

[Escriba texto]



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**PREVALENCIA DE TUBERCULOSIS LATENTE
EN LA POBLACIÓN ADULTA DEL INSTITUTO
NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS EN EL PERIODO 2017-2019
MEDIANTE UNA PRUEBA DE LIBERACIÓN DE
INTERFERÓN-GAMMA**

TESIS

Que para obtener el título de

ESPECIALISTA EN NEUMOLOGIA

P R E S E N T A (N)

DRA. ISABEL ANAHI GALLARDO REYES

TUTOR(A) DE TESIS

DR. EDUARDO BECERRIL VARGAS

Facultad de Medicina



Ciudad Universitaria, Ciudad de Mexico, 2019



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.

ÍNDICE

1. Introducción	3
2. Planteamiento del problema	4
3. Justificación	5
4. Hipótesis	5
5. Objetivos	5
5.1 Generales	5
5.2 Específicos	5
6. Metodología	6
6.1 lugar de estudio	6
6.2 descripción de la población de estudio	6
6.3 procedimiento de estudio	6
6.4 número necesario de sujetos de investigación	7
6.5 criterios de inclusión y exclusión	7
6.6 Captura, procesamiento, análisis e interpretación de la información.....	7
7. Implicaciones éticas	7
8. Resultados	7
9. Discusión	9
10. Conclusiones	9
11. Referencias Bibliográficas	10

1. INTRODUCCION

La tuberculosis (TB) es una de las causas más importantes de enfermedad y muerte en todo el mundo, principalmente en África y Asia. En el 2016, se estimaron un total de 10,4 millones de casos en todo el mundo, se notificó solo el 61% de los casos (6,3 millones)¹. En México, según la OMS (2012), la incidencia de casos notificados de tuberculosis en México es de 20,528 el 2012 en México, fue el tercer país que reportó el mayor número de casos en la región de Latinoamérica y el Caribe². Actualmente es la novena causa de muerte en el mundo y la principal por una enfermedad infecciosa, superando al VIH/SIDA como la causa de muerte¹. Para el 2008 se estimó que el 30% de la población mundial tiene una infección latente o activa por Tuberculosis. Por lo general, la primera infección ocurre durante la infancia y después de esto, la mayoría de las personas evolucionan a una etapa de latencia. La permanencia del bacilo en estos individuos asintomáticos se denomina "infección latente de tuberculosis (ITBL)"³. No eliminan el bacilo en las secreciones corporales que se utilizan para el diagnóstico por este motivo, el diagnóstico de ITBL es complicado.⁴ En las personas con LTBI, los bacilos permanecen inactivos durante años y pueden activarse por desnutrición, estrés, DM2, infección por VIH, y otras afecciones que pueden comprometer el sistema inmunológico. Se ha calculado que el 5% - 10% de las personas con tuberculosis latente progresará a la enfermedad activa durante su vida, sin embargo, este riesgo es mayor en personas que viven con VIH, se ha calculado un riesgo de hasta 5-15% por año^{5,6}.

Durante más de un siglo, la prueba cutánea de la tuberculina (PPD) o la prueba Mantoux fue la única herramienta de detección para LTBI⁷. Un derivado proteico purificado de 0,1 ml de proteínas secretadas por *M. tuberculosis* se inyecta intradérmicamente en la superficie volar del antebrazo y se valora una reacción de hipersensibilidad de tipo diferido positiva o negativa (como milímetros de induración) después de 48 a 72 horas⁸. A pesar de ser una herramienta de diagnóstico económica la interpretación debe realizarse por personal de la salud experimentada, tiene una baja especificidad, causa falsos positivos en los pacientes que tenían antecedentes de vacunación con bacilos de Calmette-Guerin (BCG) o exposición a micobacterias no tuberculosas (MNT). En las personas que viven con VIH, tiene una baja sensibilidad, causando falsos negativos⁹

[Escriba texto]

