



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
CARRERA DE MEDICINA**

**TEMA:**

**PREVALENCIA DE TUBERCULOSIS LATENTE DETERMINADA  
POR EL ENSAYO DE LIBERACIÓN DE INTERFERÓN GAMMA  
(IGRA) EN PACIENTES DEL HOSPITAL LUIS VERNAZA EN EL  
PERIODO COMPRENDIDO ENTRE AGOSTO DEL 2015 A MARZO  
DEL 2016.**

**AUTOR (A):**

**SCHETTINO INTRIAGO MARISSA GIOVANNA  
VERA ACUÑA KETTY ELIZABETH**

**Trabajo de Titulación previo a la Obtención del Título de:  
MÉDICO**

**TUTOR:**

**VÁSQUEZ CEDEÑO DIEGO**

**Guayaquil, Ecuador**

**2016**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICA  
CARRERA DE MEDICINA**

## **CERTIFICACIÓN**

Certificamos que el presente trabajo fue realizado en su totalidad por **Schettino Intriago Marissa Giovanna** y **Vera Acuña Ketty Elizabeth**, como requerimiento parcial para la obtención del Título de Médico.

**TUTOR (A)**

**OPONENTE**

---

**MGS. Diego Vásquez Cedeño**

**DECANO(A)/  
DIRECTOR(A) DE CARRERA**

---

**COORDINADOR(A) DE ÁREA  
/DOCENTE DE LA CARRERA**

---

**Dr. Gustavo Ramírez Amat**

Guayaquil, Abril del 2016



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICA  
CARRERA DE MEDICINA

## DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Nosotras, **Marissa Giovanna Schettino Intriago** y **Ketty Elizabeth Vera Acuña**

### DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación **Prevalencia de Tuberculosis Latente Determinada por el Ensayo de Liberación de Interferón Gamma (IGRA) en Pacientes del Hospital Luis Vernaza en el periodo comprendido entre Agosto del 2015 a Marzo del 2016**; previo a la obtención del Título de **Médico**, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan al pie de las páginas correspondientes, cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, Abril del 2016

### LOS AUTORES

---

**Marissa Giovanna Schettino Intriago**

---

**Ketty Elizabeth Vera Acuña**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICA  
CARRERA DE MEDICINA**

## **AUTORIZACIÓN**

Nosotras, **Marissa Giovanna Schettino Intriago** y **Ketty Elizabeth Vera Acuña**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación: **Prevalencia de Tuberculosis Latente Determinada por el Ensayo de Liberación de Interferón Gamma (IGRA) en Pacientes del Hospital Luis Vernaza en el periodo comprendido entre Agosto del 2015 a Marzo del 2016**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, Abril del 2016

## **LOS AUTORES**

---

**Marissa Giovanna Schettino Intriago**

---

**Ketty Elizabeth Vera Acuña**

## **AGRADECIMIENTO**

Agradecemos a Dios por concedernos sabiduría de corazón para inspirar nuestras acciones durante esta larga y ardua carrera y en cada una de las etapas del desarrollo de nuestro proyecto. Por haber sido nuestro refugio y fortaleza, un socorro oportuno en nuestras angustias.

Señor, en ti confiamos, instrúyenos en tu amor, enséñanos tus caminos en esta carrera que no sólo se basa en la adquisición de vastos conocimientos, sino también en mantener siempre el lado cálido y humanístico porque eres nuestro Dios y Salvador, la luz que nos ha guiado para culminar el presente objetivo.

Agradecemos a nuestro tutor, el Dr. Diesgo Vásquez, quien ha estado presente durante toda la evolución de nuestro trabajo investigativo, por habernos direccionado pacientemente durante todo el proceso de la tesis a través de la guía y asesoramiento oportunos.

