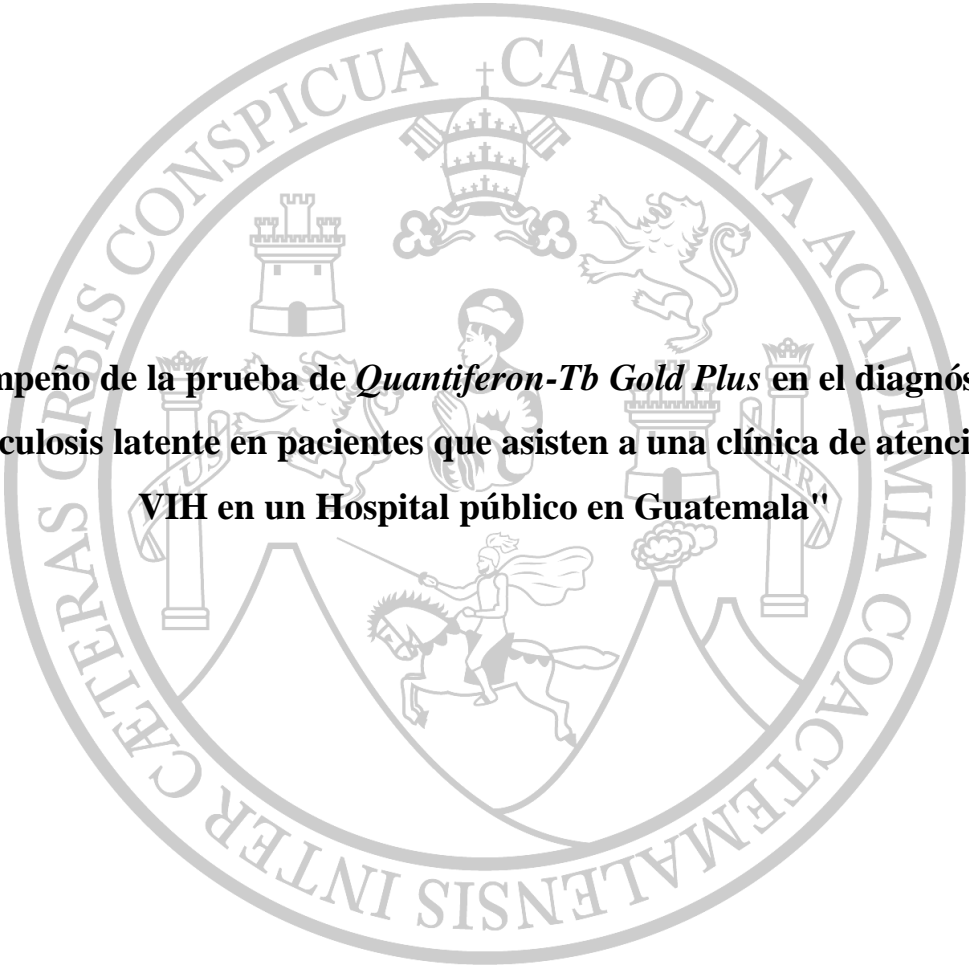


**UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a large, circular emblem. It features a central shield with a figure on horseback, a castle, and a lion. The shield is surrounded by a circular border containing the Latin motto "CETTERAS GIBIS CONSPICUA CAROLINA ACADEMIA COACTEMALENSIS INTER".


**"Desempeño de la prueba de *Quantiferon-Tb Gold Plus* en el diagnóstico de tuberculosis latente en pacientes que asisten a una clínica de atención en VIH en un Hospital público en Guatemala"**

**Ingrid Lizeth Vásquez Chávez  
Carlos Benjamín Salazar Batres**

**Químicos Biólogos**

**Guatemala, Agosto 2018**

**UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**



**"Desempeño de la prueba de *Quantiferon-Tb Gold Plus* en el diagnóstico de tuberculosis latente en pacientes que asisten a una clínica de atención en VIH en un Hospital público en Guatemala"**

**Seminario de Investigación**

**Presentado por**

**Ingrid Lizeth Vásquez Chávez  
Carlos Benjamín Salazar Batres**

**Para optar al título de  
Químicos Biólogos**

**Guatemala, Agosto 2018**

## **JUNTA DIRECTIVA**

Dr. Rubén Dariel Velásquez Miranda	Decano
Licda. Elsa Julieta Salazar Meléndez de Ariza, M.A.	Secretaria
MSc. Miriam Carolina Guzmán Quilo	Vocal I
Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	Vocal II
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera	Vocal III
Br. Andreina Delia Irene López Hernández	Vocal IV
Br. Carol Andrea Betancourt Herrera	Vocal V

## **ACTO A QUIEN DEDICAMOS**

- A Dios** Por ser nuestro guía y darnos la fortaleza necesaria para recorrer este largo camino.
- A nuestros padres** Por su inmenso amor, dedicación, apoyo, paciencia, cariño y ser ejemplos de nobleza y de fuerza.
- A nuestros hermanos** Por su apoyo y cariño a lo largo de nuestra carrera.
- A nuestros Abuelitos** Por ser una guía en nuestro camino profesional.
- A nuestros tíos y primos** Por todo su apoyo, consejos y amor brindado.
- A nuestros Amigos** Por compartir el camino de nuestra carrera, brindarnos su amistad y sobre todo apoyarnos en todo momento.
- A nuestros Catedráticos** Por compartirnos sus conocimientos y formarnos como profesionales.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, por darnos la vida y ser una guía en este largo camino. Además de colocar en nuestro camino a personas que sin esperar nada a cambio nos ayudaron a desarrollarnos como profesionales.

A la Universidad de San Carlos de Guatemala, por ser nuestra Alma Mater y formarnos como profesionales.

A Dra. Blanca Samayoa, Licda. Brenda Guzmán y Licda. Danicela Mercado por proporcionarnos su asesoría, sus enseñanzas, sus palabras de aliento y su confianza en nosotros.

A Industrias KRON de Guatemala por la donación de los Kits de Quantiferon-Tb Gold plus, ya que fue la base fundamental y sin los cuales no hubiéramos podido realizar esta investigación.

A M.A. Margarita Paz de Ramírez por su valiosa opinión en cuanto a las revisiones realizadas.

Al Laboratorio de Microbiología de la Asociación de Salud Integral por abrirnos las puertas y hacer posible esta investigación.

A Lic. Luis Alfonso Aguirre y a Licda. Narda Medina, por brindarnos su asesoría y apoyo incondicional.

A Nuestros padres por el amor, apoyo incondicional y las fuerzas para seguir adelante y no rendirnos.

A nuestros amigos, por estar presentes brindándonos su apoyo y amistad incondicional.

## INDICE

I.	RESUMEN .....	8
II.	ÁMBITO DE LA INVESTIGACIÓN .....	9
III.	ANTECEDENTES .....	10
	A. Generalidades .....	10
	B. Epidemiología .....	10
	C. Quantiferon-TB Gold Plus .....	11
	1. Generalidades de la Prueba.....	11
	2. Quantiferon- TB Gold Plus y otras pruebas diagnósticas de ITBL .....	11
	D. Patogenia y Respuesta inmune .....	13
	E. VIH/TB.....	14
	F. Pruebas de diagnóstico para TB Activa .....	15
	1. Baciloscopia.....	15
	2. Cultivo .....	15
	3. Método de Tipificación.....	16
	G. Interpretación del Desempeño de Pruebas .....	16
	H. Tratamiento de la ITBL.....	17
IV.	JUSTIFICACIÓN .....	19
V.	OBJETIVOS .....	21
	A. General .....	21
	B. Específicos .....	21
VI.	HIPÓTESIS .....	22
VII.	MATERIALES Y MÉTODO .....	23
	A. Universo y Muestra .....	23
	1. Universo de Trabajo .....	23
	B. Muestra.....	23
	1. Criterios de Inclusión.....	23
	2. Criterios de Exclusión .....	23
	C. Recursos .....	23
	1. Humanos.....	23
	2. Institucional .....	23
	D. Materiales y Equipo .....	24
	E. Metodología .....	24
	F. Procedimientos .....	24

G. Diseño Estadístico .....	25
H. Tipo de investigación .....	25
I. Diseño de la Muestra.....	25
J. Técnicas de Recolección de información.....	25
K. Técnicas de análisis de Datos.....	26
VIII. RESULTADOS .....	27
IX. DISCUSIÓN .....	32
X. CONCLUSIONES .....	35
XI. RECOMENDACIONES.....	36
XII. REFERENCIAS.....	37
XIII. ANEXOS .....	46
A. Anexo 1. Tablas.....	46
B. Anexo 2. Figuras .....	51

## I. RESUMEN

La infección de tuberculosis latente (ITBL), representa uno de los mayores obstáculos que dificultan el control y erradicación de la tuberculosis en el mundo. En pacientes que sufren de VIH/SIDA, ha sido de vital importancia la detección temprana de ITBL ya que existe el riesgo de reactivación de la enfermedad.

El objetivo de este estudio fue evaluar el desempeño de la prueba de Quantiferon-Tb Gold plus (QTF-plus) para el diagnóstico de ITBL en pacientes con VIH que asisten a un hospital público en Guatemala.

Siendo un estudio de tipo descriptivo transversal, a partir de una muestra de 200 pacientes con VIH, mayores de edad, a los cuales se les realizó la prueba de QTF-plus durante septiembre del año 2017 a enero del 2018. La muestra de estudio estuvo comprendida por 78.0% (n=156) de pacientes masculinos, el resto eran pacientes femeninas. Se observó un resultado positivo para la prueba de QTF-plus en un 16.5% (n=33) de los pacientes; 18.2% (n=6) fueron diagnosticados con tuberculosis activa y 81.8% (n=27) con ITBL.

El análisis estadístico se realizó en los programas EpiDat, Microsoft Excel, EpiInfo y MedCalc. Donde se analizó la sensibilidad, especificidad y las características epidemiológicas de la población con respecto a la prueba de QTF-plus.

Entre los resultados obtenidos se determinó que el desempeño de la prueba de QTF-plus alcanzó una sensibilidad de 93.5% (IC<sub>95%</sub>= 85.1 - 101.9) y una especificidad de 97.6 % (IC<sub>95%</sub>= 92.4 - 102.8), no se encontró una asociación significativa entre la carga viral, recuento de Linfocitos T CD4+ y el resultado positivo para la prueba de QTF-plus (valor p > 0.05); Así mismo, las características clínicas encontradas (signos y síntomas clínicos, diagnóstico de tuberculosis previa y anomalías en la placa de tórax), se asociaron significativamente con respecto al resultado positivo de la prueba de QTF-plus (p <0.05).

Por lo que QTF-plus constituye una herramienta útil para el diagnóstico de ITBL en pacientes con VIH, proporcionando un diagnóstico más específico, reduciendo el número potencial de tratamientos y mejorando su calidad de vida.



## II. ÁMBITO DE LA INVESTIGACIÓN

El Hospital General San Juan de Dios, es un hospital público urbano y de referencia, que brinda atención a las necesidades de salud en la sociedad guatemalteca, entre ellos neonatos, pediátricos, jóvenes, adultos, de la tercera edad, privados de libertad, entre otros. El hospital se encuentra en el municipio de Guatemala y se estima que en el año 2016 atendió a 993,815 pacientes, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE).

En este Hospital, se encuentra la Clínica Familiar “Luis Ángel García”, cuya función es el diagnóstico de pacientes infectados por el VIH los cuales pueden presentar diferentes patologías micóticas y tuberculosas. Es en esta área donde se realizó este estudio, en el cual se pretendió determinar el desempeño de la prueba de *Quantiferon- Tb Gold Plus* (QTF-plus) en el Diagnóstico de detección de tuberculosis latente.

La información recolectada permitió determinar la efectividad de la prueba QTF-plus para detectar tuberculosis latente en pacientes con VIH.

### III. ANTECEDENTES

#### A. Generalidades

La tuberculosis (TB) es una enfermedad causada por *M. tuberculosis* (*Mtb*), cuya transmisión se produce fundamentalmente por vía aérea y afecta principalmente el sistema respiratorio (pulmones), aunque también puede afectar otras partes del cuerpo, como el cerebro, los riñones o la columna vertebral. (Arias, *et al.*, 2013). Aquellos individuos con una respuesta inmune adecuada, que son expuestos a los bacilos tuberculosos pueden desarrollar la infección latente (ITBL) proceso en el cual el bacilo persiste en un estado de latencia durante períodos prolongados, con la probabilidad de que la infección latente progrese y se convierta en activa a lo largo de su vida (Álvarez, Borrero, Reyes, Camacho, Mohd, Sarmiento,... Acosta, 2009).

