

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

**QUANTIFERON-TB GOLD VERSUS PRUEBA
DE TUBERCULINA**

LINDA MISHELL MORALES DE LEÓN

Tesis

**Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas**

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría

**Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría**

Enero 2019



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.253.2018

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Linda Mishell Morales de León

Registro Académico No.: 201590065

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el trabajo de TESIS **QUANTIFERON-TB GOLD VERSUS PRUEBA DE TUBERCULINA**

Que fue asesorado: Dr. Julio Werner Juárez Lorenzana

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

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **enero 2019**

Guatemala, 19 de noviembre de 2018

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

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

/mdvs

2^a. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Guatemala, 31 de Enero de 2018

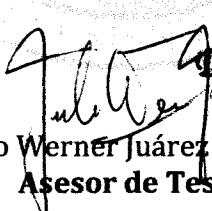
Doctor
Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc.
DOCENTE RESPONSABLE
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS CON
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Berganza:

Por este medio informo que he **ASESORADO** a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **LINDA MISHELL MORALES DE LEÓN** carne **201590065**, de la carrera Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula: **QUANTIFERON-TB GOLD VERSUS PRUEBA DE TUBERCULINA.**

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. **LINDA MISHELL MORALES DE LEÓN**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,


Dr. Julio Werner Juárez Lorenzana
Colegiado 10,350

Dr. Julio Werner Juárez Lorenzana
Asesor de Tesis

Guatemala, 31 de Enero de 2018

Doctor
Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc.
DOCENTE RESPONSABLE
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS CON
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
Hospital Roosevelt
Presente

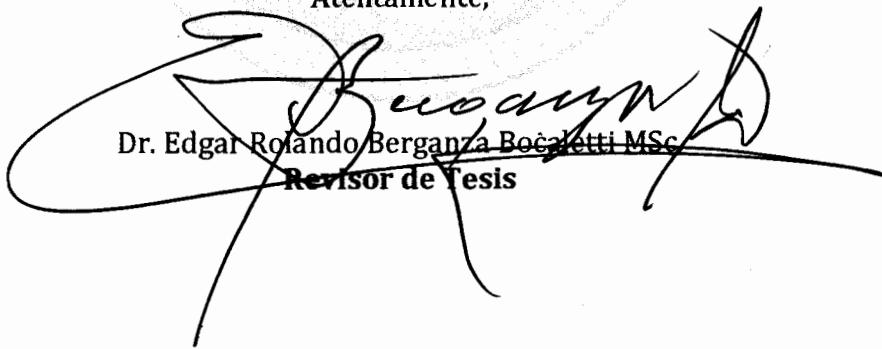
Estimado Dr. Berganza:

Por este medio informo que he **REVISOR** a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **LINDA MISHELL MORALES DE LEÓN** carne **201590065**, de la carrera Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula: **QUANTIFERON-TB GOLD VERSUS PRUEBA DE TUBERCULINA.**

Luego de la revisión, hago constar que la Dra. **LINDA MISHELL MORALES DE LEÓN**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc.
Revisor de Tesis



A: Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti, MSP
Docente responsable.

De: Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado

Fecha de recepción del trabajo para revisión 28 de Mayo de 2018

Fecha de dictamen: 21 de Junio 2018

Asunto: Revisión de Informe final de:

LINDA MISHELL MORALES DE LEON

QUANTIFERON -TB VERSUS PRUEBA DE TUBERCULINA

Sugerencias de la revisión:

- Autorizar examen privado.

Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Postgrado



INDICE DE CONTENIDOS

	PÀGINA
RESUMEN	i
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	3
III. OBJETIVOS	10
IV. MATERIALES Y METODOS	11
V. RESULTADOS	15
VI. DISCUSION Y ANALISIS	18
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	22
VIII. ANEXOS	25

INDICE DE CUADROS

	PAGINA
CUADRO 1	15
CUADRO 2	15
CUADRO 3	16
CUADRO 4	16
CUADRO 5	17
CUADRO 6	17
CUADRO 7	17

RESUMEN

La detección de la infección por tuberculosis resulta relevante, en todo el mundo, entre los contactos de casos infecciosos; un método diagnóstico es la prueba de tuberculina, que es un derivado proteico purificado, el cual indica que el individuo ha sido infectado en algún momento de su vida con una micobacteria, sin embargo, para diagnosticar infección presenta un valor limitado en la práctica clínica. En nuestro medio se dispone de una prueba comercial el QuantiFERON-TB Gold, que utiliza técnicas de enzimoinmunoensayo, conservando los antígenos específicos de *Mycobacterium tuberculosis*.

Dentro de los objetivos a determinar encontramos:

1. Determinar el valor predictivo positivo y negativo entre QuantiFERON-TB Gold y la Prueba de Tuberculina.
2. Determinar la sensibilidad y especificidad del QuantiFERON-TB Gold.
3. Determinar la incidencia de tuberculosis latente en pacientes pediátricos contacto.