Agradecemos, también, al Dr. Héctor Zambrano, por permitirnos formar parte de su iniciativa investigativa y haber sido nuestra motivación desde la selección del tema hasta la redacción final y consecutivas revisiones exhaustivas. Además, quisiéramos darles las gracias a todos quienes constituyen el equipo de Laboratorio de Genética Molecular del Hospital Luis Vernaza por mostrarse siempre generosos y muy dispuestos a colaborar de manera eficiente y desinteresada en el presente trabajo.

**Marissa Schettino Intriago**

**Ketty Vera Acuña**

## **DEDICATORIA**

A nuestros padres:

Quienes con mucho amor y dedicación estuvieron siempre a nuestro lado, alentándonos y apoyando nuestros esfuerzos, manteniendo nuestra mente siempre alerta para lograr concretar nuestros ideales.

A nuestros docentes:

Por transmitirnos sus sabios conocimientos con una visión ética y humanística y por sus permanentes estímulos durante esta etapa, la más crucial de nuestras vidas.

A todas las personas que están propensas a tener Tuberculosis Latente:

Ya que por su vulnerabilidad por diferentes circunstancias de inmunosupresión son quienes más se benefician de los resultados del presente estudio.

**Marissa Schettino Intriago**

**Ketty Vera Acuña**

## **TRIBUNAL DE SUSTENTACIÓN**

---

**MGS. Diego Vásquez Cedeño  
PROFESOR GUÍA Ó TUTOR**

---

**Dr. Gustavo Ramírez Amat  
DECANO O DIRECTOR DE CARRERA**

---

**COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA**

---

**OPONENTE**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICA  
CARRERA DE MEDICINA**

## **CALIFICACIÓN**

---

**DIEGO VÁSQUEZ CEDEÑO  
PROFESOR GUÍA Ó TUTOR**

---

**GUSTAVO RAMÍREZ AMAT  
DECANO O DIRECTOR DE CARRERA**

---

**COORDINADOR DEL ÁREA O DOCENTE DE LA CARRERA**

---

**OPONENTE**



# ÍNDICE

## Capítulo I: El Problema

1.1.	<b>Planteamiento del Problema</b> .....	2
1.2.	<b>Objetivos de la Investigación</b> .....	3
	1.2.1. Objetivo General.....	3
	1.2.2. Objetivos Específicos.....	3
1.3.	<b>Preguntas de la Investigación</b> .....	3
1.4.	<b>Hipótesis</b> .....	4
1.5.	<b>Justificación</b> .....	4
1.6.	<b>Viabilidad y Factibilidad del Estudio</b> .....	5

## Capítulo II: Marco Teórico

2.1.	<b>Concepto</b> .....	7
2.2.	<b>Etiología</b> .....	7
2.3.	<b>Patogenia</b> .....	8
	2.3.1. Respuesta inmune frente a la Infección Tuberculosa.....	8
2.4.	<b>Etapas de infección de Mycobacterium tuberculosis</b> .....	10
	2.4.1. Enfermedad primaria.....	10
	2.4.2. Tuberculosis latente.....	11
	2.4.3. Reactivación de la Tuberculosis.....	12
2.5.	<b>Cuadro clínico de Tuberculosis activa</b> .....	13
2.6.	<b>Manifestaciones Radiológicas</b> .....	15
	2.6.1. Primoinfección TB.....	15
	2.6.2. Tuberculosis pulmonar del adulto (secundaria).....	15
	2.6.3. Tuberculosis miliar.....	16
	2.6.4. Tuberculosis en pacientes VIH.....	16
2.7.	<b>Métodos diagnósticos de Tuberculosis Latente</b> .....	17
	2.7.1. Base inmunológica.....	17
	2.7.2. Técnica empleada.....	18
	2.7.3. Lectura e interpretación.....	18
2.8.	<b>Ensayo de Liberación de Interferon Gamma</b> .....	19
	2.8.1. Técnica de determinación de IGRA.....	20
	2.8.2. Realización e interpretación de las pruebas.....	21
	2.8.2.1. QTF-GIT.....	21
	2.8.2.2. T-SPOT.TB.....	22
	2.8.3. Ventajas de las técnicas de determinación de IGRA.....	22
	2.8.4. Sensibilidad y especificidad.....	23
	2.8.5. Rendimiento clínico de las técnicas de determinación de IGRA en pacientes inmunocompetentes.....	23
	2.8.6. Rendimiento clínico de QTF-GIT en pacientes inmunocomprometidos.....	24