La infección latente por *Mtb* representa uno de los mayores obstáculos que dificultan el control y erradicación de la TB en el mundo. Según la OMS (2016a) la tuberculosis es una de las diez causas principales de mortalidad en el mundo, aumentando el número de casos de la enfermedad debido al auge de otras enfermedades que debilitan el sistema inmunitario como el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Durante el siglo pasado se implementó la utilización de la prueba cutánea de la tuberculina (TST, por sus siglas en inglés) para cuantificar la exposición a *Mtb*, no obstante, dicha prueba presenta limitaciones en su desempeño, sensibilidad y especificidad, siendo la única prueba inmunológica aprobada en Estados Unidos. Lo anterior llevó a la necesidad de diseñar otros métodos, que fueran capaces de detectar una respuesta inmunitaria específica contra el bacilo y en el año 2001 aparece la prueba de ensayo de liberación de Interferon- $\gamma$  (IGRAS, por sus siglas en inglés) el cual mide la cantidad de Interferón- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) producida por el sistema inmune ante *Mtb* (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2010).

#### B. Epidemiología

Anualmente alrededor de nueve millones de personas desarrollan tuberculosis activa y un tercio de la población, aproximadamente dos millones desarrollan infección por tuberculosis latente (ITBL) los cuales no presentan síntomas ni son contagiosas (CDC, 2010). Por lo que el diagnóstico de la infección latente es un componente clave para la prevención y

disminución de los casos de TB activa. Para determinar si un individuo padece ITBL pueden ser utilizadas las IGRAs o la TST, también conocida como prueba de Mantoux (OMS, 2015)

En 2015 el número mundial estimado de nuevos casos (incidentes) de TB fue 10,4 millones y el 11% de estos casos se presentaron en personas VIH-positivas representaron un total de 1,2 millones de todos los casos nuevos de TB. Se calcula que hubo 1.4 millones de muertes por TB en 2015 y 0.4 millones de muertes adicionales como consecuencia de la enfermedad de TB entre las personas que viven con el VIH. (OMS, 2016b).

Datos reportados a la OMS, en el 2015, sobre la carga de tuberculosis en Guatemala, indican que 14% de las personas VIH-positivas (iniciando la atención), empezaron el tratamiento preventivo de TB y así mismo el 50% de niños menores de cinco años, que están en contacto con familiares de casos de TB bacteriológicamente confirmados, también se encuentran en tratamiento preventivo. (OMS, 2017). El tratamiento de la ITBL es fundamental para mantener un continuo descenso en las tasas de incidencia de la tuberculosis.

## **C. Quantiferon-TB Gold Plus**

### **1. Generalidades de la Prueba**

Es un ensayo que mide la reacción inmunitaria celular (RIC) ante antígenos peptídicos que simulan ser proteínas micobacterianas. Estas proteínas, ESAT-6 y CFP-10, no aparecen en ninguna cepa de la vacuna del bacilo de Calmette-Guérin (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 *Mtb* 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- $\gamma$ . La detección y posterior cuantificación de IFN- $\gamma$  constituye la base de este ensayo (QIAGEN, 2016).

### **2. Quantiferon- TB Gold Plus y otras pruebas diagnósticas de ITBL**

No existe una prueba de oro para detectar a los individuos sanos infectados con *Mtb*. Históricamente la prueba más utilizada para el diagnóstico de la ITBL es la prueba cutánea de hipersensibilidad retardada al derivado proteico purificado (PPD por sus siglas en inglés) del bacilo de Koch o también conocida como TST (Farga y Rodriguez, 2012, p 62).

Un resultado positivo de TST ayuda a determinar si una persona está infectada por *Mtb*. Sin embargo, hay varios factores que interfieren al interpretar el resultado de TST. La sensibilidad de la prueba se reduce en los pacientes VIH-positivos, especialmente cuando el recuento de linfocitos T CD4+ es inferior a 100 células /mm<sup>3</sup> y la posibilidad de la respuesta anérgica impide la correcta interpretación de la prueba. Por otro lado, en los países donde la vacuna de BCG sigue siendo administrada, el resultado de un TST positivo se atribuye con frecuencia a la reacción cruzada, con las proteínas presentes en la cepa vacunal (Brock, et al, 2006; Leyten, et al, 2007). De hecho, se ha demostrado que al administrar la vacuna BCG, aumenta el resultado de un TST positivo, especialmente si se da dentro de los últimos 15 años. Además, TST también reacciona de manera cruzada con las proteínas de las micobacterias del complejo *Mycobacterium avium* y otras bacterias no tuberculosas (Ver Anexos, Tabla 1) (OPS, 2015)

Los avances en las técnicas de inmunodetección han permitido el desarrollo de sistemas de diagnóstico alternativos como herramientas para diagnosticar la infección latente de TB. El descubrimiento del papel de los linfocitos T y la secreción de IFN- $\gamma$  en la infección por *Mtb* han llevado al desarrollo de inmunoensayos, los IGRAs que miden la liberación de INF- $\gamma$  al entrar en contacto con la sangre del individuo infectado con antígenos casi exclusivos del complejo *Mtb* (Balcells, *et al.*, 2008).

En la actualidad, dos ensayos de liberación de INF- $\gamma$ , están aprobados por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) y disponibles comercialmente: Quantiferon Tb-Gold Plus In-Tube (QFT-GIT, por sus siglas en inglés) y T-SPOT. Los antígenos utilizados por las pruebas disponibles comercialmente (ESAT-6 y CFP-10) están ausentes en la vacuna del bacilo de BCG y en la mayoría de micobacterias no tuberculosas. El ensayo QFT-GIT determina la producción de IFN- $\gamma$  o la activación de linfocitos en tres situaciones concretas: Tras exponer el plasma a los antígenos micobacterianos, a heparina (control negativo) y a fitohemaglutinina, estimulador inespecífico de activación linfocitaria en condiciones normales (control positivo o mitógeno), utilizando tubos de recogida de sangre específicos para sangre total. La sangre se extrae en los tubos y se incuba entre 16 a 24 horas. Posteriormente se retira el plasma para determinar si se ha producido IFN- $\gamma$  como reacción a los antígenos peptídicos (QIAGEN, 2016). A diferencia de

éste, el T-SPOT no utiliza sangre total sino que precisa la separación previa de células mononucleares para su estimulación, y la presencia de IFN- $\gamma$  se determina por ELISA spot en lugar de ELISA (Cascante, Pascal, Eguía y Hueto, 2007).

Estas técnicas sólo miden la respuesta inmunológica del huésped, pero los IGRAs parecen ser más sensibles que el PPD, y no hay interferencia en pacientes que fueron inmunizados por la vacuna BCG, ya que los antígenos peptídicos (ESAT-6 y CFP-10) están ausentes del genoma de *M. bovis*, además de no existir reacción cruzada por micobacterias ambientales, entre otras ventajas (Craviotto, y Limongi, 2012; Restrepo, 2004, 206).

Se han publicado varios estudios donde se ha investigado la eficacia de los ensayos basados en INF- $\gamma$  en el diagnóstico de la tuberculosis latente en pacientes con infección por VIH, y en distintas poblaciones. En la tabla 2 (Ver anexos), se resume los principales resultados de algunos estudios en los que se evalúa la utilidad diagnóstica de las técnicas de IGRAs y PPD. La mayoría de publicaciones, sugieren que en pacientes VIH positivos, el QFT-GIT es el método más sensible para detectar ITBL que las pruebas de tuberculina cutánea; no obstante, ninguna de ellas identifica de manera confiable la ITBL en pacientes asociados a un recuento de Linfocitos T CD4+ < 100 células/mm<sup>3</sup>, lo que no permite excluir con certeza la infección tuberculosa en estos casos (Luetkemeyer, *et al*, 2007, 737).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en las directrices sobre la atención de la ITBL (2015); se describe el algoritmo para el estudio y tratamiento de la ITBL. Este consiste primero en preguntar si la persona presenta síntomas de TB, para descartar la presencia de TB activa u otras enfermedades. Además se debe utilizar la PPD o los IGRAS para diagnosticar la ITBL en los países de ingresos altos e ingresos medios altos cuya incidencia estimada de TB sea inferior a 100 por 100,000 habitantes (Ver Anexos, Figura 1).

#### **D. Patogenia y Respuesta inmune**

La infección por micobacterias se produce por inhalación de aerosoles de una persona infectada, que al expectorar produce gotas de Flügge (núcleos goticulares), las cuales contienen de tres a diez bacilos infecciosos (Uribarren, 2013). Estas gotas son lo suficientemente pequeñas para atravesar el aparato mucociliar bronquial y así alcanzar los

alvéolos donde comienza la multiplicación, desarrollando una lesión inicial conocida como nódulo de Ghon (Universidad de la República, 2006).

La respuesta celular, constituye la respuesta inmune protectora a *Mtb*, y es generada cuando los antígenos del bacilo son presentados por medio de los macrófagos a los linfocitos T CD4+, estos se activan y empiezan a secretar IFN- $\gamma$ , algunos linfocitos T CD4+ se diferencian y convierten en células de memoria de larga vida (García, Figueroa, 2001).

El IFN- $\gamma$  constituye una citocina potente fundamental en la mediación de la respuesta inmunitaria adaptativa frente a *Mtb*, es por ello que al utilizar la prueba de QFT-GIT los antígenos peptídicos (ESAT-6 y CFP-10) ayudan a estimular la presencia de una respuesta activándose los linfocitos T específicos frente a los antígenos de la micobacteria, y secretaran IFN-  $\gamma$ , evidenciando el contacto previo o actual con el agente patógeno (Machado, Acosta, Orozco, Bravo y Dimakis, 2015).

#### **E. VIH/TB**

En dos estudios con un total de 34 sujetos infectados por VIH con tuberculosis activa, la sensibilidad de QFT-GIT fue de 81%. En otro estudio la sensibilidad de Quantiferon-TB Gold Plus y el TST fue similar (81 y 85% respectivamente  $p>0.99$ ). La sensibilidad de Quantiferon-TB Gold Plus no es significativamente diferente en personas con infección por VIH que sin infección (81% y 73% respectivamente,  $p=0.59$ ). En otro estudio en Zambia involucran 112 personas (59 son infectados con VIH, 37 no infectados por el virus y 16 no tamizados) en los que la tuberculosis activa ha sido diagnosticada con muestras de esputo, QFT-GIT y TST son significativamente menos sensibles en personas infectadas con VIH que personas no infectadas con VIH (76% comparado con 81% para TST,  $p=0.04$ ) (CDC, 2010).

Entre personas con infección por VIH, QFT-GIT tiende a ser superior que a TST (76% y 55%, respectivamente;  $p=0.06$ ). Sin embargo, la reducción de la sensibilidad TST podría haber resultado de la lectura tardía de TST, el cual se leyó 48-164 horas después de la inyección de PPD. Los recuentos bajos de linfocitos T CD4+ están asociados con falsos negativos e indeterminados en la prueba de QFT-GIT. La comparación de publicaciones no ha demostrado diferencias significativas en resultados positivos para QFT-GIT y TST entre

personas infectadas por VIH. Los resultados de QFT-GIT de dos estudios sugieren que la proporción de resultados indeterminados entre personas infectadas por el VIH (17% y 19%, respectivamente) es similar a la proporción entre personas no infectadas (14% y 0,  $p = 0,88$  y  $p = 0,18$ , respectivamente) (CDC, 2010).

Sin embargo, en otro estudio entre personas infectadas con VIH, los recuentos de linfocitos T CD4+ fueron más bajos en aquellos con resultados indeterminados en comparación con aquellos con resultados positivos o negativos ( $p < 0,01$ ). Entre las personas con otras condiciones inmunosupresoras, las comparaciones publicadas no muestran un acuerdo consistente entre los resultados de QFT-GIT y los de TST. Sin un "estándar de oro" de diagnóstico para la LTBI, las exactitudes tanto de la prueba de Quantiferon-TB Gold Plus como de la TST son inciertas. (CDC, 2010)

## **F. Pruebas de diagnóstico para TB Activa**

Existen varios factores que pueden ayudar al diagnóstico de la tuberculosis activa, entre éstos se encuentran: los antecedentes médicos, examen físico completo, pruebas serológicas, radiografía de tórax, microbiología diagnóstica y resistencia a medicamentos, entre otros. (Ver Anexos, figura 2)

### **1. Baciloscopia**

La baciloscopia consiste en la capacidad de las micobacterias para incorporar y retener ciertos colorantes ante la acción de ácido y alcohol, propiedad conocida como ácido-alcohol-resistencia. (Mora, Ruelas, Tapia, De León y Velásquez, 2003). Con la coloración de Ziehl-Neelsen los bacilos se observan como bastoncitos delgados, ligeramente curvos, rojo fucsia, destacándose claramente contra el fondo azul (Sequeira y Malbran, 2008). Es un método de detección rápida y se usa para diagnosticar la tuberculosis pulmonar. Posee una sensibilidad del 90% y una especificidad del 98%. (Mora, *et al*, 2003). Es de ayuda para diferenciar el diagnóstico de enfermedad tuberculosa activa de ITBL.