Se realizó un estudio observacional de concordancia, en el que se evaluó a pacientes contacto de familiares con tuberculosis documentada. QuantiFERON-TB Gold se demostró que si la prueba es positiva la probabilidad que el paciente tenga la enfermedad es del 40% y si la prueba es negativa la probabilidad que el paciente no tenga la enfermedad es del 100%, comparándolo con la Prueba de Tuberculina con un 28% y 100% respectivamente. Se determinó que la prueba de QuantiFERON-TB Gold presenta una sensibilidad del 40%, especificidad de un 92% y la prueba de Tuberculina 100% y 87% correspondientemente. Únicamente el 5% correlacionó la Radiografía de tórax con infección tuberculosa latente. El promedio de edad fue entre 4-6 años con un 39% y el 54% fue sexo femenino.
CONCLUSIONES: La prueba de QuantiFERON-TB Gold nos indica que tiene un grado de sensibilidad del 100% en comparación con la Prueba de Tuberculina. La incidencia de Tuberculosis Latente es del 17%.

PALABRAS CLAVE: QuantiFERON-TB Gold, Prueba de Tuberculina, sensibilidad, eficacia.

I. INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa transmisible causada por *Mycobacterium tuberculosis* generalmente de evolución crónica y su principal localización es el pulmón, aunque puede afectar cualquier órgano.

La principal vía de transmisión es respiratoria, los individuos con tuberculosis pulmonar expulsan al aire partículas que contienen bacilos y que pueden permanecer suspendidas en el aire durante horas; el riesgo de infección está en relación a la intimidad del contacto, la duración de la exposición, la concentración de bacilos viables y la susceptibilidad del hospedero. Es importante recalcar que los menores de 5 años son más vulnerables a padecer la enfermedad, esto puede estar parcialmente justificado por el grado de inmunodeficiencia que se puede tener a esa edad.

Los contactos familiares de los pacientes diagnosticados con tuberculosis están en mayor riesgo de contagio y de desarrollarla enfermedad activa en un período de tiempo más corto en comparación con contactos esporádicos.

La detección de la infección por tuberculosis resulta relevante, en todo el mundo, entre los contactos de casos infecciosos; un método diagnóstico es la prueba de tuberculina, que es un derivado proteico purificado, el cual indica que el individuo ha sido infectado en algún momento de su vida con una micobacteria (*M. Tuberculosis* o bacilo bovino de la BCG) y que se ha sensibilizado a sus antígenos. Sin embargo, para diagnosticar infección presenta un valor limitado en la práctica clínica, en particular en regiones donde la tuberculosis es frecuente y la cobertura por BCG es alta.

Es por ello que se han buscado otras alternativas como lo son los ensayos de liberación de interferón gamma, esta es una citocina fundamental en el control de la infección tuberculosa, que se libera como respuesta a la estimulación *in vitro* de las células T sensibilizadas con antígenos específicos de *M. tuberculosis*. Esta prueba permite diferenciar los individuos infectados por *M. tuberculosis* respecto de los vacunados por BCG y de los infectados por otras micobacterias. En nuestro medio se dispone de una prueba comercial el QuantiFERON-TB Gold, que utiliza técnicas de enzimoinmunoensayo, conservando los antígenos específicos de *Mycobacterium Tuberculosis*.

Se han realizado estudios que sugieren discrepancia entre sensibilidad y especificidad del QuantiFERON-TB Gold frente a la prueba de Tuberculina, pese a esto en la Unidad de Tuberculosis del Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación de Guatemala no existe referencia alguna al respecto.

Por ello se realizó un estudio que evaluara la eficacia del uso de QuantiFERON-TB Gold como alternativa a la Prueba de Tuberculina en el diagnóstico de infección tuberculosa latente en pacientes contacto de familiares con tuberculosis documentada, de la unidad de tuberculosis del Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación de Guatemala.

Se logró demostrar que si la prueba de QuantiFERON-TB Gold es positiva la probabilidad que el paciente tenga la enfermedad es del 40% y si la prueba es negativa la probabilidad que el paciente no tenga la enfermedad es del 100%, comparándolo con la Prueba de Tuberculina con un 28% y 100% respectivamente. Se determinó que la prueba de QuantiFERON-TB Gold presenta una sensibilidad del 40%, especificidad de un 92% y la prueba de Tuberculina 100% y 87% correspondientemente. Únicamente el 5% correlacionó la Radiografía de tórax con infección tuberculosa latente. El promedio de edad fue entre 4-6 años con un 39% y el 54% fue sexo femenino.

II. ANTECEDENTES

2.1 Generalidades

La tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa granulomatosa crónica producida por el bacilo de Koch Mycobacterium Tuberculosis, que se localiza generalmente en el pulmón, aunque puede afectar otros órganos. Se transmite de persona a persona por inhalación de aerosoles contaminados por el bacilo, que han sido eliminados por los individuos enfermos al toser, hablar o estornudar.

El reservorio de la tuberculosis es el hombre enfermo. Cuando la tuberculosis se localiza en el pulmón, los individuos enfermos podrán diseminar el bacilo, ya que al toser, hablar o expectorar eliminarán pequeñas gotas de saliva (gotas de Fludgge) que contienen bacilos, que podrán ser aspirados por individuos susceptibles. Los factores determinantes del contagio incluyen la localización de la tuberculosis (pulmonar o no), características de la enfermedad (mayor o menor cantidad de bacilos en el esputo), la duración y frecuencia del contacto entre la persona sana y la enferma, las características del ambiente en que ocurre (inadecuada ventilación) y las condiciones del individuo expuesto (nutrición, enfermedades concomitantes): el 50% de los contactos cercanos de casos de tuberculosis pulmonar con baciloscopías positivas (pacientes bacilíferos) podrían infectarse, mientras que solo se infectarían el 6% de los contactos cercanos de los enfermos con baciloskopias negativas.