2.8.6.1. Tuberculosis y VIH.....	24
2.8.6.2. Enfermedades Reumatológicas.....	25
2.8.6.3. Insuficiencia Renal Crónica.....	25
<b>2.8.7. Pronóstico de conversiones IGRA y uso potencial de IGRA como prueba predictiva del desarrollo de enfermedad tuberculosa.....</b>	<b>26</b>
<b>2.8.8. Análisis costo-efectivo.....</b>	<b>27</b>

### **Capítulo III: Marco Metodológico**

<b>3.1. Materiales y Métodos.....</b>	<b>28</b>
3.1.1. Tipo y diseño de estudio.....	28
3.1.2. Área de estudio, población de referencia de estudio.....	28
3.1.3. Población y muestra.....	28
3.1.4. Criterios de inclusión y exclusión.....	28
3.1.5. Variables.....	29
3.1.6. Recolección de datos.....	29
3.1.7. Técnica.....	29
3.1.8. Análisis de datos.....	31
<b>3.2. Resultados.....</b>	<b>32</b>
3.2.1. Características de la población.....	32
3.2.2. Resultados de IGRA.....	32
<b>3.3. Discusión.....</b>	<b>34</b>
<b>3.4. Recomendaciones.....</b>	<b>35</b>

### **Capítulo IV: Análisis de Datos**

<b>4.1. Conclusiones.....</b>	<b>36</b>
<b>4.2. Bibliografía.....</b>	<b>37</b>
<b>4.3. Anexos.....</b>	<b>42</b>

## ÍNDICE DE IMÁGENES

IMAGEN 1.....	42
IMAGEN 2.....	43
IMAGEN 3.....	44
IMAGEN 4.....	45
IMAGEN 5.....	46
IMAGEN 6.....	47
IMAGEN 7.....	48

## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1.....	49
TABLA 2.....	50
TABLA 3.....	51
TABLA 4.....	52
TABLA 5.....	54
TABLA 6.....	54
TABLA 7.....	55
TABLA 7.....	56

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1.....	58
GRÁFICO 2.....	59
GRÁFICO 3.....	59
GRÁFICO 4.....	60

## RESUMEN

**Antecedentes:** Tuberculosis (TB) es la segunda principal causa de mortalidad por enfermedad infecciosa en el mundo. En Ecuador, la TB es considerada como un problema de Salud Pública. En la infección de Tuberculosis Latente (LTBI), el *Mycobacterium tuberculosis* no está activo y no hay signos claros de la infección. El gran número de reactivación de LTBI debido a la supresión de la inmunidad ha incrementado en relación a la pandemia de VIH, al aumento de transplantes y a la expansión del uso de medicamentos inmunomoduladores para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. La Prueba de la Tuberculina (TST) ha sido el método de elección para el estudio de LTBI. Sin embargo, la falta de sensibilidad, especificidad y de la comodidad del paciente; así como, su subjetividad hace que la TST no sea una prueba considerablemente fiable. Los Ensayos de Liberación de Interferón Gamma (IGRA) emergieron como una alternativa de la TST para el diagnóstico de LTBI. Los IGRA cuantifican el interferón-gamma producido por linfocitos-T sensibilizados (respuesta inmune mediada por células) en respuesta al contacto con antígenos específicos de *Mycobacterium tuberculosis* a partir de muestras de sangre. El presente estudio pretende presentar la experiencia inicial de un centro de referencia en Ecuador usando la prueba de IGRA para el diagnóstico de LTBI.