### **2. Cultivo**

Es el estándar de oro para el diagnóstico e identificación del bacilo. Es la técnica de mayor sensibilidad en la detección de *Mtb* porque requiere la presencia de sólo 10 bacilos/mL

en la muestra para obtener un resultado positivo. Se utiliza cuando existe una sospecha de escasa población bacilar, además de pacientes que presentan imágenes radiológicas patológicas pulmonares, pacientes pediátricos, prueba de Quantiferon positiva y en muestras de procedencia extrapulmonar que poseen cantidades reducidas de bacilos (Broglia, *et al*, 2002; Ministerio de ciencia e Innovación, 2010).

En el cultivo de micobacterias se utiliza el medio de Löwenstein-Jensen, medio en el cual las colonias típicas de *Mtb* son secas, rugosas y con una leve coloración marfil. Se confirma realizando un frotis con una colonia seguido de una tipificación para descartar la presencia de otras especies. (Garrido, 2011; Instituto de Salud Pública, sf.) También se pueden utilizar medios de cultivo líquidos MGIT (Mycobacterial Growth Indicador Tube), que son más rápidos y además permiten realizar pruebas de susceptibilidad en este tipo de medios. (Piffardi, Luna, Sakurada y Lepe, 2004).

### **3. Método de Tipificación**

La primera aplicación de las técnicas basadas en la detección de ácidos nucleicos tuvo lugar con la introducción de sondas comerciales de ADN no radiactivas. Actualmente, se comercializan sondas específicas para los complejos *Mtb* y *M. avium-intracellulare*, *M. gordonae* y *M. kansasii* (Piffardi, Luna, Sakurada y Lepe, 2004).

En los últimos años se han utilizado algunas técnicas moleculares disponibles comercialmente, basadas en amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) directamente sobre muestras clínicas o a partir de cultivos. Estas pruebas moleculares disminuyen el tiempo de diagnóstico de 28 días a 48 horas (Ortiz y Aristizábal, 2013).

### **G. Interpretación del Desempeño de Pruebas**

La evaluación del desempeño de una prueba diagnóstica comienza por la cuantificación y/o estimación de la magnitud de los errores que pueden cometerse o, su inverso, la magnitud de los aciertos que se cometen al intentar "adivinar" un diagnóstico a partir de los resultados que brinde dicho procedimiento (Xunta de Galicia y OPS, 2006). Hoy en día, términos tales como "sensibilidad", "especificidad" y "valores predictores" son utilizados frecuentemente en el vocabulario médico para referirse al análisis de las



propiedades de un test diagnóstico (Cerdeja y Cifuentes, 2010). De esta manera se pretendió analizar el desempeño diagnóstico de la prueba de QFT-GIT.

La exactitud de las pruebas diagnósticas se evalúa comparando los resultados de la prueba con los del patrón de referencia (estándar de oro), que identifica el diagnóstico verdadero. Para pruebas con resultados dicotómicos, la evaluación se concreta en distintos indicadores de validez: sensibilidad (probabilidad de que la prueba dé positiva si la enfermedad o condición de estudio está presente), especificidad (probabilidad de que la prueba dé negativa si la enfermedad está ausente) y los valores predictivos positivo (probabilidad de tener la enfermedad si la prueba ha sido positiva) y negativos (probabilidad de no tener la enfermedad si la prueba ha sido negativa) (Bellmunt, 2007). En ocasiones no existe un estándar de oro, en estos casos, la combinación de exámenes, permite aumentar la precisión del diagnóstico. (Xunta de Galicia y OPS, 2006)

Para aquellas pruebas diagnósticas que generan resultado cuantitativos u ordinales (numero, rango, o nivel) que permite separar a los enfermos de los no enfermos, se necesita establecer un punto de corte, sobre el cual se apoya la presencia del diagnóstico y bajo el cual se rechaza, o viceversa. El indicador general de eficacia para este tipo de pruebas, es llamada curva ROC (*Receiver Operating Characteristic curve*) (Xunta de Galicia y OPS, 2006; Cerdeja y Cifuentes, 2012)

La curva ROC constituye un método estadístico para determinar la exactitud diagnóstica de pruebas que utilizan escalas continuas, siendo utilizadas con tres propósitos específicos: determinar el punto de corte en el que se alcanza la sensibilidad y especificidad más alta, evaluar la capacidad discriminativa de la prueba diagnóstica (su capacidad para diferenciar sanos de enfermos), y comparar la capacidad discriminativa de dos o más test diagnósticos que expresan escalas continuas, siendo el caso de la prueba diagnóstica QFT-GIT (Cerdeja y Cifuentes, 2012)

## **H. Tratamiento de la ITBL**

El tratamiento de la ITBL, tiene gran impacto ya que reduce considerablemente el riesgo de que la infección se convierta en enfermedad. Se debe iniciar luego de que se

descarte la posibilidad de que la persona tenga la enfermedad de tuberculosis activa, y cuando se realice el diagnóstico de tuberculosis latente (OMS, 2015).

El esquema de tratamiento para la infección tuberculosa latente generalmente consiste en la administración de monoterapias, se han propuesto cuatro esquemas posológicos para el tratamiento se utilizan los medicamentos: isoniazida (INH), rifapentina (RPT) o rifampicina (RIF). El tratamiento debe modificarse si el paciente ha tenido contacto con una persona que tiene enfermedad de tuberculosis resistente a los medicamentos. (Ver Anexo, Tabla 3) (CDC, 2016).

Para el tratamiento de tuberculosis activa, se han estandarizado la utilización de cuatro drogas: Rifampicina (RIF), isoniacida (INH), etambutol (EMB) y pirazinamida (PZA) (Ver anexos, tabla 4). La primera fase dura dos meses (llamada intensiva) con las cuatro drogas; la segunda fase dura aproximadamente cuatro meses con dos drogas (RIF e INH) y se cuenta con medicamentos de segunda línea (De la Iglesia y Morbidoni, 2006). Los medicamentos de segunda línea o subsidiarios son: el ácido p-aminosalicílico (PAS), etionamida, cicloserina, las fluoroquinolonas (ofloxacina (Ofx), levofloxacina (Lfx)) y aminoglucósidos (kanamicina (Km) y amikacina (Amk)) y se utilizan en caso de reacciones adversas y resistencia a fármacos tradicionales. Los tratamientos con estos fármacos deben ser indicados por un especialista (Ver anexos, tabla 5) (Fernández, *et al*, 2009).

#### IV. JUSTIFICACIÓN

Para el año 2015 la OMS, había informado una tasa de incidencia de 25 por cada 100,000 personas con tuberculosis en Guatemala. De estas personas, 1.7 de cada 100,000 habitantes presentaron coinfección con VIH (OMS, 2017). En 2009, se registraron 3,170 casos, de los cuales el 77% fueron curados, el 9.2% abandonaron el tratamiento y 5% fallecieron, considerando a Guatemala como uno de los nueve países latinoamericanos con mayor índice de incidencia de este flagelo durante el año 2013 (OMS, 2015; OMS, 2017).

Esta enfermedad adquiere un carácter reemergente en el país debido al aumento de diferentes factores de riesgo entre estos: el deterioro del sistema de salud, el aumento de la población de escasos recursos económicos, el hacinamiento, la deficiencia alimentaria y una mayor incidencia de pacientes diagnosticados con VIH/SIDA, que hacen de esta una enfermedad de atención, control y prevención inmediata. (Herrera, 2006)

En pacientes que sufren de VIH/SIDA, ha sido de vital importancia la detección temprana de una de las formas clínicas de TB: infección por tuberculosis latente, ya que existe el riesgo de reactivación de la infección. (Barrios, Castañon, Flores, y Hernández, 2010). Se estima que al estar infectado con el VIH incrementa del 7 al 10% el riesgo de desarrollar tuberculosis activa. Es por esta razón, se convierte en un reto el diagnóstico oportuno, debido a la rapidez con que evoluciona la infección. Actualmente existen dos pruebas que permiten detectar ITBL humana por *Mtb*; la prueba de tuberculina cutánea y las pruebas IGRAs. (OMS, 2015)

La prueba de TST, se considera la herramienta más utilizada en el mundo para el diagnóstico de la ITBL (Farga y Rodriguez, 2012). En esta prueba, un resultado positivo se considera un buen predictor del riesgo de estar infectado por *Mtb*. Sin embargo, hay varios factores que interfieren al interpretar su resultado, entre estos, que la sensibilidad de la prueba se reduce en los pacientes VIH-positivos con recuento celular de linfocitos T CD4+ inferior a 100 células /mm<sup>3</sup> y la respuesta anérgica impide la correcta interpretación de la prueba. Además la TST reacciona de forma cruzada con las proteínas presentes en la cepa vacunal (BCG) y con las proteínas de las micobacterias del complejo *M. avium* y otras bacterias no tuberculosas. (Brock, *et al*, 2006; Leyten, *et al*, 2007).

Los IGRAs utilizan antígenos purificados de *Mtb* estimulando a los linfocitos de sangre periférica para producir in vitro INF- $\gamma$  y no presentan reacciones cruzadas en pacientes que fueron inmunizados por la vacuna BCG, ya que los antígenos peptídicos están ausentes del genoma de la cepa vacunal. Aparte de no existir reacción cruzada con antígenos de micobacterias ambientales. Sin embargo se estima que un recuento celular de linfocitos T CD4+ inferior a 100 células /mm<sup>3</sup>, puede dar resultados indeterminados (Craviotto y Limongi, 2012; Restrepo, 2004, 2006).

La prueba QFT-GIT consiste en medir la liberación de interferón al entrar en contacto la sangre del individuo infectado con los antígenos peptídicos ESAT-6 y CFP-10 exclusivos del complejo *Mtb* (Balcells, *et al.*, 2008).

A la fecha, no existe un estudio del uso de la prueba en Guatemala que documente la utilidad de los métodos diagnósticos para la ITBL en pacientes VIH positivo. Por lo anterior, en este estudio se midió el desempeño de la prueba de QFT-GIT, en el diagnóstico de tuberculosis latente en pacientes con VIH atendidos en la Clínica Familiar “Luis Ángel García”.

## **V. OBJETIVOS**

### **A. General**

Se evaluó la prueba de Quantiferon-TB Gold Plus para el diagnóstico de tuberculosis latente en pacientes que asisten a una clínica de atención en VIH, en un Hospital Público en Guatemala.

### **B. Específicos**

- Se evaluó la exactitud y fiabilidad de la prueba de Quantiferon-TB Gold Plus para determinar la presencia de tuberculosis latente en personas con VIH.
- Se determinó la asociación entre el valor cuantitativo de linfocitos T CD4+ y el resultado de la prueba de Quantiferon-Tb Gold Plus en pacientes con diagnóstico reciente de VIH.
- Se establecieron las características epidemiológicas de la población con la prueba de Quantiferon-TB Gold Plus positiva.

## **VI. HIPÓTESIS**

Por tratarse de un estudio descriptivo transversal no es necesario plantear una hipótesis.

## **VII. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **A. Universo y Muestra**

#### **1. Universo de Trabajo**

Pacientes con VIH que asisten al Hospital General San Juan de Dios y Clínica Luis Ángel García en un periodo de 6 meses.

### **B. Muestra**

Se alcanzó una muestra de 200 pacientes en el período de estudio.

#### **1. Criterios de Inclusión**

- Mayores de 18 años.
- Pacientes diagnosticados y confirmados con la infección por VIH.

#### **2. Criterios de Exclusión**

- Pacientes Pediátricos.
- Pacientes basales (recién diagnóstico de VIH) y retornos (Pacientes que abandonaron tratamiento Antirretroviral) con linfocitos T CD4+ mayor a 600 células/mm<sup>3</sup>.

### **C. Recursos**

#### **1. Humanos**

- Seminaristas responsables: Br. Ingrid Lizeth Vásquez Chávez y Br. Carlos Benjamín Salazar Batres.
- Asesores: Dra. Blanca Samayoa, Licda. Danicela Mercado, Licda. Brenda Guzmán.

#### **2. Institucional**

- Clínica Familiar “Luis Ángel García”.
- Hospital General San Juan de Dios.

## D. Materiales y Equipo

- Ficha epidemiológica.
- Viales.
- Agitador.
- Micropipeta.
- Tips para micropipetas.
- Toallas de papel absorbente.
- Lector de ELISA.
- Lavador de microplacas.
- Incubadora a  $37^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$ .
- Software de análisis Quantiferon-TB Gold Plus (QTF-plus).
- Tubos para recolectar sangre: Nil control, TB1 CD4, TB2 CD4/CD8 y control Mitógeno.

