucho a lo reportado por Álvarez y cols que en su serie encuentra que el 25% fueron IGRA positivo y 75% IGRA negativo, y es muy inferior a lo reportado por Garazzino et al, que en su estudio muestra un 58% de su población con IGRA positivo y 42 % IGRA negativo (20, 25). En nuestro estudio tener un IGRA positivo mostro significancia estadística con un valor de $p= 0.012$ y un OR de 0.84 (IC 95% 0.009-0.786)

Para los resultados de la prueba diagnóstica, en nuestro estudio obtuvimos los siguientes valores para la prueba de Quantiferon TB-Gold, con una exactitud del 68.5%, estos valores comparados con los reportados por Álvarez y cols, con una exactitud del 74.1% son similares. En cuanto a la sensibilidad en nuestro estudio resultó del 41.1%, este valor si difiere con lo reportado por Álvarez y cols que refieren una sensibilidad del 25% y difiere también con lo reportado por Garazzino et al, que para la población vacunada (BCG+) es del 100% y para los no vacunados es del 90%. La especificidad en nuestro estudio fue del 94.4%, resultado similar al reportado por Álvarez y cols, que registra una especificad de 98.6% y por Garazzino et al, de 97.9% para población BCG+ y 98.6% para los BCG-. En nuestro estudio el VPP resultante fue de 87.5% resultado similar al reportado por Garazzino et al que registra un VPP 91.5% y por Álvarez y cols de 90%. En nuestro estudio el VPN fue de 62.9%, resultado que dista por mucho del reportado por Garazzino et al que es del 98.8% y por Álvarez y cols con un VPN de 98.6%. En ninguno de las publicaciones revisadas se reportan los cocientes de probabilidad positivo (7.41%) y cociente de probabilidad negativo (0.62%). Sin datos en estudios similares para poder hacer una comparación. Sin embargo a manera de análisis el cociente de probabilidad positiva de 7.41 nos refleja que la utilidad de esta prueba es buena, sin embargo el cociente de probabilidad negativo de 0.62 nos refleja una escasa utilidad (20, 25)

A manera de comparación se refiere los resultados para la prueba de tuberculina, Por Álvarez y cols se registra una sensibilidad de 86.1%, especificidad del 93.3% un VPP 88.6% y un VPN 91.8% Precisión de 90.6%. (20)

Por la literatura internacional Garazzino et al, reporta para la prueba de tuberculina una sensibilidad global de 85.1% para la población BCG + de 66.7% y para la población BCG – del 85.7%. Una especificidad global de 97.9% y para la población BCG + de 94.5% y para la población BCG – de 99.3%. (25)

El índice de kappa es una medida para comparar la concordancia entre 2 pruebas diagnósticas, su valor ideal es lo más cercano a 1. En nuestro estudio obtuvimos un índice de kappa de 0.350 el cual nos brinda una fuerza de concordancia débil,

comparado con la literatura internacional en el estudio de Shu et al, se reporta un índice de kappa de 0.276 aumentando a 0.616 en pacientes no vacunados con BCG (27). Para Gijon y cols, comparando estas mismas 2 pruebas reporta una concordancia de 0.460 y para el autor italiano Garazzino et al, la concordancia fue de 0.730 (25, 26). Estas variaciones se ven influenciadas por el porcentaje de población vacunada con BCG en las diferentes muestras reportadas, en todos los estudios se reconoce que el principal factor de discrepancia entre ambas pruebas es el antecedente de la vacuna de BCG.

Conclusiones:

- En nuestra población de estudio por pesquisa de sospecha de TBL, existe un predominio en el género masculino
- La edad a la que se inició la pesquisa por sospecha de TBL se concentra cercana a la adolescencia, en mayores de 12 años.
- La vivienda más frecuente en nuestra población fue la urbana, no siendo un FR para sospecha de TBL
- Los tipos de inmunodeficiencia más frecuentes en nuestra población fueron aquellos que iniciarían tratamiento con algún fármaco inmunosupresor seguidos de la desnutrición.
- Sólo el 11.4% de nuestra población tenía el antecedente de estar expuesto a una persona con diagnóstico de tuberculosis (combe positivo)
- El 94.3% de la población de estudio contaba entre su cartilla de vacunación el antecedente de vacuna con BCG al nacimiento.
- El 48.6% de nuestra población de estudio fue considerada con una prueba de tuberculina positiva (PPD mayor de 5 mm)
- El 22.9% de los pacientes resultó con una prueba IGRA positiva. El tener una prueba IGRA positiva resultó estadísticamente significativo con un valor de p 0.012 y un OR de 0.84 (IC 95% 0.009-0.786)
- La prueba IGRA en nuestro estudio resultó con una sensibilidad del 41.1%, especificidad del 94.4%, VPP 87.5% VPN del 62.9% RPP de 7.41% y un RPN de 0.62%.
- El índice de kappa de 0.350 nos da una fuerza de concordancia débil.
- La prueba de liberación de interferón gamma es una prueba más específica pero menos sensible en la detección de tuberculosis latente en pacientes pediátricos inmunosuprimidos