**Materiales y Métodos:** Obtuvimos los resultados del método de IGRA de los pacientes que fueron atendidos en el centro de referencia, Hospital Luis Vernaza, en Guayaquil, Ecuador, desde agosto de 2015 hasta marzo de 2016. Este ensayo diagnóstico fue llevado a cabo en el Laboratorio de Biología Molecular. Para la prueba de IGRA, muestras de sangre fueron recolectadas y enviadas al laboratorio. Usamos el ensayo de QuantiFERON TB-Gold In-tube (QFT), un tipo comercial de IGRA, siguiendo las instrucciones del fabricante. Los resultados fueron expresados como promedio y desviación estándar si las variables continuas fueron normalmente distribuidas, como lo fue para la edad. También, el número y

porcentaje de género femenino y masculino fueron obtenidos. El resultado de IGRA fue correlacionado con los diagnósticos clínicos iniciales. La comparación entre los resultados positivos y negativos de IGRA fueron analizados mediante Chi cuadrado. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo.

**Resultados:** Realizamos la revisión de resultados de IGRA de 170 pacientes. La positividad de IGRA fue detectada en 71 individuos (41,76%). Hubieron 96 mujeres (52,94%) y 88 hombres (47,06%). La edad promedio fue 48,01 años y la desviación estándar de esta variable fue 14,47. Hubieron 19 pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (CRD), 25 sujetos con Insuficiencia Hepática, 9 individuos con Tuberculosis (TB), 3 VIH positivos, 87 pacientes Previa terapia anti TNF (RD) y 27 con Patologías Varias (VP). La prevalencia de resultados IGRA positivos fue de 41,76%. Según la división de los resultados positivos por los diferentes grupos de patologías, obtuvimos 13 (68,42%) sujetos con CRD, 7 (28%) con HF, 5 (55,56%) con TB, 1 (33,33%) HIV positivo, 32 (36,78%) con RD and 12 (44,44%) con VP.

**Conclusiones:** Este estudio pone de manifiesto una inesperada alta prevalencia de resultados positivos de IGRA en los pacientes afectados por diferentes enfermedades. Se hace hincapié en la necesidad de una evaluación preliminar de la LTBI antes de la administración de cualquier tratamiento biológico basado en antagonistas de citosinas y la necesidad de la detección de pacientes con enfermedades renales crónicas. Más pacientes con VIH y enfermedades hepáticas deberían ser incluidos para diseñar una mejora conclusión. La detección de LTBI debe ser también realizado de manera rutinaria ante la presencia de enfermedad pulmonar crónica etiquetada como TB.

**Palabras Claves:** Tuberculosis, Mycobacterium tuberculosis, Ensayos de Liberación de Interferón Gamma, Tuberculosis Latente, QuantiFERON TB-Gold In-tube.

## ABSTRACT

**Background:** Tuberculosis (TB) is the second leading cause of mortality from an infectious disease in the world. In Ecuador, TB is considered a public health problem. In Latent Tuberculosis Infection (LTBI), the *Mycobacterium tuberculosis* is not active and there are no clear signs of the infection. The burden of reactivation of LTBI due to impairment of immunology has increased in relation of HIV pandemic, to the increment of transplantations and to the spread of the use of immunomodulatory medications for the treatment of autoimmune diseases. Tuberculin Test (TST) has been the method of choice for the study of LTBI. However, the lack of sensibility, specificity, lack of patient comfort, and its subjectivity makes TST a not highly reliable test. Interferon-Gamma Release Assays (IGRA) have emerged as an alternative to the TST for the diagnosis of a LTBI. IGRA are vitro blood assays of cell-mediated immune response; they measure T cell release of interferon (IFN)-gamma following stimulation by antigens unique to *Mycobacterium tuberculosis*. The present report aims to present the initial experience of a reference center in Ecuador using IGRA test for the diagnosis of LTBI.