En México, el diagnóstico de LTBI se realiza comúnmente mediante el uso de la prueba de tuberculina (PPD).¹⁰ Un resultado falso positivo está asociado con la prescripción de tratamientos innecesarios en pacientes con PPD positivos y no infectados, lo que expone al paciente a problemas de toxicidad innecesarios y promueve la resistencia a los medicamento.¹¹ Durante la última década, se han desarrollado nuevos métodos de detección que son más sensibles y específicos que el PPD, ensayos de liberación de interferón-gamma (IFN- γ), basados en la inmunidad mediada por células (IGRA). La prueba se basa en la producción de interferón gamma por linfocitos periféricos inducidos por antígenos tuberculosos específicos. Hay dos pruebas IGRA que se comercializan: Quantiferon TB[®] Gold y ensayo T-SPOT.TB. Los IGRA han demostrado tener mayor sensibilidad y especificidad comparado con el PPD y no se presenta una reacción falsa positiva en personas vacunadas con BCG^{12,13,14,15}

Los estudios que evalúan la prevalencia de TBL México se centran en las poblaciones de alto riesgo. Uno de ellos fue un estudio que se llevó a cabo en una comunidad agrícola migrante en San Quintín, Baja California, México. Entre 133 participantes evaluados con QFT-GIT, el 39.8% tuvo una prueba positiva. Otro estudio en Tijuana entre 1,020 usuarios de drogas inyectables reportó una prevalencia de TBL de 67%. Más recientemente, se realizó un estudio de casos y controles entre 150 pacientes de la población mestiza de Ciudad Juárez, Chihuahua, México. Otro estudio mostró inicialmente, nuestro estudio previamente informado en Nuevo León y Tamaulipas mostró una alta prevalencia de ITBI (~ 40%) entre los contactos cercanos a casos de TB activa^{16,17,18,19}.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente, la TB es la novena causa de muerte en el mundo y la principal por una enfermedad infecciosa, superando al VIH/SIDA como la causa de muerte. El tratamiento de infección latente por tuberculosis es uno de los mejores elementos estratégicos para eliminar la TB. Se ha calculado que el 5% - 10% de las personas con tuberculosis latente progresará a la enfermedad activa durante su vida, siendo mayor el riesgo en sujetos coinfectados con VIH. En los últimos años ante la ausencia de una prueba estándar de oro para el diagnóstico de tuberculosis latente, se han desarrollado nuevos métodos de detección más sensibles y específicos. Estos incluyen ensayos de liberación de interferón-gamma basados en la inmunidad mediada por células, como el Quantiferón TB gold in-tube (QFT-GIT). En México existen estudios en los cuales se ha encontrado prevalencias de la TBL del 35-76% de positividad con

[Escriba texto]

un ensayo de liberación de interferón-gamma, sin embargo, los estudios se han realizado en poblaciones vulnerables, usuarios de drogas intravenosa y personas que viven con VIH, no existiendo estudios en población general.

3. JUSTIFICACION

Personas infectadas de forma latente con *Mycobacterium tuberculosis* son el principal reservorio de enfermedad potencial y activa de TB especialmente entre grupos de alto riesgo. El tratamiento de infección latente por tuberculosis es uno de los mejores elementos estratégicos para eliminar la TB. Los estudios de prevalencia de ITBL han reportado diferencias; en el personal de la salud las personas que viven con VIH y poblaciones vulnerables (migrantes y usuarios de drogas) las prevalencias reportadas con mayores a lo estimado por la OMS. En el laboratorio se han realizado más de 400 pruebas de QuantiFERON Gold desde la implementación de la prueba, el análisis de los datos demográficos y clínicos permitirá conocer la prevalencia en las poblaciones diversas y el perfil de pacientes con mayores riesgos de Tuberculosis latente

4. HIPÓTESIS

La prevalencia de tuberculosis latente en adultos varía de acuerdo con las comorbilidades, la edad y las características sociodemográficas