Recomendaciones

- Ninguna de las 2 pruebas tiene la capacidad de distinguir entre infección aguda o crónica
- El uso combinada de ambas pruebas aumenta la sensibilidad del diagnóstico de TBL hasta en el 91% (Rodríguez y cols). Por lo anterior se recomienda si se realizó uno de los 2 test y existe alta sospecha de TBL realizar el segundo para aumentar la sensibilidad.
- Las limitaciones de nuestro estudio es que en nuestra unidad la prueba de tuberculina se aplica por varias personas, la lectura también la efectúan varios QFB, no se registra en ninguna parte del expediente quien la aplica y quien da lectura y esto disminuye la sensibilidad de la prueba.
- Es necesario contar con personal capacitado para aplicación y lectura en nuestra unidad, que este personal no sea móvil y que exista evidencia de aplicación y lectura.
- Es necesario la realización de un estudio prospectivo en el que la misma persona tome todas las pruebas de tuberculina y se envíen al mismo laboratorio la prueba de IGRA para disminuir los sesgos de medición
- En los pacientes con antecedente de vacunación con BCG se deberá preferir el uso de IGRA. La razón es que al estar formada de extracto de *M. bovis* puede despertar respuesta positiva y es una de las principales causas de falsos positivo.
- En los pacientes con alta sospecha de infecciones por micobacterias ambientales se deberá preferir el uso de IGRA. La prueba de tuberculina también reacciona positiva ante ciertas proteínas que comparten en su estructura las micobacterias ambientales y los IGRA están diseñados para detectar antígenos específicos de *M. tuberculosis* (ESAT 6, CFP-10, TB7.7) lo cual disminuye los falsos positivos.
- La OMS se inclina a recomendar la PPD en países de alta prevalencia por los costos elevados y la accesibilidad de las pruebas.

Bibliografía:

1. Orozco I, Nesbitt C, González S. Tuberculosis en pediatría: epidemiología. Rev Enferm Infecc en Ped. 2009; 87(2) 83-90
2. Méndez A, Mellado MJ, Baquero F, García MJ. Tuberculosis. Asoc Esp Ped Infecc. 2005;14(1)103-113
3. Fortino S, Miranda MG, Muñoz O, Santos JI. Capítulo 14 Tuberculosis e infecciones por micobacterias no tuberculosas. Infectología clínica Kumate-Gutierrez. 18va edición. México, Méndez Editores SA de CV. 2016. Pág: 141-163
4. Rossman MD, MacGregor RR. Tuberculosis clinical management and news challenges. 1st ed. España: McGraw-Hill companies; 1995.
5. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Capítulo 25 Mycobacterium. Microbiología Médica. 7a edición. España. Elsevier Saunders. 2014. Pág. 235-247.
6. Instituto Nacional de Seguridad e higiene en el trabajo (INSHT) DATABIO. CDC Public Health. Fichas de agentes biológicos. 2012. DB-B-M.t-12
7. Lozano JA. Tuberculosis. Patogenia, diagnóstico y tratamiento. (Epub ahead of print). Disponible en: <http://www.elsevier.es> el 30/10/2016.
8. Moreno PD, Andrés MA, Altet GN, Baquero-Artiago F, Escribano MA, Gómez-Pastrana DD, et al. Diagnóstico de la tuberculosis en la edad pediátrica. An Pediatr (Barc). 2010;72(4):283.e1–283.e14
9. Craviotto FG. Controversias en el uso del derivado proteico purificado de tuberculina (PPD) y las nuevas técnicas en la detección in vitro de los niveles de interferón gamma (IGRAs) en un país con alta tasa de infección por tuberculosis. Rev Am Med Resp 2012; 2: 44-53
10. Guía Práctica para la Atención de la Tuberculosis en Niños, Niñas y Adolescentes. ISBN: 970-721-334-5. Edición 2011
11. Salas OG, Interpretación de la prueba de tuberculina en niños. Rev Méd Costa Rica y CentroAmer. 2008;586 (4) 319-324
12. Mellado MJ. Interpretación de la prueba de tuberculina en niños. An Pediatr (Barc) 2003;59(6):582-587