**Materials and Methods:** We reviewed the results of IGRA assay of patients attending a reference center, Hospital Luis Vernaza, in Guayaquil, Ecuador, from August 2015 to March 2016. The assay was carried out at the Laboratory of Molecular Biology. For the IGRA assay, peripheral blood specimens were collected and sent to the laboratory. We used QuantiFERON TB-Gold In-tube assay (QFT), a commercial IGRA assay, following manufacturer's instructions. Results were expressed as mean and standard deviation if continuous variables were normally distributed, as the case of age. Also, the number and percentage by gender of male and female was obtained. The IGRA result was correlated with initial clinical diagnostic. The comparison between the positive and negative results of IGRA was analyzed by Chi<sup>2</sup> test. A p value <0,05 was considered statistically significant.



**Results:** We reviewed the IGRA results from 170 patients. IGRA positivity was detected 71 individuals (41,76%). There were 96 women (52,94%) and 88 men (47,06). The average age was 48,01 years old and the standard deviation of this variable was 14,47. There were 19 patients with Chronic Renal Diseases (CRD), 25 patients with Hepatic Failure (HF), 9 patients with Tuberculosis (TB), 3 VIH positive patients, 87 patients Previous anti-TNF therapy (RD) and 27 with Various Pathologies (VP). The prevalence of positive IGRA results was the 41,76%. According to the classifications of the positive results by the different groups of pathologies, we obtained 13 (68,42%) patients with CRD, 7 (28%) patients with HF, 5 (55,56%) patients with TB, 1 (33,33%) HIV positive individuals, 32 (36,78%) patients with RD and 12 (44,44%) with VP.

**Conclusions:** This study highlights an unexpected high prevalence of IGRA positive responses among patients affected by different diseases. It emphasizes the need for a preliminary assessment of LTBI before the administration of any biologic therapy based on cytokine antagonists and the need of screening patients with Chronic Renal Diseases. More patients be included to draw a better conclusion. Screening for LTBI should be also routinely performed in the presence of a chronic pulmonary disease labeled as TB.

**Key words:** Tuberculosis, Mycobacterium tuberculosis, Interferon Gamma Release Assays, Latent Tuberculosis, QuantiFERON TB-Gold In-tube.

# INTRODUCCIÓN

La Tuberculosis (TB) es una de las enfermedades más antigua en la historia y aún continúa representando un problema de salud a nivel mundial<sup>1-5</sup>.

La exposición al *Mycobacterium tuberculosis* causa la enfermedad activa en cerca de 10% de personas expuestas, mientras que en el 90% restante, la respuesta inmune inhibe la multiplicación de la bacteria<sup>5-10</sup>. En una porción de la población expuesta, algunos bacilos no son destruidos, sino que permanen en un estado “no replicativo” conocido como la forma latente de la infección de TB<sup>11-17</sup>. En la TB latente (LTBI), el bacilo inactivo puede recobrar la capacidad replicativa y causar la TB activa si el sistema inmune se deprime por diferentes patologías, manifestando así las manifestaciones clínicas y radiológicas características<sup>18-24</sup>.

El presente estudio muestra una población con diferentes patologías, tales como: Tuberculosis, Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana, Insuficiencia Renal Crónica, Insuficiencia Hepática, Enfermedades Reumatológicas u otras que alteren el sistema inmunológico a la cual se le realiza el Ensayo de Liberación de Interferón Gamma (IGRA) para el diagnóstico de LTBI<sup>25-41</sup>. Se considera este método por ser rápido, objetivo y no presentar interferencia con la vacuna del Bacilo Calmette-Guerin (BCG)<sup>27, 31</sup>.

Por lo antes expuesto, se pretende presentar la experiencia inicial de un centro de referencia en Ecuador, el Hospital Luis Vernaza de Guayaquil, usando la prueba de IGRA para el diagnóstico de LTBI.

# CAPÍTULO I

## EL PROBLEMA

### 1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tuberculosis es considerada un problema de Salud Pública a nivel mundial, especialmente en países de bajo recursos como lo es el Ecuador. Actualmente, la provincia de Guayas tiene alrededor de 80% de casos reportados, situación que representa una gran preocupación para la población. En el país existe el Programa Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis dirigido por el Ministerio de Salud que trabaja en forma coordinada con otras instituciones para reducir el número de enfermos y muertos por esta enfermedad. Sin embargo, la gran interrogante es dónde queda el grupo de la población que tiene Tuberculosis en forma latente y que en cualquier momento se puede convertir en activa.