## E. Metodología

### F. Procedimientos

#### a. Prueba de interferón- $\gamma$ por medio de Quantiferon-TB Gold Plus.

Para realizar esta prueba se extrajo 4mL de sangre venosa a cada persona, distribuidos en cuatro tubos heparinizados, un ml por tubo. Los tubos con sangre se almacenaron y transportaron a temperatura ambiente ( $22^{\circ} \pm 5^{\circ} \text{C}$ ). Luego se incubaron durante 16 horas a  $37^{\circ}\text{C}$  en donde se enfrentaron los linfocitos T CD4+ y linfocitos T CD8+ con los antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*). Tras la incubación se centrifugaron para separar el plasma el cual se congeló a  $-20^{\circ} \text{C}$  o  $-70^{\circ} \text{C}$ . Las muestras se procesaron antes de 8 semanas. Una vez descongelado, el plasma se pasó a una placa de ELISA y se analizaron, 88 muestras por placa, se cuantificaron los niveles de Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) y se compararon estos valores con la calibración de los estándares.

La placa de la prueba se colocó en el lector de ELISA y se analizó en el software de Quantiferon Plus en su versión más reciente (disponible en la página de QIAGEN). Este software permitió analizar datos brutos y calcular los resultados por medio de la evaluación del control de calidad del ensayo, generando la curva estándar y proporcionando el resultado de la prueba para cada paciente. Para interpretar los resultados del ELISA se utilizaron los



critérios que se describen en la tabla 6 de los anexos. La especificidad de la prueba de QFT es del 97.6% con una sensibilidad del 95.3%.

### **G. Diseño Estadístico**

### **H. Tipo de investigación**

- Desempeño de prueba diagnóstica, Descriptivo Transversal

### **I. Diseño de la Muestra**

Muestra no probabilística al azar de 200 pacientes que en el lapso de los seis meses se realizaron una prueba de VIH con resultado positivo.

### **J. Técnicas de Recolección de información**

- **Fuentes de información:** Se tomaron fuentes mixtas de información en las que se encuentran: datos del paciente, ficha epidemiológica, base de datos MANGUA (Base de Datos Manejo de Antirretrovirales), resultados del recuento de linfocitos T CD4+, linfocitos T CD8+, baciloscopías, serología, cultivos, pruebas moleculares y Carga viral VIH1 (cantidad de virus de VIH en sangre).
- **Instrumento de recolección de la Información:** En el instrumento diseñado para tal fin se recolectó la información demográfica, clínica y epidemiológica de los pacientes que fueron parte del estudio. Los registros de las pruebas de laboratorio realizadas fueron consignados en la base de datos de Excel (Ver anexo Tabla 7) del proyecto y se analizaron en el programa EpiDat.
- **Proceso de obtención de la información:** Durante los seis meses de estudio se captó la información a través del aplicativo MANGUA (Base de Datos Manejo de Antirretrovirales) de los pacientes que acudieron a la Clínica Familiar “Luis Ángel García”, emergencia de adultos y hospitalizados del Hospital General San Juan de Dios.

## **K. Técnicas de análisis de Datos**

Se utilizó el programa estadístico Excel para recabar la información y crear la base de datos, también el programa EpiDat, y MedCalc para la elaboración de la curva característica de funcionamiento del receptor (curva ROC).

Se determinó el mejor valor de corte del nivel absoluto de IFN- $\gamma$  después de la estimulación por antígenos específicos. Con la curva ROC se observaron todos los pares sensibilidad-especificidad resultantes de la variación continua de los puntos de corte de los resultados observados, se colocó en el eje Y la sensibilidad o fracción de verdaderos positivos la cual se calculó con el grupo de enfermos utilizando el estándar de oro del estudio, en el eje X se colocó la fracción de falsos positivos o especificidad los cuales serán el grupo de los no enfermos o no afectados por alguna micobacteria, (utilizando la clasificación del estándar de oro). Posteriormente se analizó el desempeño de la prueba según los puntos de corte obtenidos durante el proceso estadístico.

Se creó una tabla 2x2 para los resultados obtenidos de la prueba diagnóstica y el estándar de oro (Baciloscopía, Cultivo en Löwenstein-Jensen, PCR para tuberculosis, Radiografía de Tórax, sintomatología, impresión clínica). La sensibilidad se calculó por medio del número de enfermos positivos/total enfermos =  $VP/(VP+FN)$  y se obtuvo la especificidad por medio del resultado de sanos negativos/total de sanos =  $VN/(VN+FP)$ .

Con los resultados obtenidos tanto en la curva ROC como el área bajo la curva se evaluó la eficacia de la prueba y la utilidad de la misma en pacientes con VIH.

Así mismo, se utilizó el programa estadístico Epi Info para analizar las características epidemiológicas de la población con respecto a la prueba de QTF-plus. Y se evaluó también la medida de asociación Odds ratio, para determinar la relación de riesgo entre el recuento de linfocitos T CD4+ y el resultado de la prueba de QTF-plus.

## VIII. RESULTADOS

Los datos sociodemográficos de la muestra de estudio (n=200) fueron los siguientes: el 78.0 % (n= 156) eran de género masculino, oscilando entre las edades de 18 a 35 años ( $\bar{X}$ = 32.5; s= 11.05) (Tabla 8). De estos el 80.5% (n= 161) de los pacientes se auto-identificaron de etnia ladina. Un 72.0% (n= 114) de los pacientes tenían diagnóstico reciente de VIH; el resto eran pacientes que habían abandonado tratamiento antirretroviral por más de tres meses. Se observó que un 24.0% (n= 48) eran casados mientras que un 76.0% (n= 152) eran solteros. El 60.0% (n= 120) de los pacientes indicaron tener un trabajo fijo como mensajeros, carniceros, pilotos, meseros, vendedores; mientras que el 38.5% (n= 80) se encontraban desempleados (Tabla 8).

Tabla 8. Descripción demográfica y resultado de prueba de *Quantiferon-Tb Gold Plus (QTF-plus)*.

Características	Total (%)	QTF-plus		**OR	*IC 95%	Valor P
		Positivo (%)	Negativo (%)			
<b>Género</b>						
Masculino	156 (78.0)	26 (16.7)	130 (83.3)	1.0	0.4	2.6
Femenino	44 (22.0)	7 (15.9)	37 (84.1)			
<b>Edad</b>						
18 – 35	140 (70.0)	21 (15.0)	119 (85.0)	0.7	0.3	1.5
36 – 55	60 (30.0)	12 (20.0)	48 (80.0)			
<b>Etnia</b>						
Ladino	161 (80.5)	29 (18.0)	132 (82.0)	1.9	0.6	5.8
No Ladino	39 (19.5)	4 (10.3)	35 (89.7)			
<b>Estado del Paciente</b>						
Recién diagnóstico VIH	144 (72.0)	21 (14.6)	123 (85.4)	0.6	0.3	1.3
Abandono de Tratamiento ARV	56 (28.0)	12 (21.4)	44 (78.6)			
<b>Estado Civil</b>						
Casado	48 (24.0)	6 (12.5)	42 (87.5)	0.6	0.3	1.7
Soltero	152 (76.0)	27 (17.8)	125 (82.2)			
<b>Profesión</b>						
Trabajo Fijo	120 (60.0)	15 (12.5)	105 (87.5)	0.4	0.2	1.0
Desempleo	80 (40.0)	18 (22.5)	62 (77.5)			
<b>Procedencia</b>						
Guatemala	143 (71.5)	27 (18.9)	116 (81.1)	1.9	0.7	5.0
Otros	57 (28.5)	6 (10.5)	51 (89.5)			
<b>Orientación Sexual</b>						
Heterosexual	121 (60.5)	22 (18.2)	99 (81.8)	1.3	0.6	3.0
Homosexual	79 (39.5)	11 (13.9)	68 (86.1)			
<b>Padre de Familia</b>						
Si	84 (42)	10 (11.9)	74 (88.1)	0.5	0.2	1.2
No	116 (58)	23 (19.8)	93 (90.2)			
<b>Uso de Drogas</b>						
Si	20 (10.0)	3 (15.0)	17 (85.0)	0.8	0.2	3.2
No	180 (90.0)	30 (16.7)	15 (83.3)			

\* IC: Intervalo de confianza al 95%; \*\*OR: Odds Ratio; Chi Cuadrado de tendencia: valor p < 0.05

En cuanto al lugar de nacimiento, un 71.5% (n= 153) refirieron a la ciudad de Guatemala y el resto de algún otro departamento. El 39.5% (n= 179) de los pacientes

expresaron ser homosexuales y un 60.5% (n= 121) heterosexuales. De este último grupo, el 42.0 % (n= 84) eran padres de familia. Se observó que el 10.0% (n= 20) de los pacientes consumía algún tipo de estupefaciente. Las características epidemiológicas con respecto al resultado de QTF-plus, ausencia o presencia de estas, no influyen en el desarrollo de tuberculosis latente o de obtener un resultado positivo de QTF-plus (valor  $p > 0.05$ ) (Tabla 8).

En la muestra de población estudiada, se obtuvo 16.5% (N=33) de los pacientes con resultado positivo a la prueba de QTF-plus (Figura 3). La tabla 9 muestra características clínicas (síntomas, signos, tratamientos, historia anterior y exámenes de laboratorio) en relación al resultado de QTF-plus.

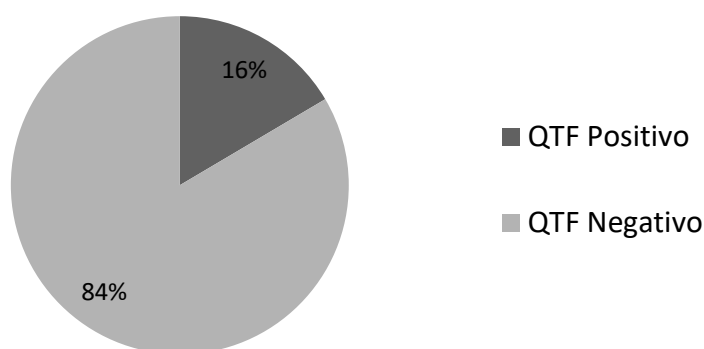


Figura 3. Resultado de QTF-plus (n=200)

Los pacientes que poseían síntomas clínicos evidenciaron 2.8 veces más probabilidad de presentar un resultado de QTF-plus positivo (OR= 2.8; IC  $_{95\%}$ = 1.2 - 2.4; valor  $p= 0.012$ ). Los pacientes que padecieron previamente tuberculosis revelaron 5.8 veces más probabilidad de presentar tuberculosis latente (OR= 5.8; IC  $_{95\%}$ = 2.1 - 15.9; valor  $p= 0.00089$ ). El hallazgo de anomalías en la placa de tórax aumenta 3.02 veces la probabilidad de observar un resultado de QTF-plus positivo (OR= 3.0; IC  $_{95\%}$ = 1.2 - 7.2; valor  $p= 0.014$ ). Así mismo, en los pacientes que presentaban un diagnóstico de tuberculosis activa, aumenta la probabilidad de obtener un resultado de QTF-plus positivo en 11.3 veces (OR= 11.3; IC  $_{95\%}$ = 1.9 - 65.0; valor  $p= 0.0073$ ) (Tabla 9).

Tabla 9. Signos, síntomas, exámenes de laboratorio y su relación con el resultado de QTF-plus.

Características	Total	QTF-plus Positivo n (%)	QTF-plus Negativo n (%)	**OR	*IC <sub>95%</sub>		Valor P
<b>Sintomatología para Tuberculosis</b>							
Si	40 (20.0)	12 (30.0)	28 (70.0)	2.80	1.2	6.4	0.012
No	160 (80.0)	21 (13.1)	139 (86.8)				
<b>Tuberculosis Anterior</b>							
Si	19 (9.5)	9 (47.3)	10 (52.7)	5.88	2.1	15.9	0.00089
No	181 (90.5)	24 (13.3)	157 (86.7)				
<b>Anomalías en placas de Tórax</b>							
Si	31 (15.5)	10 (32.2)	21 (67.7)	3.02	1.2	7.2	0.014
No	169 (84.5)	23 (13.6)	146 (86.4)				
<b>Tuberculosis activa</b>							
Si	6 (3.0)	4 (66.6)	2 (33.3)	11.37	1.9	65.0	0.0073
No	194 (97.0)	29 (14.9)	165 (85.1)				
<b>Carga Viral</b>							
< 50,000	95 (47.5)	16 (16.8)	79 (83.2)	1.04	0.4	2.2	0.52
> 50,000	105 (52.5)	17 (16.2)	88 (83.8)				
<b>Linfocitos T CD4+</b>							
< 200	100 (50.0)	15 (15.0)	85 (85.0)	0.80	0.3	1.7	0.28
> 200	100 (50.0)	18 (18.0)	82 (82.0)				
<b>Relación CD4/CD8</b>							
< 0.5	145 (72.5)	23 (15.9)	122 (84.1)	1.17	0.5	2.0	0.41
>0.5	55 (27.5)	10 (18.8)	45 (81.8)				

\* IC: Intervalo de confianza al 95%; \*\*OR: Olds Ratio; Chi Cuadrado de tendencia: P < 0.05

Con respecto a la carga viral, el conteo de Linfocitos T CD4+ y la relación Linfocitos T CD4+/CD8+ no se encontró relación estadísticamente significativa (valor p > 0.05) (Tabla 9).