Es interesante que en más del 90% de los casos de quienes se infectan por primera vez, el sistema inmunológico ya contiene a las bacterias, y tan solo del 5 a 10% desarrollan la enfermedad progresivamente. Más interesante aún es el hecho de que en el 30% de los individuos infectados que no se enferman, las bacterias se albergan dentro de las células del huésped sin producirles daño, en un estado que se conoce como infección latente, la cual es clínicamente asintomática y no transmisible.

La infección latente es probablemente el principal problema para la erradicación de la TB. Se estima que alrededor de un tercio de la población mundial (2000 millones de personas) tienen esta condición y la mayoría de los sujetos con infección latente morirán por causas distintas a la TB, pero se calcula que el 10% sufrirán TB de reactivación lo cual convierte a dicha condición en el más importante reservorio de la enfermedad.

2.2 Manifestaciones Clínicas

La Tuberculosis es una enfermedad esencialmente pulmonar, pero en el 15% de los casos puede afectar otros órganos, como ganglios linfáticos, hígado, riñón o cerebro y en ocasiones sin que exista afectación pulmonar, lo cual sugiere que puede existir Tuberculosis latente que se reactiva extrapulmonarmente.

Tuberculosis pulmonar, es la más frecuente y la más contagiosa de las formas de tuberculosis, representa alrededor del 80 al 85% del total de los casos. Se presenta con signos respiratorios como tos seca o productiva, expectoración con o sin hemoptisis, dolor torácico y síntomas generales: anorexia, astenia, adinamia, sudoración nocturna, pérdida de peso y a veces fiebre prolongada. El examen del aparato respiratorio de los pacientes con tuberculosis suele ser normal, a pesar de lo extensa que pueda ser la afección a nivel radiológico.

Tuberculosis extrapulmonar, entre el 15 al 20% de todos los casos de tuberculosis, afectará a otros órganos fuera del pulmón. Las formas más frecuentes son la pleural y la ganglionar, seguidas por la genitourinaria. Los síntomas dependerán del órgano afectado.

2.3 Diagnóstico

2.3.1 Prueba de tuberculina

Consiste en inyectar a un sujeto un producto derivado del bacilo tuberculoso: la tuberculina o el derivado proteico purificado y medir la respuesta cutánea obtenida.

La PPD es un ejemplo clásico de una reacción de hipersensibilidad retardada, la cual representa una forma de reacción inmunitaria mediada por células en la que la última célula efectora es el fagocito mononuclear. Esta reacción tiene varios componentes: fase de reconocimiento: las células CD4 y a veces CD8 reconocen antígenos proteicos extraños presentados en la superficie de las APC (células presentadoras de antígenos). Fase de activación: las células T secretan citocinas y proliferan.

Fase efectora: posee un componente inflamatorio en donde existe migración de células inflamatorias en el tejido que contiene el antígeno y una etapa de resolución donde los macrófagos activados por las citocinas eliminan el antígeno extraño.

Con esta prueba no se hace diagnóstico de enfermedad sino de infección tuberculosa. Una persona puede estar infectada pero no necesariamente enferma. Por el contrario, todo paciente enfermo ha sido previamente infectado por el bacilo tuberculoso. Sin embargo, cuando en un país se lleva a cabo la vacunación BCG, la prueba tuberculínica pierde en buena medida su valor como método de diagnóstico de infección tuberculosa, ya que la respuesta positiva puede ser la traducción de una vacunación con BCG. Además, existen bacilos de la familia del bacilo de Koch, las llamadas micobacterias no tuberculosas (MNT), que pueden dar una respuesta positiva al PPD.

2.3.2 La reacción cutánea de PPD

Cuando la reacción al PPD es positiva, la reacción cutánea consiste en el enrojecimiento de la piel (eritema) acompañado de un endurecimiento (induración) de la misma con la elevación de su superficie en aproximadamente un milímetro en relación a la piel circundante. El aspecto que adquiere la piel en la respuesta positiva al PPD recibe el nombre pápula. Este es el resultado de la acumulación de células inmunológicas, principalmente de linfocitos, en la piel.

Ocasionalmente, pueden aparecer una o varias ampollas (flictenas) con líquido claro amarillento en su interior. Esta situación, o cuando la respuesta es muy intensa (mayor de 15 mm de induración), se denomina reacción hiperérgica. El enrojecimiento aislado (eritema) no acompañado de pápula indurada, no traduce una respuesta específica al PPD y por lo tanto no debe considerarse como prueba tuberculínica positiva.

2.3.3 Métodos de aplicación de la prueba de tuberculina

2.3.3.1 Percutáneo

Consiste en aplicar tuberculina en la superficie de un sector de la piel y cubrirla con un parche fabricado especialmente.

2.3.3.2 Cutipuntura

Consiste en puncionar la piel, sin producir sangrado, en el lugar donde previamente se depositó una gota de tuberculina. De este procedimiento se conserva en la tradición popular el nombre de “cutí” como sinónimo de prueba tuberculínica.