5. OBJETIVOS

5.1 GENERAL

Conocer la prevalencia de tuberculosis latente en la población adulta del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en el periodo 2017-2019

5.2 ESPECIFICOS

- Conocer los factores sociodemográficos en las personas con TBL
- Conocer las prevalencias en las principales patologías crónicas

[Escriba texto]

- Conocer la prevalencia de pruebas de QuantiFERON con un resultado indeterminado
- Conocer los factores relacionados con un resultado de QuantiFERON indeterminado

6. METODOLOGÍA

Estudio retrospectivo, transversa, observacional.

6.1 Lugar del estudio.

Servicio de Microbiología Clínica del Instituto Nacional de Enfermedades respiratorias.

6.2 Descripción de la población de estudio.

Se incluyeron a todos los pacientes adultos del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias a los que se realizó una prueba de QuantiFERON, durante el periodo 2017-2019.

6.3 Procedimiento del estudio.

- **Etapa 0:** Se revisaron las bitácoras de resultados del área de micobacterias del laboratorio de microbiología, con apoyo por el jefe de servicio de microbiología clínica.
- **Etapa 1:** Se realizó una lista con el nombre de los pacientes, número de folio, y fechas de los de las personas con una prueba positiva, negativa o indeterminada de QuantiFERON.
- **Etapa 2:** Con la información obtenida se realizó la solicitud y revisión de los expedientes que cumplían con los criterios de inclusión planteados.
- **Etapa 3:** Se obtuvieron de los expedientes clínicos datos demográficos, clínicos, biomarcadores y los antecedentes de comorbilidades de los pacientes, datos que se registraron en el formato de recolección de datos. Con estos datos se realizó una base de datos en el programa SPSS 21.
- **Etapa 4:** Los datos obtenidos y con los cuales se realizó la base de datos, fueron analizado con el paquete estadístico SPSS 21.
- **Etapa 5:** Se realizó la obtención de resultados y la redacción de la discusión.

[Escriba texto]

6.4 Número necesario de sujetos de investigación.

No se realizó un cálculo del tamaño de muestra por ser un estudio retrospectivo en el cual se incluyó a todos los pacientes con un resultado, positivo, negativo o indeterminado de QuantiFERON.

6.5 Criterios de inclusión y exclusión:

- **Criterios de inclusión**

- Todos los pacientes a los cuales se les ha realizado un ensayo de liberación de interferón Gamma con expediente del INER.
- Pacientes mayores de 18 años

- **Criterios de exclusión**

- Se excluyeron a los pacientes que no cuenten con expediente clínico

6.6 Captura, procesamiento, análisis e interpretación de la información

La prevalencia de TBL se obtuvo de la relación del total de las pruebas realizadas contra el total de pruebas positivas

Se realizó un análisis utilizando estadística descriptiva, las variables categóricas se describen como frecuencias y porcentajes, y las numéricas como medias \pm DE o bien medianas de acuerdo a su distribución. El análisis estadístico se llevará a cabo en el Paquete estadístico SPSS 2.1.0.

7. IMPLICACIONES ÉTICAS

El estudio no interfiere con el abordaje diagnóstico, ni terapéutico de los pacientes incluidos para el análisis. El estudio fue sometido para su evaluación y aprobado por el comité de bioética e investigación clínica del INER.

8. RESULTADOS

Se encontraron un total de 507 pacientes con una prueba de liberación de interferón-gamma. Se observó una proporción similar en cuanto al género, la relación hombre/mujer fue de 1:1.19 (Tabla 1).

[Escriba texto]

La frecuencia de Tuberculosis Latente en la población incluida en el estudio fue de 23% (116/461), 46 pacientes tuvieron un resultado indeterminado (Tabla 1).