Para evaluar la sensibilidad y especificidad de la prueba de QTF-plus se tomó como patrón de referencia las pruebas de laboratorio, sintomatología clínica, historia de la enfermedad e impresión clínica, como complemento para el diagnóstico de tuberculosis activa o latente. La sensibilidad de QTF-plus fue de 66.7% (IC<sub>95%</sub>= 50.6 - 82.8) para tuberculosis

activa mientras que para tuberculosis latente fue de 93.5% (IC 95%= 85.1 - 101.9). La especificidad de QTF-plus para tuberculosis activa fue del 85.1% (IC 95%= 73.0 - 97.2), mientras que para tuberculosis latente fue del 97.6% (IC 95%= 92.4 - 102.8). El valor predictivo positivo de QTF-plus para tuberculosis activa fue del 12.1% (IC 95%= 1.0 - 23.2), mientras que para tuberculosis latente fue del 87.9 % (IC 95%= 76.8 - 99.0). El valor predictivo negativo de QTF-plus para tuberculosis activa y latente fue del 98.8 % (IC 95%= 95.1 - 102.5) (Tabla 10).

Tabla 10. *Determinación de la eficacia y fiabilidad de la prueba.*

	Tuberculosis Activa (%)	*IC <sub>95%</sub> Tuberculosis Activa	Tuberculosis Latente (%)	IC <sub>95%</sub> Tuberculosis Latente
Sensibilidad	66.7	50.6 -82.8	93.5	85.1 - 101.9
Especificidad	85.1	73.0 - 97.3	97.6	92.4 - 102.8
Valor Predictivo Positivo	12.1	1.0 - 23.2	87.9	76.8 - 99.0
Valor Predictivo Negativo	98.8	95.1 - 102.5	98.8	95.1 - 102.5
Área ROC		0.67		

\*IC: Intervalo de confianza al 95%

No se alcanzó el número ideal de muestras pulmonares para determinar la enfermedad por tuberculosis activa o ITBL, por lo que fueron evaluadas con respecto a muestras no pulmonares (Tabla 11). De un total de 14 muestras pulmonares (42.4%); en 4 (12.1%) se observó baciloscopía, cultivo en Lowenstein-Jensen y PCR para tuberculosis positivo; el resto fueron negativas. Así mismo en 33 de las muestras no pulmonares; en 2 (6.1%) se observó un resultado positivo para baciloscopía, cultivo en Lowenstein-Jensen y PCR para tuberculosis; el resto fueron negativo para este estudio. Por lo anterior el diagnóstico final médico fue de 6 (18.2%) pacientes con tuberculosis activa, mientras que 27 (81.2%) pacientes fueron diagnosticados con ITBL de los cuales 26 (96.3%) recibieron tratamiento profiláctico con Isoniacida.

Tabla 11. *Comparación de QTF-plus positivo contra cultivo de muestras pulmonares y No pulmonares.*

	<i>Muestras Pulmonares</i>			<i>Muestras No Pulmonares</i>	
	<i>Positivo (%)</i>	<i>Negativo (%)</i>	<i>*NSR (%)</i>	<i>Positivo (%)</i>	<i>Negativo (%)</i>
Baciloscopia, Cultivo Löwenstein-Jensen, PCR para Tuberculosis.	4 (12.1)	10 (30.3)	19 (57.6)	2 (6.1)	31 (93.9)
Diagnóstico médico por Tuberculosis Activa			6 (18.2)		
Diagnóstico médico por ITBL			27 (81.2)		
Pacientes con Tratamiento de Isoniacida			26 (96.3)		

\*NSR: No se realizó prueba.

La curva ROC obtenida fue aceptablemente buena (Área bajo la curva 0.14, Curva 0.67), permitiendo discriminar aceptablemente puntos de sensibilidad y especificidad (Ver Anexo 3, Figura 4).

## IX. DISCUSIÓN

La detección de la infección de tuberculosis latente (ITBL) ha sido crucial en personas infectadas por VIH porque se ha descubierto que tienen una tasa más elevada de progresión a enfermedad tuberculosa (5% al 15%) que las personas no infectadas, aunque se encuentren en tratamiento antirretroviral (OMS, 2018).

De los 200 pacientes evaluados, 156 (78.0%) eran hombres de los cuales 16.7% dieron positivos a la prueba de QTF-plus (Tabla No. 8). Reportes de la OMS, 2018, indican que la ITBL, afecta más a hombres que a mujeres. Según Bermejo, existe una asociación entre ITBL y el género masculino, que puede estar influenciado por los hábitos sociales que éste realiza. En este estudio, no se encontró una asociación significativa entre la prevalencia de ITBL, el género y la edad de los pacientes ( $p > 0.05$ ) (Bermejo, Clavera, de la Rosa y María 2007).

En este estudio, los pacientes que oscilaban entre las edades de 18 a 35 años (70.0%) (Tabla 8), ilustraron la dinámica de la infección con respecto a la edad afectada por la misma, este segmento de pacientes se encuentran en edad reproductiva y económicamente activa para el desarrollo del país (OMS, 2018).

Los pacientes que presentaron antecedentes de haber padecido tuberculosis, tenían 5.9 veces el riesgo de padecer ITBL según el resultado positivo de la prueba QTF-plus (OR= 5.8; IC 95%= 2.1 - 15.9; valor  $p= 0.00089$ ) (Tabla No. 9). Las causas más importantes en el desarrollo de la ITBL es la desnutrición, pobreza y el tratamiento no adecuado (Malbrán, s.f; Jiménez, 2004).

Los pacientes con signos y síntomas clínicos (Fiebre, sudoraciones nocturnas, pérdida de peso y tos crónica), presentaban 2.8 veces el riesgo de tener una prueba de QTF-plus positiva (OR= 2.8; IC 95%= 1.2 - 6.4; valor  $p= 0.0012$ ) (Tabla 9), lo cual indicó una tuberculosis activa, favorecida por condiciones como la coinfección con VIH, diabetes, obesidad y malnutrición, que suprimen al sistema inmunológico propiciando la reactivación de la infección. (Pérez, *et al*, 2000).



Una radiografía de tórax con anomalías guardó relación con el resultado de una prueba de QTF-plus positiva (OR= 3.0; IC<sub>95%</sub>= 1.2 - 7.2; valor p= 0.014) (Tabla 9). En infecciones por tuberculosis latente, los bacilos no son observables por microscopía, se encuentran en un estado metabólico en el cual pierden su carácter de alcohol ácido resistencia. Estos datos sugieren que las micobacterias han sido eliminadas de las lesiones primarias en pulmón, pero no de las lesiones secundarias que se presentan en los ganglios linfáticos, además de que pueden establecerse en lesiones secundarias nuevas o incluso en tejido aparentemente normal (Barrios, Castañón, Flores y Hernández, 2009). Seis pacientes con QTF-plus positivo presentaron anomalías en las placas de tórax, pérdida de peso, tos crónica y cultivo positivo para tuberculosis por lo que fueron diagnosticados con tuberculosis activa. Lo anterior lleva a reconsiderar el flujograma diagnóstico para tuberculosis, ya que sería necesario complementar con otros estudios de laboratorio como, cultivos, baciloscopía, radiografía de tórax, para descartar tuberculosis activa (Santín, 2017).

A pesar de que en este estudio no se observó una relación estadísticamente significativa entre el recuento de linfocitos T CD4 + y el resultado de QTF-plus (valor p > 0.05) (Tabla 9). Guillén y colaboradores, indican que los conteos de linfocitos T CD4+ mayores o iguales a 100 células/mm<sup>3</sup> presentan una probabilidad de 3% de diagnóstico indeterminado, mientras que si el paciente maneja niveles de linfocitos T CD4+ inferiores a los 100 células/mm<sup>3</sup> esta probabilidad aumenta a 24% (Guillén, 2011).

La sensibilidad y especificidad de la prueba de QTF-plus ha sido complicado, ya que no existe un auténtico estándar de oro para el diagnóstico de tuberculosis latente (el diagnóstico se establece al reunir varios criterios, como los datos clínicos, antecedentes epidemiológicos de exposición a la tuberculosis, pruebas de laboratorio y radiografía de tórax) en individuos asintomáticos. (Cadavid, Acosta, Jiménez y Londoño; 2016). Por lo anterior, para evaluar integralmente el desempeño de la prueba de QTF-plus en el diagnóstico de Tb latente, se utilizó como estándar de oro la combinación de baciloscopía, cultivo de varios tipos de muestra en Löwenstein-Jensen, PCR para MTB, radiografía de tórax y sintomatología con resultado positivos para el diagnóstico final de tuberculosis.

Así para la tuberculosis activa, la sensibilidad para la prueba de QTF-plus fue de 66.7% (Figura No. 1, área bajo la curva ROC), indicando que no puede considerarse como una prueba diagnóstica ya que se necesita confirmar con otras pruebas, tanto clínicas como de laboratorio para concluir con el diagnóstico definitivo (Navarro, 2017). Para la tuberculosis latente la sensibilidad observada fue del 93.5%, lo que indica que la prueba detecta efectivamente al bacilo cuando se encuentra en estado de latencia en el paciente, sin importar su estado inmunológico. En cuanto a la especificidad se observó un 85.1% para tuberculosis activa mientras que un 97.6% para tuberculosis latente. Por lo tanto esta prueba puede ser utilizada en el diagnóstico de la ITBL. Los valores de sensibilidad y especificidad encontrados fueron similares a estudios publicados. En Zambia, (Telisinghe, *et al*; 2017) en pacientes con VIH, la sensibilidad QTF-plus, fue de un 85%. En estudio comparativo de Takasaki, *et al*, 2017, en pacientes con diabetes mellitus, de la sensibilidad de la QFT Gold (Quantiferon TB gold in tube), la prueba de T-spot, encontró una sensibilidad para la prueba de 98.9% y especificidad del 98.1% para QFT.

Como limitaciones de este estudio se puede mencionar lo siguiente: evaluar la sensibilidad y especificidad de la prueba de QTF-plus en pacientes con VIH, existió dificultad al no contar con un estándar de oro para el diagnóstico de tuberculosis latente en individuos asintomáticos, por lo que se debe invertir en otro tipo de exámenes clínicos, tanto de laboratorio como de gabinete para obtener un diagnóstico definitivo; no se alcanzó el número de muestras de esputos para determinar la enfermedad por tuberculosis activa o ITBL, por lo que fue necesario analizar otro tipo de muestras descartando o confirmando tuberculosis localizada, diseminada o latente.

A pesar de estas limitaciones el QTF-plus puede ser utilizado en pacientes con VIH, aunque es necesario continuar con más estudios sobre su uso como prueba diagnóstica de ITBL. Otro aspecto pendiente de explorar concierne al control y monitoreo del tratamiento antifímico de los pacientes que fueron detectados con ITBL, ya que el manejo inadecuado del mismo podría llevar a una crear resistencia a los medicamentos (CDC, 2018).

## X. CONCLUSIONES

Se considera que el desempeño de la prueba de QTF-plus (sensibilidad de 93.5% con  $IC_{95\%} = 85.1 - 101.9$  y una especificidad de 97.6 % con  $IC_{95\%} = 92.4 - 102.8$ ), fue apropiado para el diagnóstico de ITBL en pacientes con VIH.

El resultado de QTF-plus positivo al no presentar relación con el recuento de Linfocitos T CD4+ y carga viral ( $p > 0.05$ ), por lo que podría ser útil en el diagnóstico de ITBL en pacientes inmunocomprometidos.

En un 81.2% ( $n=27$ ) de los pacientes con pruebas negativas para tuberculosis activa, el ensayo de QTF-plus positivo, demostró ser una herramienta útil para el diagnóstico de ITBL, en esta muestra de personas con VIH.

Las características clínicas encontradas en esta muestra de población (signos y síntomas clínicos, diagnóstico de tuberculosis previa y anomalías en la placa de tórax), se asociaron significativamente con respecto al resultado positivo de la prueba de QTF-plus ( $p < 0.05$ ), por lo que el valor clínico de esta prueba adquirió mayor importancia.