2.3.3.3 Inyección intradérmica de PPD o reacción de Mantoux

Esta técnica es la recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y se utiliza sistemáticamente en nuestro país desde hace años. Consiste en la inyección intradérmica, en la piel de la cara anterior del antebrazo derecho, de 0.1 ml de PPD RT23, lo cual equivale a 2 unidades de tuberculina (2 UT). La inyección se debe realizar con jeringa de tuberculina provista de una aguja 25 o 26 por 1/4" o 1/2" de bisel corto y dirigido hacia arriba. La aguja se debe dirigir tangencialmente a la superficie de la piel, de manera que al inyectar el líquido se produzca una elevación visible de límites netos y de forma circular.

La cantidad inyectada debe ser siempre la misma, 0.1 ml de PPD. Esta es una condición muy importante y se debe respetar estrictamente. La reacción se lee a las 48-72 horas de efectuada la inyección. La lectura se realiza palpando con un dedo la induración producida. Una vez delimitada por el tacto, la pápula se mide con una regla transparente en su diámetro transverso, es decir perpendicular al eje longitudinal del antebrazo. La lectura se expresa en milímetros. Actualmente la positividad de la reacción depende del grupo de riesgo al que pertenece la persona estudiada. Por lo tanto no es admisible un informe sobre el resultado de una prueba tuberculínica en términos de positiva o negativa.

2.3.4 Interpretación de PPD

La prueba tuberculinica se emplea: Para diagnosticar la infección y enfermedad tuberculosa y para detectar la infección reciente en aquellos que convierten su reacción tuberculínica de negativa apositiva, fenómeno conocido como viraje tuberculínico. Para ninguna de las finalidades perseguidas la prueba tuberculínica constituye una herramienta concluyente.

2.3.5 Valor cuantitativo de la PPD

El tamaño de la reacción de la PPD en la piel ayuda a determinar la probabilidad de infección por tuberculosis y el riesgo de tuberculosis activa en poblaciones definidas de pacientes.

De acuerdo con el tamaño de la induración en la piel se interpreta así:

Induración menor de 5 mm (Prueba PPD negativa)

Induración entre 5 a 9 mm (Prueba PPD intermedia)

Induración mayor de 10 mm (Prueba de PPD mayor)

Basados en el valor cuantitativo de la PPD y correlacionándola con los grupos epidemiológicos de riesgo, es posible construir tres grupos:

Reacción cutánea negativa. (Induración menor de 5 mm).

a. Se interpreta como negativa en pacientes adultos que no tienen contacto con casos de tuberculosis activa en los últimos tres meses, no hay factores de riesgo para inmunosupresión.

Reacción cutánea intermedia. (Induración 5 a 9mm)

a. Se interpreta como positiva si se identifica al paciente en categoría de alto riesgo como: VIH positivo, contacto con personas TB activa, evidencia radiológica de lesiones previas de TB. Pacientes trasplantados o inmunosuprimidos que reciben corticoides (15mg/día) por más de 3 meses.

Reacción cutánea mayor. (Induración mayor a 10mm)

a. Se interpreta positiva en pacientes en la categoría de alto riesgo como: VIH positivo, contacto con personas TB activa, evidencia radiológica de lesiones que sugieren lesiones previas de TB, pacientes trasplantados o inmunosuprimidos o que reciben corticoides (15 mg/día) por más de 3 meses.

b. Se interpreta positiva en Pacientes con una condición médica que incrementa el riesgo de tuberculosis como: diabetes mellitus, enfermedades hematológicas o reticuloendoteliales tales como leucemia o enfermedad Hodgkin, usuarios de drogas endovenosas o con factores de riesgo de adquirir VIH, carcinoma de cabeza, cuello y

pulmón, enfermedad renal terminal, pérdida de peso > 10%, gastrectomía o bypass yeyunoileal.

2.3.6 Prueba QuantiFERON-TB Gold

El ensayo QFT mide la reacción inmunitaria celular (RIC) ante antígenos peptídicos que simulan ser proteínas micobacterianas. Estas proteínas, ESAT-6, CFP-10 y TB7.7(p4), no aparecen en ninguna cepa la BCG ni en la mayoría de las micobacterias no tuberculosas, a excepción de M. kansasii, M. szulgai y M. marinum. Las personas infectadas por organismos del complejo M. tuberculosis suelen tener en la sangre linfocitos capaces de reconocer a este y otros antígenos micobacterianos.

Este proceso de reconocimiento implica la generación y secreción de la citoquina, IFN- γ . La detección y posterior cuantificación de IFN- γ constituye la base de este ensayo.

El sistema QFT utiliza tubos de recogida de sangre específicos para sangre total. La sangre se extrae en los tubos y se incuba durante un periodo comprendido entre 16 y 24 horas. Posteriormente, se retira el plasma para determinar si se ha producido IFN- γ como reacción a los antígenos peptídicos. El ensayo QFT se lleva a cabo en dos fases. En primer lugar se recoge sangre total en cada uno de los tubos de recogida de sangre para QFT: un tubo de medición de nulos, un tubo de antígeno TB y un tubo de mitógeno.

El tubo de mitógeno se puede utilizar como control positivo en el ensayo QFT. Esto se justifica sobre todo en los casos en que existen dudas respecto al estado inmunológico del individuo. El tubo de mitógeno también puede servir como control para asegurar una correcta manipulación e incubación de la sangre.