El Hospital Luis Vernaza ha implementado nuevas técnicas diagnósticas entre ellas, el Ensayo de Liberación de Interferón Gamma (IGRA), que permite detectar una respuesta inmunitaria específica frente al bacilo de *Mycobacterium Tuberculosis*, al cuantificar la producción de IFN- $\gamma$  por parte de los linfocitos-T previamente sensibilizados frente a los antígenos en cuestión. No existe información alguna sobre la prevalencia de Tuberculosis Latente; y, el desconocimiento de su utilidad de las diferentes formas de presentación clínica de la Tuberculosis.

Los casos de Tuberculosis Latente (TBLI) se muestran como una problemática que debe ser atendida y a la que busca aportar información esta investigación.

## **1.2. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **1.2.1. Objetivo General**

Demostrar los resultados del Ensayo de Liberación de Interferón Gamma (IGRA) para la detección de Tuberculosis Latente Latente (TBLI) de los sujetos que acuden al Hospital Luis Vernaza en el período comprendido entre agosto de 2015 y marzo 2016.

### **1.2.2. Objetivos Específicos**

1. Determinar el número y porcentaje con resultados IGRA positivos e IGRA negativos que acuden al Hospital Luis Vernaza en el período de agosto de 2015 y marzo 2016 con sospecha de Tuberculosis.
2. Determinar el número y porcentaje de resultados IGRA positivos y negativos por patología.
3. Determinar el promedio y desviación estándar de la edad de los sujetos del Hospital Luis Vernaza en el período comprendido entre agosto de 2015 a marzo de 2016.
4. Determinar el número y porcentaje según género de los sujetos en estudio.
5. Establecer el Chi cuadrado entre resultados positivos y negativos obtenidos por IGRA.

### **1.3. PREGUNTAS DE LA INVESTIGACIÓN**

1. ¿Cuál es la prevalencia de Tuberculosis Latente de los pacientes que acuden al Hospital Luis Vernaza en el período comprendido entre agosto de 2015 y marzo de 2016?
2. ¿Cuál es el número y porcentaje con resultados IGRA positivos e IGRA negativos que acuden al Hospital Luis Vernaza en el período de agosto de 2015 y marzo de 2016 con sospecha de Tuberculosis?
3. ¿Cuál es el número y porcentaje de resultados IGRA positivos por patología?
4. ¿Cuál es el Chi Cuadrado entre casos positivos y negativos de tuberculosis latente mediante el método de IGRA?

### **1.4. HIPÓTESIS**

Los casos de IGRA positivos están en aumento.

### **1.5. JUSTIFICACIÓN**

La Tuberculosis (TB), representa una amenaza a la salud de la población mundial<sup>1</sup>. La infección por *Mycobacterium tuberculosis* puede resultar en TB activa o, más comúnmente, en infección latente (LTBI). Se estiman aproximadamente 2 billones de personas infectadas en el mundo con la forma latente<sup>2</sup>. En el contexto de la Región de las Américas se reporta que Ecuador tiene 65% del total de los casos anuales de acuerdo al *Informe Regional 2013*, encontrándose entre los diez países con la mayor carga de TB<sup>3</sup>. En el 2012 nuestro país reportó 5760 casos de todas las formas de TB y la Provincia del Guayas es la más afectada con 3104, constituyéndose en el 53.88% de la carga del país, con mayor afectación la ciudad de Guayaquil, con el 82% de la carga de TB del Guayas<sup>4</sup>.

La verdadera preocupación de la TB latente es el hecho de que los sujetos infectados representan un enorme reservorio de reactivación potencial, que puede extenderse a otros individuos<sup>5</sup>. Hasta los últimos años, la prueba cutánea de tuberculina era la única herramienta disponible para la detección de LTBI<sup>6</sup>. En esta última década han aparecido nuevas técnicas con el objetivo de mejorar el diagnóstico de LTBI conocidas como Ensayos de Liberación de Interferón  $\gamma$  (IGRAs)<sup>28</sup>.