## **XI. RECOMENDACIONES**

Se debe explorar el uso la prueba de QTF-plus a pacientes de recién diagnóstico de VIH y abandono de tratamiento antirretroviral, con el objetivo de disminuir los casos de tuberculosis activa en personas con VIH.

Se debe validar un algoritmo diagnóstico como guía para el diagnóstico oportuno de infección por tuberculosis latente y administrar un tratamiento adecuado disminuyendo el riesgo de desarrollar tuberculosis activa.

Se debe investigar el uso de la prueba de QTF-plus en pacientes con VIH, sin importar el conteo de linfocitos T CD4 + que posean.

Con respecto a la tuberculosis latente se debe promover estudios de los mecanismos inmunológicos y genéticos que operan durante la persistencia y la reactivación del estado infeccioso con el objetivo de proveer medidas más efectivas para su control.

Se necesita desarrollar terapias eficaces, que carezcan de toxicidad, tanto en sujetos inmunocompetentes como inmunosupresos, con un costo accesible y sobre todo que estén al alcance de personas que viven zonas rurales y endémicas del país.

## XII. REFERENCIAS

- Alvarez, N., Borrero, R., Reyes, F., Camacho, F., Mohd, N., Sarmiento, M., ... Acosta, A. (2009) Mecanismo de evasión y persistencia de *Mycobacterium tuberculosis* durante el estado de latencia y posible estrategias para el control de la infección latente. *VaccIMonitor*. (18) 3. Recuperado de: <http://scielo.sld.cu/pdf/vac/v18n3/vac04309.pdf>
- Arias, S., Bossio, J., Costantini, O., Darnaud, R., Dato, M., Fernandez, H., ... Zerbini, E. (2013) Normas técnicas del programa nacional de control de la tuberculosis. (4ta. ed.) Buenos Aires, Argentina: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Recuperado de [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/00000002\\_78cnt-normas-tecnicas-2013-tuberculosis.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/00000002_78cnt-normas-tecnicas-2013-tuberculosis.pdf)
- Balcells, E., Pérez, C., Chanqueo, L., Lasso, M., Villanueva, M., Espinoza, M., .. García, P. (2008) A comparative study of two different methods for the detection of latent tuberculosis in HIV-positive individuals in Chile. *International Society for Infectious Diseases*. 12. 645-652.
- Balcells, E. (2009) Tuberculosis en el paciente con infección or virus de inmunodeficiencia humana. *Revista de Infectología de Chile*. 26(2). Pp.126-134. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v26n2/art03.pdf>
- Barrios, J., Castañón, M., Flores, M., y Hernández, R. (2010) Aspectos biológicos, clínicos y epidemiológicos de la tuberculosis latente. *Salud Publica de México*, 52(1), 70-78. Recuperado de [http://www.scielosp.org/pdf/spm/v52n1/v5\\_2n1a10.pdf](http://www.scielosp.org/pdf/spm/v52n1/v5_2n1a10.pdf)
- Bellmunt, S. (2007) Validación de pruebas diagnósticas. *ANGIOLOGÍA*, (59)6 Pp. 433-438. Recuperado de: [http://www.vacunas.org/images/stories/recursos/profesionales/vacunologia\\_evidencia/herramientas/08\\_Validacion\\_PD.pdf](http://www.vacunas.org/images/stories/recursos/profesionales/vacunologia_evidencia/herramientas/08_Validacion_PD.pdf)

- Benavides, A. (s.f. ) Curvas ROC (Receiver-Operating-Characteristic) y sus aplicaciones. (Grado en Matematicas). Universidad de Sevilla.
- Bermejo, C.; Clavera, I., de la Rosa, J, Marín B. (2007) Epidemiología de la tuberculosis. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra.* 30(2). 1-14. Recuperado de [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1137-66272007000400002&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1137-66272007000400002&script=sci_arttext&tlng=pt)
- Brock, I., Ruhwald, M., Lundgren, B., Westh, H., Mathiesen, L. & Ravn, P. (2006) Latent Tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the M. tuberculosis Specific Interferon- $\gamma$  test. *Respiratory research.* 7(56). 1-9. Recuperado de <http://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/1465-9921-7-56>
- Broglia, B., Bonifachich, E., Cerqueiro, M., Díaz, N., Diez, G., González, N.,... Silberberg, R. (2002). Criterios de diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis infantil. *Archivos Argentinos de Pediatría* 100(2), 159-178. Recuperado de: <http://www.sap.org.ar/docs/profesionales/consensos/159%281%29.pdf>
- Cascante, J., Pascal, I., Eguía, V. y Hueto, J. (2007) Diagnostico de la infección tuberculosa. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra.* (30)2. Recuperado de: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272007000400005](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272007000400005)
- Craviotto, F. y Limongi, L. (2012) 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. *Revista Americana de Medicina Respiratoria.* 12(2). 44-53. Recuperado de <http://www.scielo.org.ar/pdf/ramer/v12n2/v12n2a03.pdf>

- Centers for Disease Control and Prevention [CDC], (2010) Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection — United States, 2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. (59)5. Recuperado de: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5905.pdf>
- CDC. (2016) Esquemas posológicos para el tratamiento de la infección de tuberculosis latente. Recuperado de <https://www.cdc.gov/tb/esp/topic/treatment/ltbi.htm>
- Cerda, J. y Cifuentes, L. (2012) Uso de curvas ROC en investigación clínica. Aspectos teórico-prácticos. *Revista Chilena de Infectología*. (29)2. Pp. 138-141 Recuperado de: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182012\\_000200003](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182012_000200003)
- Craviotto, F. y Limongi, L. (2012) 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. *Revista Americana de Medicina Respiratoria*. 12(2). 44-53. Recuperado de <http://www.scielo.org.ar/pdf/ramer/v12n2/v12n2a03.pdf>
- Cadavid, M., Acosta, L., Jiménez, S. y Londoño, A. (2016) Correlación entre las pruebas Quantiferon-TB gold y tuberculina para el diagnóstico de tuberculosis latente en pacientes con terapia biológica. *Dermatología Revista de México*. 60(4). Pp. 283-294.
- Cortés, J., Hidalgo, P., Rey, D., Parra, G. y Gutierrez, I. (2007) *Tuberculosis en pacientes con infección por VIH en el Hospital Universitario de San Ignacio, 2002-2006*. Asociación Colombiana de Infectología, 11(1). 16.22. Recuperado de: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v11n1/v11n1a04.pdf>

- Delgado, J., Castells, C., García, M. y Sáez, I. (2010) Estudio comparativo de Quantiferon ®- TB Gold IT frente a tuberculina para el diagnóstico de la infección tuberculosa latente en estudios de contactos. *Medicina clínica, Elsevier España, (137)* 7. Recuperado de: doi:10.1016/j.medcli.2010.11.036
- Farga, V. y Rodriguez, J. (2012) Tuberculosis latente. *Revista de Chile, Enfermedades Respiratorias*. 28. 61-68. Recuperado de <http://www.scielo.cl/pdf/rcher/v28n1/art09.pdf>
- Fernandez, C., Ocaña, M., Nadalich, J., Jure, H., Fernandez, H., Bossio, J.,... Imaz, S. (2009). Enfermedades infecciosas tuberculosis, diagnóstico de tuberculosis: Guía para el equipo de salud. Argentina: Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación. Recuperado de: [http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/pdf/guia\\_tuber-culosis.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/pdf/guia_tuber-culosis.pdf)
- García, M., Fernández, V., Mir, I., Cifuentes, C., Campins, A., Payeras, A., ... Gallegos, C. (2010) Valor de Quantiferon TB-Gold <sup>TM</sup> test in Tube en el diagnóstico de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 28(10). 685-689. Recuperado de: [http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pident\\_articulo=13188077&pident\\_usuario=0&pcontactid=&pident\\_revista=28&ty=44&accion=L&origen=elsevier&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=28v28n10a13188077pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13188077&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=28&ty=44&accion=L&origen=elsevier&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=28v28n10a13188077pdf001.pdf)
- García, C., Figueroa, S. (2001) Respuesta inmune a la infección por Mycobacterium tuberculosis. Una revisión de la literatura. *Revista del Instituto Nacional de enfermedades Respiratorias*. 14(2). Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/iner/in-2001/in012g.pdf>
- Garrido, N. (2011). Cultivo método petroff modificado. Chile: Centro de Costo Laboratorio Clínico CAVRR. Recuperado de: <http://www.hospitallosangeles.cl/system/files/Instructivo%20Trabajo%20N%C2%BA21.pdf>



- Guillén, M. (2011) Avances en el diagnóstico de la infección tuberculosa. *Elsevier Doyma: Archivos de Bronconeumología*. 47(10) 521-530 Pp.
- Herrera, I. (2006) Tuberculosis ¿es posible detenerla?. *Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal*. 1 (1). Recuperado de <http://www.redalyc.org/pdf/4773/477348931003.pdf>
- Hoffmann H, Avsar K, Göres R, Mavi S-C, Hofmann-Thiel S. (2016) Equal sensitivity of the new generation QTF-plus in direct comparison with the previous test version QuantiFERON-TB Gold IT. *Clinical Microbiology Infection*. 22. 701-703. Recuperado de: [http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(16\)30130-6/pdf](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(16)30130-6/pdf)
- Instituto de Salud Pública, Ministerio de salud. (s.f.). *Diagnóstico de tuberculosis*. Chile: Departamento de Laboratorio Biomédico. Recuperado de: [http://www.ispch.cl/lab\\_sal/doc/man\\_tbc.pdf](http://www.ispch.cl/lab_sal/doc/man_tbc.pdf)
- Jiménez, A. (2004) *Susceptibilidad Antibiótica y Perfil Genético de Cepas de Mycobacterium tuberculosis Aisladas de Pacients Que Acudieron al Hospital General San Juan de Dios Durante el año 2002*. (Tesis para optar el grado de Licenciatura). Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Farmacia. Recuperado de: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_2247.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_2247.pdf)
- Machado, L., Acosta, J., Orozco, I., Bravo, G. y Dimakis, D. (2015) Determinación del interferón-gamma en tuberculosis: Principios básicos y utilidad. *Neumo Cir Torax*. (74)3. Pp. 197-206. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2015/nt153g.pdf>
- Malbrán, C. (s.f ) Tratamiento Directamente Observado (TDO). Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Recuperado de: <http://www.anlis.gov.ar/iner/wp-content/uploads/2016/03/Modulo-4-2015.pdf>

- Ministerio de ciencia e Innovación. (2010). Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. España: Ministerio de Ciencia e Innovación. Recuperado de: [http://www.neumoped.org/docs/GPC\\_catalanatuberculosis.pdf](http://www.neumoped.org/docs/GPC_catalanatuberculosis.pdf)
- Mora, J., Ruelas, E., Tapia, R., De León, M. y Velásquez, O. (2003). Manual de técnicas de laboratorio para el examen baciloscópico. México: Secretaria de salud. Recuperado de: [http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/descargas/pdf/manual\\_laboratorio\\_TB.pdf](http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/micobacteriosis/descargas/pdf/manual_laboratorio_TB.pdf)
- Navarro, A., (2017) Hallazgos radiológicos de la tuberculosis pulmonar y su correlación con la presencia de cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis*. (Tesis Doctoral) Universidad Jaime.
- Núñez, C., Aguilar, S. y Fernández, V. (2001 ) Exclusión Social y VIH-SIDA en Guatemala. *Cuadernos de Desarrollo Humana*. 10(2001).
- Leyten, E., Prins, C., Bossink, A., Thijsen, S., Ottenhoff, T., Dissel, J & Arend, S. (2007) Effect of tuberculin skin testing on a Mycobacterium tuberculosis-specific interferon- $\gamma$  assay. *European Respiratory Journal*. 29(6). Recuperado de <http://erj.ersjournals.com/content/erj/29/6/1212.full.pdf>
- Luetkemeyer, A., Charlebois, E., Flores, L., Bangsberg, D., Deeks, S., Martin, J. & Havlir, D. (2007) Comparison of an interferon- $\gamma$  release assay with tuberculin skin testing in HIV-infected individuals. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine*. 15. 737-742.
- Organización Mundial de la Salud [OMS] (2015) *Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente*. Ginebra, Suiza: North Creative. Recuperado de [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137336/1/9789243548906\\_spa.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137336/1/9789243548906_spa.pdf?ua=1&ua=1)