Los tubos deben incubarse a 37°C lo antes posible durante las 16 horas posteriores a la extracción de la sangre. Tras el periodo de incubación comprendido entre 16 y 24 horas, se centrifugan los tubos, se retira el plasma y se mide la cantidad producida de interferón IFN- γ (UI/ml) mediante el método ELISA.

Se considera que el resultado del ensayo es positivo si la producción de IFN- γ como reacción al tubo de antígeno TB es claramente superior al valor en UI/ml de IFN- γ para

nulos. Cuando se utiliza, la muestra de plasma del tubo de mitógeno sirve como control positivo de IFN- γ para cada muestra analizada. Una reacción baja al mitógeno ($<0,5\text{UI/ml}$) indica un resultado indeterminado cuando la muestra de sangre también presenta una reacción negativa ante los antígenos TB. Este resultado puede responder a un número insuficiente de linfocitos, a una menor actividad de los mismos provocada por una manipulación incorrecta de las muestras, a un llenado/mezclado incorrecto del tubo de mitógeno o a que los linfocitos del paciente sean incapaces de producir IFN- γ . La muestra de valor para nulo corrige el fondo, los efectos de anticuerpos heterófilos o el IFN- γ no específico de las muestras de sangre. La cantidad de IFN- γ en el tubo de medición de nulos se sustrae de la cantidad de IFN- γ medida en el tubo de antígeno TB y en el de mitógeno.

2.3.7 Radiología

Es un elemento complementario para el diagnóstico de tuberculosis, porque es poco específica, ya que las imágenes radiológicas que produce la tuberculosis pueden ser producidas por otras patologías respiratorias y enfermedades sistémicas.

Radiológicamente la tuberculosis puede producir: infiltrados, nódulos, cavidades, fibrosis. Es necesario solicitar radiografía de tórax siempre que la baciloscopía sea reiteradamente negativa y no haya otro diagnóstico probable, el paciente se trate por otro diagnóstico y haya mala evolución del tratamiento, en niños con sospecha clínica o epidemiológica de tuberculosis.

Mediante la radiografía es imposible discriminar con certeza las lesiones activas de las inactivas, por lo que esto debe evaluarse mediante la bacteriología.

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

3.1.1 Eficacia del uso de QuantiFERON-TB Gold como alternativa a la Prueba de Tuberculina en el diagnóstico de infección tuberculosa latente en pacientes pediátricos de la Unidad de Tuberculosis del Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación de Guatemala, durante enero a julio del 2017.

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

3.2.1 Determinar el valor predictivo positivo y negativo entre QuantiFERON-TB Gold y la Prueba de Tuberculina

3.2.2 Determinar la sensibilidad y especificidad del QuantiFERON-TB Gold

3.2.3 Cuantificar la incidencia de tuberculosis latente en pacientes pediátricos contacto.

IV. MATERIAL Y METODOS

4.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional de concordancia en el que la muestra se selecciona en función de la presencia de una determinada característica o exposición.

4.2 POBLACION A ESTUDIO

Pacientes contacto de familiares con tuberculosis documentada de la Unidad de Tuberculosis del Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación de Guatemala.

4.3 SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Durante el año 2014 se atendieron 98 pacientes contacto de familiares con tuberculosis documentada en la Unidad de Tuberculosis del Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación de Guatemala, por dicha razón se tomaron en cuenta todos los pacientes que consultaron a la Unidad que fueron contacto de familiares con tuberculosis documentada.

4.4 CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes contacto de familiares con tuberculosis documentada por cultivos positivos.

4.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes que no completen ambas pruebas.

4.6 VARIABLES

- Edad
- Sexo
- Prueba de Quantiferon-TB Gold
- Prueba de Tuberculina
- Infección tuberculosa latente
- Radiografía de tórax

4.7 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	UNIDAD DE MEDICION
EDAD	Tiempo transcurrido en años desde su nacimiento hasta la fecha actual	Numero en años en registro médico.	Cuantitativa	Numérica	Años
SEXO	Características genéticas, fisiológicas y sociales que identifican a las personas.	Características físicas del paciente observado.	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino
PRUEBA DE QuantiFERON-TB Gold	Técnica de enzimoinmunoensayo que posee antígenos específicos de Mycobacterium tuberculosis.	ESAT6-nulo y/o CFP10-nulo IU/ml ≥0.35 positivo <0.35 negativo	Cualitativa	Nominal	Positiva Negativa
PRUEBA DE TUBERCULINA	Derivado proteico purificado el cual indica que el individuo ha sido infectado en algún momento de su vida con una micobacteria.	Induración -Menor de 5mm negativo -Entre 5 a 9 mm intermedia -Mayor de 10 mm positiva	Cualitativa	Nominal	Positiva Negativa
INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE	Respuesta inmunitaria persistente a antígenos de M. tuberculosis adquiridos con anterioridad que no se acompaña de manifestaciones clínicas.	-Prueba de tuberculina o QuantiFERON-TB Gold positiva. -No presente manifestaciones clínicas.	Cualitativa	Nominal	SI NO

RADIOGRAFIA DE TORAX	Imagen obtenida tras la aplicación de radiaciones electromagnéticas.	Hallazgos localizados en partes altas y dorsales de los pulmones, opacidades, nódulos, fibrosis y calcificaciones.	Cualitativa	Nominal	Correlacionar No correlacionar
-------------------------	--	--	-------------	---------	-----------------------------------