Los IGRAs se basan en la detección de Interferón  $\gamma$ , producido por las células T de memoria/efectoras sensibilizadas en respuesta a antígenos de M. Tuberculosis, Antígeno secretor temprano objetivo- 6 (ESAT-6) y Proteínas de filtrado de cultivo (CFP-10), objetivos fuertes de la respuesta inmune celular en pacientes con infección de M. Tuberculosis<sup>7,29</sup>. Tienen una alta especificidad, originan menos reacciones cruzadas con la vacunación BCG, presentan mayor objetividad en la interpretación de sus resultados, obtención de análisis de forma rápida y confidencial<sup>30</sup>.

El presente estudio pretende demostrar el aporte de la Medicina de Laboratorio al diagnóstico de Tuberculosis Latente en el período comprendido entre agosto del 2015 hasta marzo del 2016.

## **1.6. VIABILIDAD Y FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO**

El presente estudio es viable porque se cuenta con la autorización otorgada por el Laboratorio de Biología Molecular del Hospital Luis Vernaza. Además, la población escogida es accesible debido a que como investigadores se procedió a acudir con frecuencia a la institución, se cuenta con el tiempo necesario para la investigación detallado en el cronograma de actividades realizado de tal manera que el estudio puede llevarse a cabo sin problema y sobre todo que se dispone de las historias clínicas y órdenes por lo que así se pudo tener los diagnósticos.

Al demostrar que existe una alta prevalencia de Tuberculosis Latente, se pueden obtener datos estadísticos de la población que sirvan como información o antecedente para investigaciones futuras.

Los IGRAs se basan en la detección de Interferón  $\gamma$ , producido por las células T de memoria/efectoras sensibilizadas en respuesta a antígenos de M. Tuberculosis, Antígeno secretor temprano objetivo- 6 (ESAT-6) y Proteínas de filtrado de cultivo (CFP-10), objetivos fuertes de la respuesta inmune celular en pacientes con infección de M. Tuberculosis<sup>7,29</sup>. Tienen mayor especificidad, menos reacciones cruzadas con la vacunación BCG, presentan mayor objetividad en la interpretación de sus resultados, obtención de análisis de forma rápida y confidencial<sup>30</sup>.

El presente estudio pretende demostrar el aporte de la Medicina de Laboratorio al diagnóstico de Tuberculosis Latente en el período comprendido entre agosto del 2015 hasta marzo del 2016.

## **CAPÍTULO II**

### **MARCO TEÓRICO**

#### **2.1. CONCEPTO**

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infectocontagiosa granulomatosa crónica producida por el *Mycobacterium Tuberculosis* o bacilo de Koch, localizado generalmente en el pulmón, aunque puede afectar otros órganos. La TB pulmonar es la afección del tracto respiratorio y constituye la única forma capaz de contagiar a otros individuos.<sup>1</sup>

#### **2.2. ETIOLOGÍA**

La bacteria *Mycobacterium tuberculosis* es un bacilo delgado, aerobio obligado, inmóvil, de cuatro micras de longitud media, que se tiñe de rojo por la tinción de Ziel-Neelsen. Debido a la pared lipídica, lo hace resistente a la decoloración con ácido y alcohol, es por esto, el nombre de bacilo ácido-alcohol resistente (BAAR). Tiene un lento crecimiento caracterizado por un tiempo de generación de 20 a 24 horas, lo cual hace que requiera varias semanas para que sus colonias sean visibles en medios artificiales y llegue a producir el cuadro clínico. Permanece por largo tiempo dentro de las células ya que no produce toxinas. Presenta diferente capacidad de crecimiento según la tensión de oxígeno del órgano que lo alberga, lo que explica su aerobiosis. En adición a ello, posee numerosos antígenos que producen distintas respuestas inmunológicas en el huésped<sup>2</sup>. Ver **Tabla 1, 2, 3.**