13. Mellado MJ, Cilleruelo MJ, Prueba de la tuberculina. Técnica, indicaciones e interpretación. *An Pediatr Contin.* 2007;5(5):294-297
14. Guía de la Práctica clínica sobre el Diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la tuberculosis. Ministerio de Salud de Cataluña 2010. Depósito legal: B-3745-2010
15. Pinheiro M, Araújo AR, Guedes M. Tuberculose infantil: novas formas de diagnóstico. *Nascer e Crescer* 2015; 24(4): 160-5
16. Farga CV. Tuberculosis Latente. *Rev Chil Enf Respir* 2012; 28: 61-68
17. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review. T-Cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med.* 2008 August 5; 149(3): 177–184
18. Trajman A, Steffen RE, Menzies D. Interferon-Gamma Release Assays versus Tuberculin Skin Testing for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An overview of the Evidence. *Pulmonary Medicine.* 2013;(2):1-11
19. Chiappini E, Accetta G, Bonsignori F, Boddi V, Galli L, Biggeri A, et al. Interferon release assays for the diagnosis of mycobacterium tuberculosis infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2012. Vol.25,(3) 557-564.
20. Álvarez HG, Álvarez JB, Candia MC, García EB, García MD, Cano MA, y colls. Utilidad de los ensayos de liberación de interferón gamma para la detección de tuberculosis en población pediátrica. *Acta Pediatr Mex* 2015;36:442-455.
21. Santin M, Garcia JM, Dominguez J. Guidelines for the use of interferon- γ release assays in the diagnosis of tuberculosis infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2016 May;34(5):303.e1-13.
22. Galindo JL. Comparación de la prueba de tuberculina contra la prueba de liberación de interferón gamma (QuantiFERON®) en la detección de tuberculosis en pacientes oncológicos de la consulta de neumología de la Universidad Nacional de Colombia- (tesis) Bogotá, Colombia. Universidad Nacional de Colombia 2016

23. Delgado JN, Castells CC, García CM, Sáez LI. Estudio comparativo de QuantiFERON TB Gold IT frente a tuberculina en el diagnóstico de la infección tuberculosa latente en estudio de contactos. *Med Clin (Barc)*. 2011;137(7):289–296
24. Chinen J, Shearer WT. J. Secondary immunodeficiencies including HIV infection. *Allergy Clin Immunol* February 2010;125(2):S195-203
25. Garazzino S, Galli L, Chiappini E, Pinon M, Bergamini BM, Cazzato S. Performance of interferon-g Release Assay for the Diagnosis of Active or Latent Tuberculosis in Children in the First 2 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:e226–e231
26. Gijon P. Estudio de la utilidad del test IGRA (Quantiferón TB gold) en un hospital general (tesis) Madrid, España. Universidad Complutense de Madrid. 2017
27. Shu CC, Wu VC, Yang FJ, Hsu CL, Pan SC, Wang JY. Dynamic changes in positive interferón gamma release assay in a dialysis population: An observational cohort study. *Journal of Infection* (2013) 67, 529e535

Anexos

Cronograma de Actividades

Actividad	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb
Selección del tema										
Revisión de bibliografía										
Elaboración del protocolo										
Aceptación de Protocolo										
Trabajo de Campo										
Análisis de los resultados										
Presentación de Tesis										

Hoja de recolección de Datos:

Protocolo de Tesis: tuberculosis Latente			
Nombre			
NSS			
Edad (Años)			
Género	1. Masculino 2. Femenino	Número	
Vivienda	1 Rural 2 Urbana	Número	
Inmunodeficiencia	1. Periodo neonatal 2. Malnutrición 3. Diabetes mellitus 4. Uremia crónica 5. Síndromes genéticos: trisomía 21 6. Drogas inmunosupresoras 7. Trauma y cirugía 8. Ambientales: radiación, etc. 9. VIH	Número	
Combe	1. Positivo 2. Negativo	Número	
BCG	1. Positivo 2. Negativo	Número	
Prueba de Tuberculina	1. Negativa: menor de 5 mm 2. Positiva: mayor de 5	Número	
Prueba de liberación de interferón gamma	1. Positivo: Tubo problema con >0.35 UI/ml y más del 25% del valor nulo 2. Negativo: Tubo problema con < 0.35 UI/ml 2.1 Negativo: Tubo problema con >0.35 UI/ml pero menos del 25% del valor nulo 3. Indeterminado: Cualquier combinación que no cumpla los criterios anteriores	Número	

Hoja de aceptación del protocolo

Carta Dictamen

Página 1 de 1



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **1302** con número de registro **17 CI 14 039 045** ante COFEPRIS
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCIA TELLEZ, GUADALAJARA JALISCO,
JALISCO

FECHA 11/12/2017

DRA. MARTHA MARCELA ESPINOZA OLIVA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarte, que el protocolo de investigación con título:

Utilidad diagnóstica de la prueba de liberación de interferón gamma comparada con la prueba de tuberculina para el diagnóstico de tuberculosis latente en población pediátrica inmunocomprometida.

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2017-1302-149

ATENTAMENTE

DR. (A). MARTHA ORTIZ ARANDA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 1302

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

http://sirelcis.imss.gob.mx/pi_dictamen_clis?idProyecto=2017-7231&idCli=1302&monit... 11/12/2017