- OMS. (2016a). Tuberculosis, Nota Descriptiva N° 104. Centro de prensa OMS. Recuperado de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/es/>
- OMS. (2016b). Global Tuberculosis Report 2016. Suiza: Minimum Graphics. Recuperado de <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf?ua=1>
- OMS (2017). Perfil de la tuberculosis en Guatemala: estimaciones de la carga de TB y TB-MDR. Autor. Recuperado de [https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=/WHO\\_HQ\\_Reports/G2/PROD/EXT/TBCountryProfile&ISO2=GT&outtype=html&LAN=ES](https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=/WHO_HQ_Reports/G2/PROD/EXT/TBCountryProfile&ISO2=GT&outtype=html&LAN=ES)
- OMS (2018) Tuberculosis: Hablemos de tuberculosis y VIH. OMS. Recuperado de: [http://www.who.int/tb/challenges/hiv/talking\\_points/es/](http://www.who.int/tb/challenges/hiv/talking_points/es/)
- OMS (14.03.2018) Guatemala Perfil de Tuberculosis. OMS. Recuperado de: [https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=/WHO\\_HQ\\_Reports/G2/PROD/EXT/TBCountryProfile&ISO2=GT&outtype=html&LAN=ES](https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=/WHO_HQ_Reports/G2/PROD/EXT/TBCountryProfile&ISO2=GT&outtype=html&LAN=ES)
- Ortiz, D. y Aristizábal, B. (2013) Métodos diagnósticos moleculares en tuberculosis. Revista de Medicina U.P.B (32)2 Pp. 144-150.
- Petruccioli E, Vanini V, Chiacchio T, Cuzzi G, Cirillo DM, Palmieri F, Ippolito G & Goletti D (2017) Analytical evaluation of QuantiFERON- Plus and QuantiFERON-Gold In-tube assays in subjects with or without tuberculosis. *Tuberculosis*. 106. Pp. 38-43. Recuperado de: [http://www.tuberculosisjournal.com/article/S1472-9792\(17\)30136-1/pdf](http://www.tuberculosisjournal.com/article/S1472-9792(17)30136-1/pdf).
- Perez L, Gonzalez E, Estrada G, Pelaez E (2000) Elementos del diagnóstico clínico y el tratamiento de la tuberculosis. Cuba. Recuperado de: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21251996000100004](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21251996000100004).

Piffardi, S., Luna, A., Sakurada, A y Lepe, R. (2004). Evaluación comparativa del método automatizado BACTEC MGIT 960 con el método de las proporciones para determinar susceptibilidad a drogas antituberculosas en Chile. *Revista Chilena de Enfermedades Respiratoria* 3(20), 139-143. Recuperado de: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-7348200400030003](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-7348200400030003)

QIAGEN (2016) Prospecto de QuantiferonR-TB Gold Plus (QFT®-Plus) ELISA. Alemania. Recuperado de: [http://www.quantiferon.com/wp-content/uploads/2017/04/Spanish\\_QFTPlus\\_ELISA\\_R04\\_022016.pdf](http://www.quantiferon.com/wp-content/uploads/2017/04/Spanish_QFTPlus_ELISA_R04_022016.pdf)

Restrepo, B. (2004) Nuevas herramientas para la detección de la tuberculosis latente. *Biomedica*. 24. 202-211. Recuperado de <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v24s1/v24sa24.pdf>

Santín, M. (2017) *Quantiferon Plus: la opinión del clínico*. *Revista de Enfermedades Emergentes*. 16(3). 25 pp. Recuperado de: [http://enfermedadesemergentes.com/revistas/enf\\_emergentes\\_3-2017.pdf#page=25](http://enfermedadesemergentes.com/revistas/enf_emergentes_3-2017.pdf#page=25)

Sequeira, D., Barrera, L. y Malbran, C. (2008). Normas y guía técnica: Manual para el diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. (s.l): OMS. Recuperado de: <http://files.sld.cu/tuberculosis/files/2009/12/tb-labs-baciloscopia1.pdf>

Telisinghe, L., Amofa, M., Maluzi, K., Kaluba, D., Cheeba, M., Chiwele, K., ... Ayles, H. (2017) The sensitivity of the QFT-plus assay in Zambian adults with active tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 21(6) 690-696 Pp. Recueprado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5424670/pdf/i1027-3719-21-6-690.pdf>

Universidad de la República (2006). Temas de Bacteriología y virología Médica. Montevideo, Uruguay: FEFMUR Pp. 381-399. Recuperado de: <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/micobacterias.pdf>

Uribarren, T. (2013). *Tuberculosis*. México: Universidad Nacional Autónoma de México. Recuperado de: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/bacteriologia/tuber-culosis.html>.

Xunta de Galicia y OPS (2006) Manual Epidat 3.1. Ayuda Pruebas diagnósticas. Xunta de Galicia, España. Recuperado de: <http://ocw.usal.es/ciencias-bio-sanitarias/epidemiologia-general-y-demografia-sanitaria/contenidos/arteria-les-declase/OCW%20Epidemiologia%20General%20MATERIAL%20COMPLEMENTARIO%20DOS/MC04%20Manual%20Epidat%203.1.%20Ayuda%20Pruebas%20diagnosticas.pdf>

Yi, L., Sasaki, Y., Nagai, H., Ishikawa, S., Takamori, M., Sakashita, K., ... Mitarai S. (2016). Evaluation of QTF-plus for Detection of Mycobacterium tuberculosis infection in Japan. *Scientific Reports*. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4965764/pdf/srep30617.pdf>



Tabla 2. Principales estudios de nuevas pruebas diagnósticas comercialmente disponibles para detectar infección tuberculosa latente en adultos con infección con VIH.

Autor (año)	País	N de pacientes con infección por VIH	Diseño del Estudio	Promedio de CD4 (cels/mm <sup>3</sup> )	Prueba en Estudios	Porcentaje vacunación BCG	Porcentaje de pruebas positivas	Correlación de ambas pruebas (prueba de kappa)	Asociación entre prueba y exposición previa a TBC
Luetkemeyer (2007)	E.U.A.	294	Transversal	363	Quantiferon TB-Gold "In tube" versus PPD	6%	- QFT: 8.5% - PPD: 9.3%	K=0.37	No reportado
Brock (2006)	Dinamarca	590	Transversal	523	Quantiferon TB-Gold "In tube"	No determinado	- QFT-G: 4.6%	-----	OR QFT-G= 4.9 IC95% (2-11.8)
Rangaka (2007)	Sudáfrica	74	Transversal	392	Quantiferon TB-Gold, PPD, T-Spot TB	51%	- QFT-G: 4.3%. - PPD: 52%. - T-spot TB: 5.2%	K= 0.58-0.60 (ambas pruebas vs PPD)	No significativo
Balcells (2008)	Chile	116	Transversal	393	Quantiferon TB-Gold "In tube" versus PPD	88.1%	- QFT: 14.8%. - PPD: 10.9%.	K=0.59	OR PPD: 3.75 IC95% (0.97-13.79). OR QFT-G: 3.46 IC95% (1.02-11.22)
Mandalakas (2008)	Sudáfrica	20	Transversal	Adulto: 334	Quantiferon TB-Gold, PPD, T-Spot TB.	Adultos: 70%	Adultos. - QFT-G: 35.3%. - PPD: 62.5%. - T-Spot TB: 72.2%.	Adultos: TST y T-Spot TB: K=0.43, TST y QFT-G: K=0.46	No significativo
Jones (2007)	E.U.A	207	Transversal	452	Quantiferon TB-Gold versus PPD	2%	- QFT-G: 5.8%. - PPD: 6.8%.	K=0.38	OR PPD:6.3; P=0.039 OR QFT-G: 7.8; P=0.023.
Clark (2007)	Inglaterra	201	Transversal	213	T-Spot TB	No determinado	- T-Spot TB: 24.8%	-----	Sensibilidad de 90.3% en 30 pacientes con probable TBC activa

\* Interpretación de coeficiente kappa (k): k 0.21-0.40, concordancia pasable; k 0.41-0.60, concordancia moderada; k 0.61-0.80, concordancia sustancial; OR= Odds ratio. Fuente: Balcells, E., 2009.

Tabla 3. *Esquemas posológicos para el tratamiento de la infección de tuberculosis latente*

Tratamiento de Referencia	Duración	Intervalo	Comentarios
Isoniazida	9 meses	Diariamente	Tratamiento preferido para las siguientes personas: – Personas que tienen VIH – Niños
		Dos veces a la semana	Tratamiento preferido para las siguientes personas: – Mujeres embarazadas (con suplemento de piridoxina/vitamina B6)
Isoniazida	6 meses	Diariamente*	
		Dos veces a la semana*	
Isoniazida y Rifampentina	3 meses	Una vez a la semana*	Tratamiento para las siguientes personas: – Personas de 12 años o más. No recomendado para las personas que: – Son menores de 2 años – Tiene VIH/SIDA y reciben tratamiento antirretroviral – Se presumen que están infectadas con <i>M. tuberculosis</i> resistente a la isoniazida o a la rifampicina. – Mujeres embarazadas o que tienen previsto quedar embarazadas dentro de las 12 semanas del esquema posológico.
Rifampicina	4 meses	Diariamente	

\*Usar terapia por observación directa (DOT, por sus siglas en inglés) (Fuente: Centro para el control y Prevención de enfermedades [CDC], 2016)

Tabla 4. *Características de los Medicamentos de Primera Línea*

Medicamento	Actividad antibacteriana	Mecanismo de Acción	Tipo de bacilos
<b>Isoniacida</b>	Actividad bactericida específicamente sobre el complejo <i>M. tuberculosis</i> y algunas micobacterias no tuberculosas	Ataca a los bacilos por medio de la inhibición de la biosíntesis de los ácidos micólicos que son componentes lipídicos específicos de la membrana de las micobacterias.	Actúa sobre los bacilos intracelulares ya que atraviesa con facilidad en la célula.
<b>Rifampicina</b>	Actividad bactericida y esterilizadora.	El mecanismo de acción es la inhibición de la RNA polimerasa dependiente de DNA de la micobacteria, que suprime el comienzo de la formación de la cadena en la síntesis de RNA. Actúa sobre las bacterias intracelulares y extracelulares.	Actúa sobre los microorganismos en rápida división y además los que se encuentran en fase de división intermedia o lenta.
<b>Etambutol</b>	Acción bacteriostática	Su mecanismo de acción consiste en la alteración de la biosíntesis de la pared celular de los bacilos, en sí la inhibición de las arabinosiltransferasas que intervienen en la polimerización de la arabinosa para formar los arabinogalactanos de la pared celular.	Contra las micobacterias que se reproducen rápidamente. Resistentes a isoniazida.
<b>Pirazinamida</b>	Actividad bactericida sólo en medio levemente ácido.	Su mecanismo de acción no es del todo conocido, aunque podría consistir en la inhibición de la síntesis del ácido micólico.	Actúa principalmente sobre los microorganismo de división lenta y en medio ácido y por tanto sobre los bacilos residentes en los macrófagos.

**Nota:** Fuente: Mendoza, E. (s.f.) *Tratamiento: medicamentos antituberculosos* México: Universidad Autónoma de Chihuahua. Y Ministerio de ciencia e Innovación (2010) Guía de Práctica Clínica sobre el diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de Tuberculosis. España: Ministerio de Ciencia e Innovación.



Tabla 5. *Categoría y Regímenes de Tratamiento para pacientes Tuberculosos.*

Categoría	Definición de casos	Regímenes recomendados	
		Fase Inicial	Segunda Fase
I	Casos nuevos BK+ Casos nuevos BK- Casos coinfectados TB/VIH Casos con TB extrapulmonar	2 mese diario de HRZE	Preferido 4 mese diario de HR Opcional 4 mese de HR 3 veces por semana.
II	Recaídas Tratamiento luego de abandono Fracaso a categoría I**	2 meses diario de HRZES + 1 mes diario de HRZE	Preferido 5 mese diario de HRE Opcional 5 mese HRE 3 veces por semana.
III	TB crónica (BK+ luego de un régimen de retratamiento supervisado) Casos probados y/o sospechosos de TB MDR Fracaso a categoría I y II***	Regímenes especialmente diseñados (estandarizados o individualizados) con el uso de medicamentos de 2da línea.	

**Nota:\*** En TB meníngea se recomienda utilizar estreptomicina en vez de etambutol. **\*\***En sitios donde existen tasas bajas de TB-MDR o a nivel individual cuando las pruebas de sensibilidad y resistencia muestran cepas susceptibles. También en sitios donde existen programas de TB débiles, no existe información sobre TB-MDR o no se cuenta con la capacidad para proporcionar tratamiento categoría IV. **\*\*\***En lugares con buen desempeño del programa de TB, disponibilidad de información de TB-MDR y de medicamentos de segunda línea. Estos pacientes deben ser tratados como TB-MDR hasta tener los resultados de pruebas de sensibilidad a medicamentos de primera línea. Fuente: Aidar, O., Ambroggi, M., Jave, A., Brian, M., Canedo, E. y Cufre, M. (2010). Guías de Diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. Buenos Aires, Argentina: Hospital Muñiz e Instituto Vaccarezza.