La edad promedio fue de 51 años \pm 16.45. La distribución por edad se muestra en la figura 1, la frecuencia de Tuberculosis Latente por grupo de edad fue similar, observándose una frecuencia mayor en personas entre 60 y 69 años. (Tabla 1)

Se encontró una prevalencia mayor de TBL en mujeres 29% (73) comparado con el 20% en Hombres, teniendo significancia estadística ($p = 0,2$).

Características	QuantiFERON Positivo n = 116	QuantiFERON Negativos n = 345	Valor de P	OR (IC 95%)
Grupo de Edad				
18–29	16 (24%)	50 (76%)	0,91	
30–39	19 (26%)	54 (74%)		
40–49	16 (20%)	64 (80%)		
50–59	26 (26%)	74 (74%)		
60–69	26 (30%)	61 (70%)		
70–79	10 (24%)	32 (76%)		
80–89	3 (25%)	9 (75%)		
90–99	0% (0/1)	1 (100%)		
Género				
Hombre	43 (20%)	170 (80%)	0,02	0,60 (0,39-0,93)
Mujer	73 (29%)	175 (71%)		

La prevalencia de LTBI fue mayor en varias poblaciones específicas como se muestra en la Tabla 2. La prevalencia fue mayor entre contactos de contactos familiares de un caso de TB, el personal de la salud y entre aquellos con antecedentes de enfermedad de TB. Solo un paciente con antecedente de Cáncer tuvo QuantiFERON positivo.

Poblaciones Riesgo Alto de TBP	QuantiFERON Positivo n (%)	QuantiFERON Negativos n (%)	Valor de P	OR (IC 95%)
Personas viven VIH	5 (15%)	29 (85%)	0,21	2,03 (0,77-5,39)
DM2	7 (15%)	39 (85%)	0,1	1,98 (0,86-4,5)
CANCER	1 (10%)	115 (90%)	0,214	3,43 (0,43-27,11)
Enfermedades Autoinmunes	18 (16%)	98 (84%)	0,006	2,16 (1,24-3,66)
ERC	4 (20%)	16 (80%)	0,21	1,36 (0,44-4,1)

[Escriba texto]

Personal de la Salud	20 (32%)	43 (68%)	0,19	1,46 (0,82-2,60)
Contactos TBP	19 (34%)	37 (66%)	0,1	1,63 (0,89-2,96)
Antecedente de TB activa	8 (57%)	6 (43%)	0,005	4,17 (1,41-12,3)
Población sin factores de riesgo	9 (27%)	25 (73%)	0,84	1,07 (0,48-2,37)

9. DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados, se encontró una prevalencia similar a la descrita con la bibliografía, la cuál se reportó en un 23%.

Tal como se esperaba, se observó mayor prevalencia de LTBI en personas con antecedente previo de contactos con diagnóstico de TB, personal de salud y antecedentes de enfermedad por TB.

Se observó una p estadísticamente significativa en personas con diversas patologías, las cuáles conforman grupos de alto riesgo como lo son: portadores de VIH, DM2, Cáncer, enfermedades autoinmunes, ERC personales de la salud.