4.8 INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

(Ver Anexos)

4.9 PROCEDIMIENTO PARA RECOLECCION DE DATOS

- Se identificaron los pacientes que se presentaron a la consulta externa del Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación que eran contacto de familiares con tuberculosis documentada por cultivo positivo.
- Posteriormente se llenó una boleta de recolección de datos con la edad y sexo del paciente, luego se realizó una radiografía de tórax, seguidamente las pruebas de QuantiFERON-TB Gold y tuberculina, las cuales fueron proporcionadas por la Clínica de Infecciosas del Hospital Roosevelt y Hospital Infantil de Infectología respectivamente. Se reevaluaron una semana después para dar a conocer los resultados. El QuantiFERON-TB Gold es un ensayo de diagnóstico in vitro que utiliza un cóctel de péptidos que simula la actividad de las proteínas ESAT-6, CFP-10, TB7.7 para estimular células en sangre total heparinizada. Dichas proteínas están vinculadas a la infección por Mycobacterium tuberculosis; Tras el periodo de incubación comprendido entre 16 y 24 horas, se centrifugan los tubos, se retira el plasma y se mide la cantidad producida de interferón mediante el método ELISA. Se considera que el resultado es positivo si es >0.35 IU/ml.
- Ya con los datos obtenidos se iniciaron las pruebas estadísticas de análisis.

4.10 PROCEDIMIENTO PARA GARANTIZAR LOS ASPECTOS ETICOS DE LA INVESTIGACION

- Se respeta la confidencialidad de los resultados
- Se necesitó consentimiento informado

4.11 PROCEDIMIENTO DE ANALISIS DE INFORMACIÓN

El análisis e interpretación de los resultados obtenidos se realizó por medio de:

-Sensibilidad: es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, se utiliza la formula siguiente: $S = a/a+c$

-Especificidad: es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, la formula a utilizar: $E = d/b+d$

-Valores Predictivos: miden la eficacia real de una prueba diagnóstica, el valor positivo da la probabilidad de tener la enfermedad si el resultado de la prueba es positivo y el negativo da la probabilidad de no tener la enfermedad si el resultado de la prueba diagnóstica es negativo. Formulas: $VPP = a/a+b$ $PVN = d/c+d$

-Índice de Concordancia Kappa: se basa en comparar la concordancia observada en un conjunto de datos, respecto a lo que podría ocurrir por mero azar, formula a usar:

$$K = Po - Pe/1 - Pe$$

V. RESULTADOS

CUADRO 1
Pacientes según edad

Edad	Numero	Porcentaje
1 mes - 3 años	14	34%
4 – 6	16	39%
7 – 9	6	15%
10 – 13	5	12%
TOTAL	41	100

CUADRO 2
Pacientes según sexo

Sexo	Numero	Porcentaje
Femenino	22	54%
Masculino	19	46%
TOTAL	41	100

CUADRO 3
Prueba de QuanTIFERON-TB Gold

Resultado de la Prueba	Estado de la enfermedad	
	Positivo	Negativo
Positiva	a 2	B 3
Negativa	c 0	D 36

$$\text{VPP} = a/a+b = 2/2+3 = 0.4*100 = 40\%$$

$$\text{VPN} = d/c+d = 36/0+36 = 1*100 = 100\%$$

$$\text{Sensibilidad} = a/a+c = 2/2+0 = 1*100 = 100\%$$

$$\text{Especificidad} = d/b+d = 36/3+36 = 0.92*100 = 92\%$$

CUADRO 4
Prueba de Tuberculina

Resultado de la Prueba	Estado de la enfermedad	
	Positivo	Negativo
Positiva	a 2	b 5
Negativa	c 0	d 34

$$\text{VPP} = a/a+b = 2/2+5 = 0.28*100 = 28\%$$

$$\text{VPN} = d/c+d = 34/0+34 = 1*100 = 100\%$$

$$\text{Sensibilidad} = a/a+c = 2/2+0 = 1*100 = 100\%$$

$$\text{Especificidad} = d/b+d = 34/5+34 = 0.87*100 = 87\%$$

CUADRO 5
Infección tuberculosa latente

	Numero	Porcentaje
SI	7	17%
NO	34	83%
TOTAL	41	100

CUADRO 6
Radiografía de tórax

	Numero	Porcentaje
Correlaciona	3	5%
No correlaciona	38	95%
TOTAL	41	100

CUADRO 7
Índice de concordancia entre las pruebas

PPD	QUANTIFERON TB		Total
	Positivo	Negativo	
Positivo	2	5	7
Negativo	3	31	34
Total	5	36	41

$$Po = a+d/n = 2+31/41 = 0.80$$

$$Pe = rt+su/n^2 = 7*5+34*36/1681 = 0.77$$

$$K = Po - Pe / 1 - Pe = 0.03 / 0.23 = 0.13$$

VI. DISCUSION Y ANALISIS

Se estudiaron un total de 41 pacientes que se presentaron a la consulta externa del Hospital Infantil de Infectología y Rehabilitación, 22 de sexo femenino y 19 de sexo masculino. La edad promedio fue de 4-6 años con 39% siguiéndole 1 mes a 3 años con 34%.