Tabla 6. *Interpretación de Resultados de la prueba de Quantiferon-Tb Gold Plus*

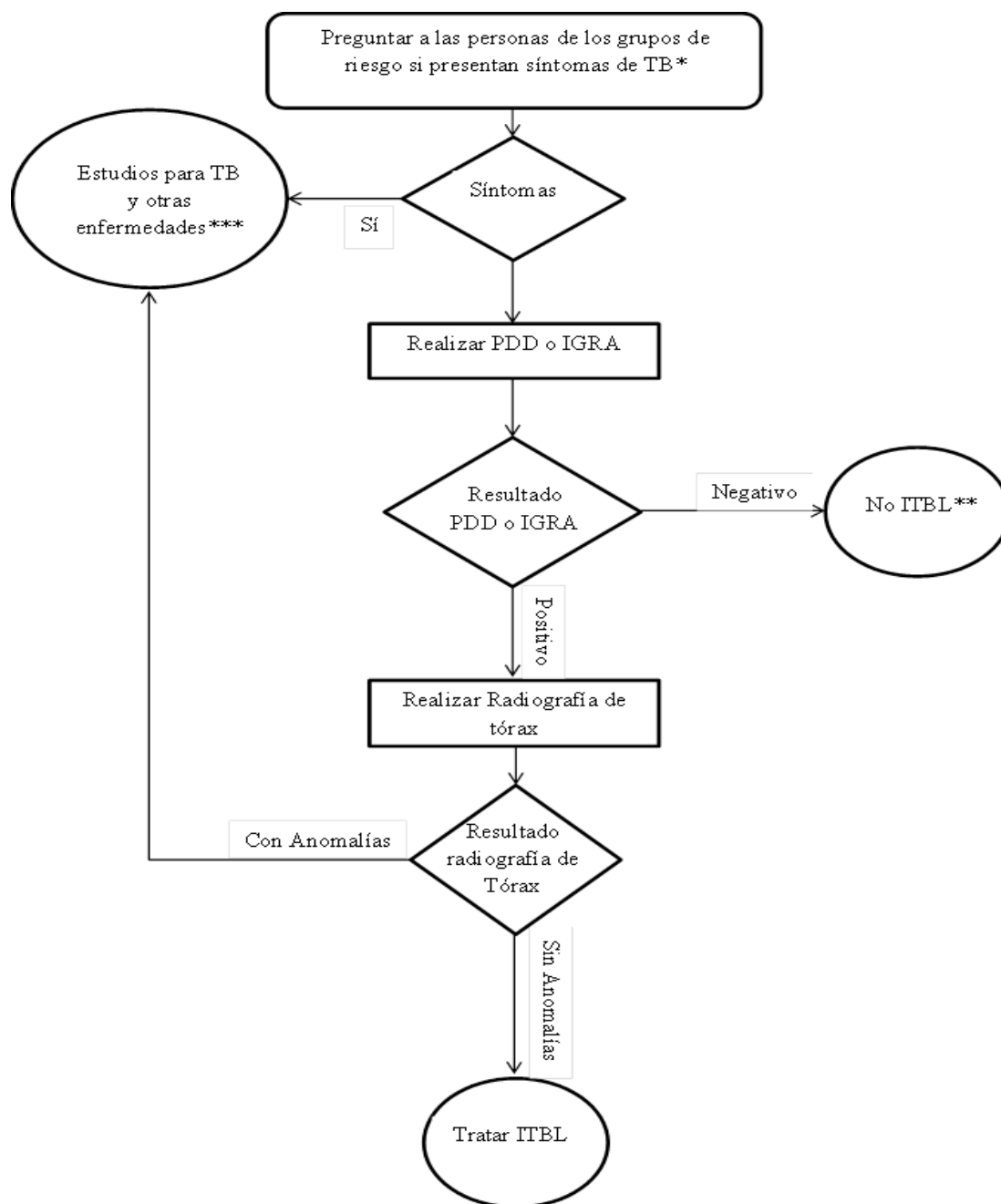
<sup>a</sup> Nil (IU/mL)	TB1 menos Nil (IU/mL)	TB2 menos Nil (IU/mL)	Mitogeno menos Nil (IU/mL)*	Resultado de QFT-Plus	Reporte/Interpretación
≤ 8.0	≥0.35 y ≥25% del valor de Nil	Ninguno	Ninguno	Positivo <sup>†</sup>	Probablemente Infección por <i>M. tuberculosis</i>
	Ninguno	≥0.35 y ≥25% del valor de Nil			
	< 0.35 a ≥0.35 y <25% del valor de Nil		≥ 0.5	Negativo	No hay probabilidad que este infectado con <i>M. tuberculosis</i>
>8.0 <sup>§</sup>		Ninguno	< 0.5	Indeterminado <sup>‡</sup>	La probabilidad de infección por <i>M. tuberculosis</i> no puede determinarse

Fuente: QIAGEN, 2016. <sup>a</sup> Concentración de interferón gamma (IFN-γ) en plasma incubado sin antígenos. \* Las respuestas al control positivo de Mitogeno (y ocasionalmente a los antígenos TB) pueden estar fuera del rango del lector de microplacas. Esto no tiene impacto en los resultados de las pruebas. Los valores >10 ml son reportados por el software QTF-Plus como > 10 IU / ml

<sup>†</sup> Cuando no se sospecha infección por *M. tuberculosis*, inicialmente los resultados positivos pueden ser confirmados volviendo a correr las muestras de plasma originales por duplicado con el ELISA de QFT-plus. Si la repetición de la prueba de uno o ambos repeticiones es positiva, el individuo debe ser considerado positivo. <sup>‡</sup>Consulte la sección "Solución de problemas" para ver las posibles causas. <sup>§</sup>En estudios clínicos, menos del 0,25% de los sujetos presentaron niveles de IFN- γ son > 8,0 IU/ml para el valor Nil.



## B. Anexo 2. Figuras



*Figura 1.* Algoritmo del diagnóstico y tratamiento focalizado de la ITBL en individuos de grupo de riesgo elevado.\* Cualquiera de los siguientes se considera síntoma de TB: tos, hemoptisis, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, disnea, fatiga. La prueba del VIH se puede ofrecer basándose en las directrices nacionales o locales o en el juicio clínico. Se puede pedir una radiografía de tórax si también se están buscando casos de TB activa. \*\* A las personas en quienes no esté indicado el tratamiento de la ILTB se les debe proporcionar información sobre la TB, en particular la importancia de buscar atención si aparecen síntomas de la enfermedad. \*\*\* Al efectuar estudios de la TB se deben seguir las directrices nacionales correspondientes. Además, las personas en quienes se descarta la TB después de los estudios (en particular las que presentan lesiones fibróticas en la radiografía) pueden ser consideradas para recibir tratamiento de la ITBL. Fuente: (OMS, 2015)

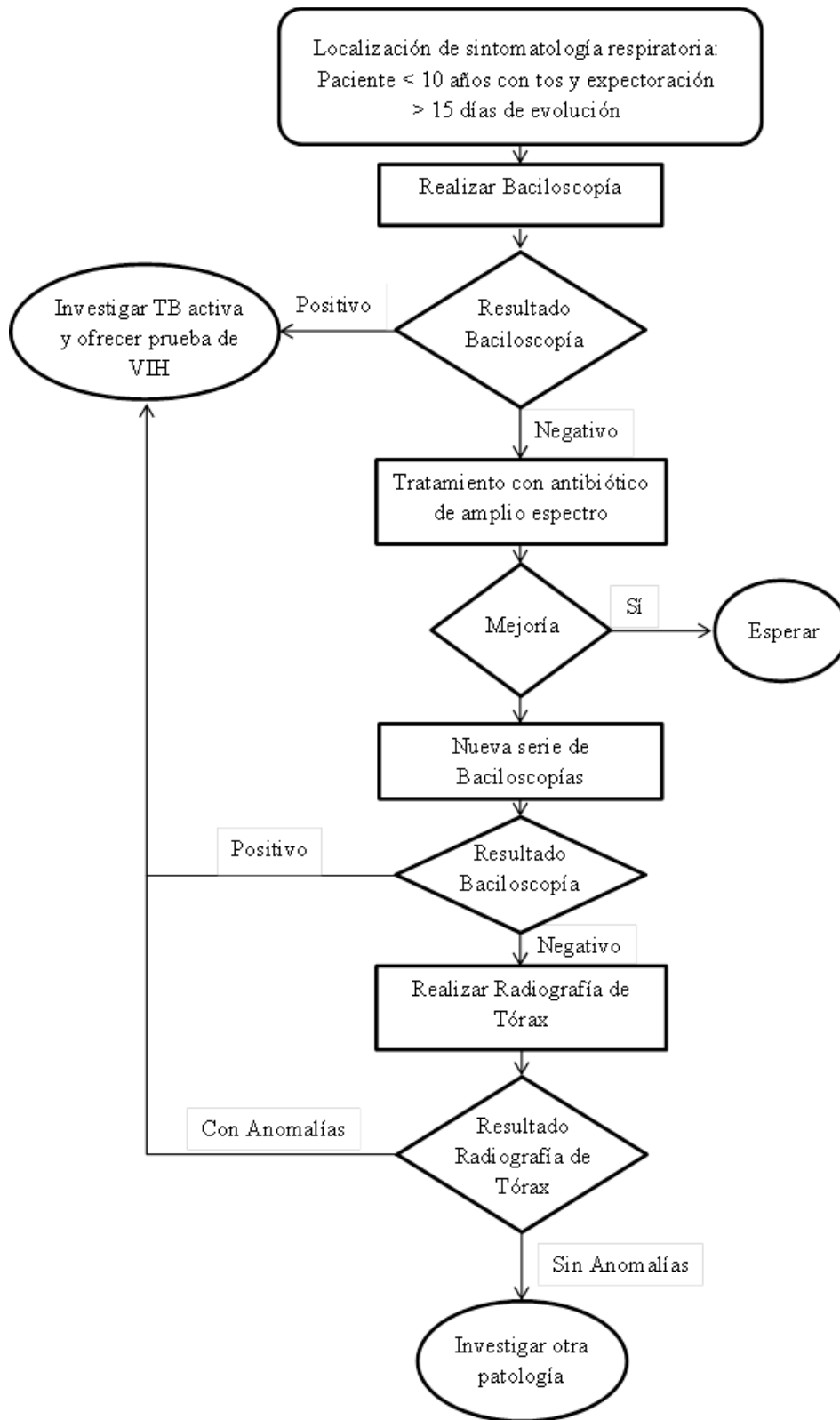


Figura 2. Algoritmo Diagnóstico de Tuberculosis Activa. Fuente: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (2009) Protocolo de Atención del Paciente con tuberculosis: norma nacional. Guatemala: Ministerio de salud Pública y Asistencia Social.

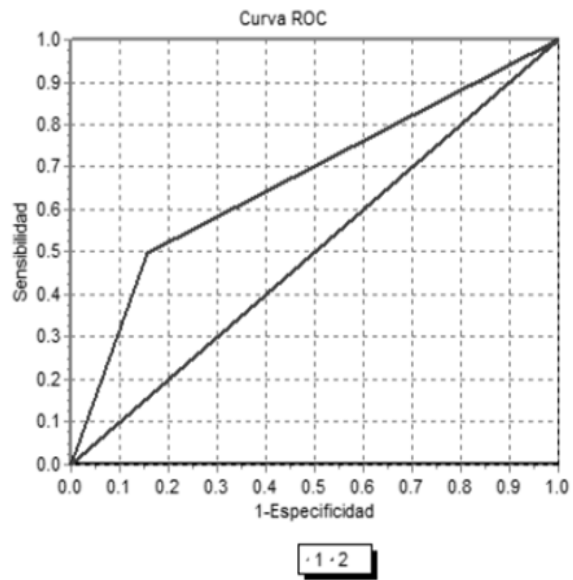


Figura 4. Determinación de la curva ROC.

Ingrid Lizeth Vásquez Chávez  
**Autor**

Carlos Benjamín Salazar Batres  
**Autor**

Licda. Blanca Samayoa, MSPH, DrPH<sup>candidate</sup>  
**Asesora.**

Licda. Brenda Judith Guzmán Coronado  
**Asesora.**

Licda. Danicela Mercado Montenegro  
**Asesora**

M.A. Margarita Paz de Ramirez  
**Revisora**

MSc. Alba Marina Valdés de García.  
**Directora**  
**Escuela Química Biológica.**

Dr. Rubén Dariel Velásquez Miranda  
**Decano**  
**Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.**