10. CONCLUSIONES

La prevalencia de este estudio fue similar a la publicada en diversas bibliografías, se encontró que las poblaciones con comorbilidades son las que resultan con pruebas positivas, además que es importante poner especial atención a personas con resultado positivo que tienen antecedente de TB por exposición laboral o por contacto directo con algún familiar, ya que si el enfoque es directo a estos grupos, se estaría detectando y dando tratamiento oportuno, además de que sería la mejor estrategia de erradicación de la enfermedad.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McIntosh K, Perlman S. Coronavirus, incluido el coronavirus asociado a síndrome respiratorio agudo grave (SRAG). In: Enfermedades Infecciosas; Principios y Práctica. 7a. edición. España: Elsevier; 2012. p. 2196–203.
2. Jonsdottir HR, Dijkman R. Coronaviruses and the human airway: a universal system for virus-host interaction studies. *Viol J [Internet]. Virology Journal*; 2016;13(24):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12985-016-0479-5>
3. McIntosh BYK, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. Recovery in tracheal organ cultures of ovel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci*. 1967;57:933–40.
4. Coleman CM, Frieman MB. Coronaviruses: Important Emerging Human Pathogens. *J Virol*. 2014;88(10):5209–12.
5. Gaunt ER, Hardie A, Claas ECJ, Simmonds P, Templeton KE. Epidemiology and Clinical Presentations of the Four Human Years Using a Novel Multiplex Real-Time PCR Method □. *J Clin Microbiol*. 48(8):2940–7.
6. Gorse GJ, Connor TZO, Hall SL, Vitale JN, Nichol KL. Human Coronavirus and Acute Respiratory Illness in Older Adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Infect Dis*. 2009;199:847–57.
7. Walsh EE, Shin JH, Falsey AR. Clinical Impact of Human Coronaviruses 229E and OC43 Infection in Diverse Adult Populations. *J Infect Dis*. 2013;208:1634–42.
8. Nickbakhsh S, Thorburn F, Wissmann BVON, Menamin JMC. Extensive multiplex PCR diagnostics reveal new insights into the epidemiology of viral respiratory infections. *Epidemiol Infect*. 17:27–34.
9. Gagneur A, Vallet S, Talbot PJ, Picard B, Payan C, Sizun J. Outbreaks of human coronavirus in a paediatric and neonatal intensive care unit. *Eur J Pediatr*. 2008;167:1427–34.
10. Falsey AR, McCann RM, Hall W, Criddle MM, Formica MA, Lpn DW, et al. The “Common Cold” in Frail Older Persons: Rhinovirus and Coronavirus in a Senior Daycare Center. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45:706–11.
11. Franco-paredes C, Kuri-morales P, C M, Alvarez-lucas C, Palacios-zavala E, Nava-frías M, et al. Síndrome agudo respiratorio severo: un panorama mundial de la epidemia. *Salud Publica Mex [Internet]*. 2003;45(3):211–20. Available from: <http://www.insp.mx/salud/index/html>
12. Siu YL, Teoh KT, Lo J, Chan CM, Kien F, Escriu N, et al. The M , E , and N Structural Proteins of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Are Required for Efficient Assembly , Trafficking , and Release of Virus-Like Particles □ †. *J Vi*. 2008;82(22):11318–30.
13. Anthony SJ, Johnson CK, Greig DJ, Kramer S, Che X, Wells H, et al. Global patterns in coronavirus diversity. *Virus Evol*. 2017;3(1):1–15.
14. de Haan C, Kuo L, Masters PS, Vennema H, Rottier PJM. Coronavirus Particle Assembly: Primary Structure Requirements of the Membrane Protein. *J Virol*. 1998;72(8):6838–50.
15. Yeager CL, Ashmun R, Williams R, Cardellicchio C, Shapiro L, Look T, et al. Human aminopeptidase N is a receptor for human coronavirus 229E. *Nature*. 1952;357:420–2.
16. Hofmann H, Pirc K, Hoek L Van Der, Geier M, Berkhout B, Po S. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor. *Proc Natl Acad Sci*. 102(22):7988–93.
17. Vlasak R, Luytjst W, Spaant W, Palese P. Human and bovine coronaviruses recognize sialic acid-containing receptors similar to those of influenza C viruses. *Proc Natl Acad Sci*. 1988;85(June):4526–9.
18. Bosch BJ, Smits S, Haagmans BL. Membrane ectopeptidases targeted by human coronaviruses. *Curr Opin Virol*. Netherlands: Elsevier; 2015. p. 55–60.
19. Yonat S-ADLAS, Lieberman AK-NRS and D. Respiratory Viruses in Adults With Community-Acquired Pneumonia. *Chest [Internet]*. The American College of Chest Physicians; 2010;138(4):811–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-2717>
20. Galante OLFOAF. Coronavirus NL63-induced Adult Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. Negev, Israel: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine; 2016;193(1):1–2.