La prueba de QuantiFERON-TB Gold fue positiva en el 12% de los pacientes y la Prueba de tuberculina en el 17% teniendo lecturas superiores de 10 mm. Hay estudios que nos demuestran que la enfermedad de base puede alterar la respuesta a la tuberculina como lo son enfermedades dermatológicas en especial psoriasis, artritis reumatoide. En el estudio de Latorre y colaboradores, efectuado en 103 pacientes con psoriasis moderada a severa, susceptible de recibir terapia biológica o en seguimiento de la misma, se compararon dos pruebas de liberación de interferón gamma (QuantiFERON-TB Gold y T-SPOT TB) con la prueba de tuberculina, se encontró correlación entre las pruebas. Asimismo, otros estudios reportaron baja concordancia entre la prueba de tuberculina y QuantiFERON-TB Gold con otras enfermedades inflamatorias, como enfermedad inflamatoria intestinal y artritis reumatoide en poblaciones endémicas y no endémicas de tuberculosis.

El QuantiFERON-TB Gold es una prueba in vitro que mide la producción de interferón por parte de los linfocitos T como respuesta de memoria a antígenos micobacterianos a los que el sistema inmunitario estuvo previamente en contacto; mientras que la tuberculina es una prueba de hipersensibilidad retardada al microorganismo, mediada por células, así que la realización de ambas pruebas de manera simultánea no se contrapone en ningún momento.

En nuestro estudio, la sensibilidad del QuantiFERON-TB Gold fue del 100%, con un valor predictivo negativo del 100% y la Prueba de Tuberculina presentó los mismos resultados. Sin embargo cuando el resultado de la tuberculina es positivo, la posibilidad de falsos positivos es muy alta (especificidad 87%). En este punto el QuantiFERON-TB Gold adquiere su valor real porque es una prueba más específica (92%). En un metaanálisis realizado por Menzies y su grupo demuestran que las pruebas de liberación de interferón gamma son sumamente específicas, especialmente en poblaciones que han sido vacunadas con BCG, pero la sensibilidad de ambas pruebas es subóptima, porque ninguna de ellas es capaz de diferenciar entre tuberculosis latente y enfermedad activa.

Con respecto a que dos pacientes obtuvieron Prueba de Tuberculina positiva y QuantiFERON-TB Gold negativo podría explicarse por la negativización o reversión del QuantiFERON-TB Gold en el tiempo que ocurre luego de que la infección reciente es controlada y la respuesta inmunitaria cambia de células T activadas a células T de memoria, como se observó en un trabajo realizado en India, en el que 24% de los trabajadores que tenían QuantiFERON-TB Gold positivo se negativizó a los 18 meses.

Con los resultados obtenidos en este estudio, podemos decir que la prueba de tuberculina es una prueba sensible, pero su mayor validez resulta cuando es negativa, lo que confirma su utilidad como prueba de tamizaje, pero con poca especificidad, por lo que se requiere en los casos de resultados positivos, una prueba confirmatoria como el QuantiFERON-TB Gold para evitar falsos positivos que lleven a quimioprofilaxis innecesarias con la consiguiente toxicidad y resistencia medicamentosa.

Se considera que el acuerdo observado entre ambas pruebas está compuesto por un 13% del acuerdo máximo y un 87% del esperado por azar.

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1** La prueba de QuantiFERON-TB Gold obtuvo un VPP de 0.4 lo que indica que si la prueba es positiva la probabilidad que el paciente tenga enfermedad tuberculosa latente es del 40%.
- 6.1.2** La prueba de Tuberculina obtuvo un VPP de 0.28 lo que indica que si la prueba es positiva la probabilidad que el paciente tenga enfermedad tuberculosa latente es del 28%.
- 6.1.3** La prueba de QuantiFERON-TB Gold obtuvo un VPN de 1 lo que indica que si la prueba es negativa la probabilidad que el paciente no tenga enfermedad tuberculosa latente es del 100%.
- 6.1.4** La prueba de Tuberculina obtuvo un VPN de 1 lo que indica que si la prueba es negativa la probabilidad que el paciente no tenga enfermedad tuberculosa latente es del 100%.
- 6.1.5** QuantiFERON-TB Gold tiene una sensibilidad del 100% al igual que la prueba de Tuberculina, sin embargo cuando el resultado de la tuberculina es positivo, la posibilidad de falsos positivos es muy alta (especificidad 87%). En este punto el Quantiferon-TB Gold adquiere su valor real porque es una prueba más específica (92%).
- 6.1.6** La incidencia de tuberculosis latente en pacientes pediátricos contacto se obtuvo que es de un 17%.
- 6.1.7** La sensibilidad es de 40% y especificidad del 92% de QuantiFERON-TB Gold

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1** El QuantiFERON-TB Gold usado en este estudio demostró ser una prueba que puede usarse con validez en nuestra población para confirmar o detectar casos de tuberculosis latente, sin embargo los costos que implicaría el uso rutinario de esta prueba para nuestro sistema de salud son altos, se considera que la tuberculina debe ser la prueba de tamizaje rutinaria y el QuantiFERON-TB Gold se reserve para la confirmación de los resultados positivos de la prueba de tuberculina o en los casos que haya dudas en el diagnóstico.
- 6.2.2** Realizar más estudios con el fin de profundizar en el uso de QuantiFERON-TB Gold y prueba de Tuberculina.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Alessandra B, Paola M, Sara C, Melania R, et al. Tuberculin skin test and Quantiferon in children. *New Microbiologica (Italy)*. 2013; 36(1): 153-156.
2. Beatriz B, Elena B, Maria C, Nora D, et al. Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil. *Arch Argent Pediatr (Argentina)*. 2002; 100(2): 159-178.
3. Carlos E, Andres B. Interpretacion de la PPD, fundamentos fisiopatológicos y enfoque práctico. *Revista Neumología (Colombia)*. 2005; 19(1): 11-17.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for using interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR (United States)*. 2010; 59(5): 1-28.
5. Daniela G, Claudia M, Andrea A, Marcela G. Estudio del niño en contacto con paciente tuberculoso. *Rev chil infectol (Chile)*. 2010; 25(5): 423-428.
6. Garcia G, Palacios J, Fernandez V, Fernandez Q, et al. Comparison of tuberculin skin test and Quantiferon TB Gold in tube in the diagnosis of latent tuberculosis infection in a prospective community study of contacts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 2010; 181: 1-9.
7. Gonzales G, Fernandez Q, Garcia G. Mesa redonda: actualización del abordaje de la tuberculosis en pediatría. *Bol Pediatr (Cantabria)*. 2011; 51: 230-233.
8. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Guía de Manejo de Tuberculosis Fármaco-Resistente en Guatemala. Guatemala. 2011.
9. Hassan M, Tony H, Suzanne V, Deborah A, et al. The tuberculin skin test versus Quantiferon TB Gold in predicting tuberculosis disease in an adolescent cohort study in South Africa. *Plus one (Canada)*. 2011; 6(3): 1-7.

10. Hatice O, Sami H, Vefic A, Nevin H. Comparison of Quantiferon test with tuberculin skin test for the detection of tuberculosis infection in children. *Inflammation*. 2012; 35(4): 1518-1524.
11. Helena J, Michael L. Advances in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection. *Fam Med (United States)*. 2014; 27(1): 704-7012.
12. Hong T, Piyarat S, Thanyawee P, Tawee C, et al. Comparing Interferon-Gamma release assays to tuberculin skin test in thai children with tuberculosis exposure. *Plos One (London)*. 2014; 9(8): 1-13.
13. Howley M, Painter J, Katz D, Graviss E, et al. Evaluation of Quantiferon-TB Gold in tube and tuberculin skin tests among immigrant children being screened for latent tuberculosis infection. *PubMed (United States)*. 2014.
14. Isabel N, Viviana R. ¿Es suficiente la prueba de tuberculinica para el diagnóstico de la infección tuberculosa? *Medicina (Buenos Aires)*. 2009; 69: 359-369.
15. Jesus D, Concha C, Miguel G, Inmaculada S. Estudio comparativo de Quantiferon-TB Gold IT frente a tuberculina para el diagnóstico de la infección tuberculosa latente en estudios de contactos. *Elsevier (España)*. 2011; 137(7): 289-296.
16. Juan R. Tuberculosis latente. *Rec Chil Enf Respir (Chile)*. 2012; 28: 61-68.
17. Lily M, Mailis M, Julian A, Adriana D, et al. Agreement between Quantiferon- TB Gold in-tube and the tuberculin skin test and predictors of positive test results in Warao Amerindian pediatric tuberculosis contacts. *BMC Infectious Diseases (Venezuela)*. 2014; 14(1): 383.
18. Luis G, Amparo C, Elena C, Daniel D, Emma F, et al. Infeccion tuberculosa y estudio de contactos. 1^a ed. Santiago de Compostela: Xunta de Galicia; 2010.
19. Olga P, Jaime M. Tuberculosis en niños. *CCAP (Cartagena)*. 2010; 10(2): 62-69.

20. Pericas B. Cribado tuberculinico: prevención de la tuberculosis. Rev Pediatr Aten Primaria (Barcelona). 2011; 13(52): 611-628.
21. Rivero C. Tuberculosis en la edad pediátrica. AEPap (España). 2014; 12(2): 1-4.
22. Salinas C, Ballaz A, Diez R, Iza J, et al. Estudio de contactos en niños y adolescentes usando el Quantiferon-TB gold in-tube. An Pediatr (Barcelona). 2011; 74(6): 363-370.
23. Thomas R. Quantiferon-T Gold fact sheet. NYC Healt(United States). 2007; 1-2.
24. Tom G, Nicole R, Georgia A, Jim P, et al. A three-way comparison of tuberculin skin testing, Quantiferon-TB Gold and TB-SPOT.TB in children. Plos One (London). 2008; 3(7): 1-8.
25. Victorino F, Jose C. Tuberculosis. 3^a edición. Buenos Aires: Mediterraneo. 2010; 18-22.

VIII. ANEXOS

8.1 BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

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

Número de registro _____

1. Edad _____

2. Sexo _____

3. Prueba de QuanTIFERON-TB Gold

Valor _____ Positiva
Negativa

4. Prueba de Tuberculina

Valor _____ Positiva
Negativa

5. Infección tuberculosa latente

SI

NO

6. Radiografía de tórax

Correlaciona
No correlaciona

PERMISO DE AUTOR PARA COPIAR TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: QUANTIFERON-TB GOLD VERSUS PRUEBA DE TUBERCULINA 1para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.