21. Kwak HJ, Park DW, Kim JE, Park MK, Koo GW, Park TS, et al. Prevalence and Risk Factors of Respiratory Viral Infections in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Tohoku J Exp Med.* 440:131–9.
22. Garbino J, Inoubli S, Mossdorf E, Weber R, Tamm M, Soccac P, et al. Respiratory viruses in HIV-infected patients with suspected respiratory opportunistic infection. *AIDS.* 22(6):701–5.
23. Pene F, Merlat A, Rosenberg F, Cariou A, Lebon P. Coronavirus 229E – Related Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Clin Infect Dis.* 37:929–32.
24. Ogimi C, Waghmare AA, Kuypers JM, Xie H, Yeung CC, Leisenring WM, et al. Clinical Significance of Human Coronavirus in Bronchoalveolar Lavage Samples From Hematopoietic Cell Transplant Recipients and Patients With Hematologic Malignancies. *Clin Infect Dis.* 2017;64:1532–9.
25. Szczawinska-poplonyk A, Jonczyk-potoczna K, Breborowicz A. Fatal respiratory distress syndrome due to coronavirus infection in a child with severe combined immunodeficiency. *Influenza Other Respi Viruses.* 2012;7(5):634–6.
26. Graat JM, Schouten EG, Heijnen MA, Kok FJ, Pallast EGM, Greeff SC De, et al. A prospective , community-based study on virologic assessment among elderly people with and without symptoms of acute respiratory infection. *J Clin Epidemiol.* 2003;56:1218–23.
27. Nicholson KG, Kent J, Hammersley V, Cancio E, Le L, Nicholson KG, et al. General practice. *BMJ.* 315:1060–4.
28. Birch CJ, Clothier HJ, Seccull A, Tran T, Catton MC, Lambert SB, et al. Human coronavirus OC43 causes influenza-like illness in residents and staff of aged-care facilities in Melbourne , Australia. *Epidemiol Infect.* 2005;133:273–7.
29. Patrick DM, Petric M, Skowronski DM, Guasparini R, Booth TF, Kraiden M, et al. An outbreak of human coronavirus OC43 infection and serological cross-reactivity with SARS coronavirus. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2006;17(6):330–6.
30. Zwaans WAR, Mallia P, Winden MEC Van, Rohde GGU. The relevance of respiratory viral infections in the exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease — A systematic review. *J Clin Virol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2014;61(2):181–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2014.06.025>
31. Gerna G, Campanini G, Rovida F, Percivalle E, Sarasini A, Marchi A, et al. Genetic Variability of Human Coronavirus and Their Association With Lower Respiratory Tract Infections of Hospitalized Infants and Immunocompromised Patients. *J Med Virol.* 949:938–49.
32. Sizun J, Arbour N, Talbot PJ. Comparison of immunofluorescence with monoclonal antibodies and RT-PCR for the detection of human coronaviruses 229E and OC43 in cell culture. *J Virol Methods.* 1998;72:145–52.
33. Keyaerts E, Li S, Vijgen L, Rysman E, Verbeeck J, Ranst M Van, et al. Antiviral Activity of Chloroquine against Human Coronavirus OC43 Infection in Newborn Mice □. *Antimicrob Agents Chemother.* 53(8):3416–21.
34. Kono M, Tatsumi K, Imai AM, Saito K, Kuriyama T, Shirasawa H. Inhibition of human coronavirus 229E infection in human epithelial lung cells (L132) by chloroquine : Involvement of p38 MAPK and ERK. *Antiviral Res.* 2008;77:150–2.
35. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Ranst M Van. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;323:264–8.
36. Wood A, Payne D. The action of three antiseptics / disinfectants against enveloped and non-enveloped viruses. *J Hosp Infect.* 1998;38:283–95.