## **2. 3. PATOGENIA**

El contagio se produce por vía aerógena a partir de pacientes bacilíferos con lesiones pulmonares conectadas con el exterior por un bronquio de drenaje. Al toser, se generan gotas de Flügge (aerosoles de pequeñas partículas líquidas), en cuyo interior se encierran uno o dos bacilos. Al evaporarse solamente queda el núcleo de bacilos que permanece flotando en el medio ambiente y se desplaza con las corrientes de aire siendo así como puede ser aspirado por otras personas. Las partículas de tamaño mayor a 10  $\mu\text{m}$  son retenidas en la barrera mucosa de las vías respiratorias superiores y eliminadas por el sistema defensivo mucociliar, pero las que son de menor tamaño (entre 1 y 5  $\mu\text{m}$ ) llegan hasta los alvéolos, desencadenando la primoinfección<sup>5,6</sup>. Ver **Imagen 1**.

### **2.3.1. Respuesta inmune frente a la Infección Tuberculosa**

El interferón gamma es una molécula fundamental para el control de la infección tuberculosa, y su participación es considerada como imprescindible en la respuesta inmune protectora frente a dicho microorganismo. Se trata de una citoquina, producida por los linfocitos T CD4+, CD8+ y Natural Killer (NK), que activa los macrófagos infectados, con la consecuente liberación de IL-1 y TNF- $\alpha$ , las cuales limitan el crecimiento y la multiplicación de las micobacterias para superar la infección aguda y prevenir la reactivación y la formación de granulomas<sup>7</sup>.

La formación de granuloma restringe la expansión de infección de *M. Tuberculosis*. Ésta empieza con una afluencia transitoria de neutrófilos al sitio de la infección, seguido por la activación de macrófagos y linfocitos. Un granuloma establecido está compuesto por macrófagos activados (AMs) y células epiteloides que forman un núcleo central necrótico que provee soporte nutricional al *M. tuberculosis*. El núcleo central del granuloma está compuesto por factores tanto del huésped y del bacilo. Alrededor del centro necrótico hay AMs y capas de células T CD4+ y CD8+ defendiendo a la densa pared celular que impide la expansión de *M.*

Tuberculosis<sup>8</sup>. En personas infectadas e inmunocompetentes, los granulomas que contienen el bacilo son pequeños, compactos y están caracterizados por la presencia de un gran número de IFN-Gamma y células T CD4+. Sin embargo, en personas infectadas inmunodeprimidas, los granulomas se caracterizan por ser grandes, ricos en AMs y con pocos linfocitos a su alrededor. La principal causa de daño tisular y de manifestaciones clínicas es la presencia de grandes granulomas caseificantes y cicatrices fibróticas debido a la inflamación granulomatosa, donde la respuesta del huésped de Th1 sirve para tratar de contener la infección y prevenir el desarrollo de enfermedad activa incapaz de eliminar el bacilo<sup>8,9</sup>. Ver **Imagen 2**.

La inhalación de M. tuberculosis conduce a uno de los cuatro posibles resultados:

- Inmediata eliminación del organismo
- Infección latente
- La aparición de enfermedad activa ( enfermedad primaria)
- Enfermedad activa desarrollada muchos años más tarde<sup>10</sup>.

Entre los individuos con infección latente y que carezcan de patologías, la reactivación de la enfermedad ocurre en -10% de los casos. El riesgo de reactivación está marcadamente incrementado en pacientes con VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana). Estas consecuencias están determinadas por la interacción de factores atribuibles tanto al organismo como al huésped<sup>11</sup>. Ver **Imagen 3**.

Además, conviene destacar que tratamientos inmunodepresores y agentes anti-TNF han contribuido al incremento de la incidencia de TB<sup>12</sup>.

## **2.4. ETAPAS DE INFECCIÓN DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS**

### **2.4.1. Enfermedad Primaria**

El bacilo de Koch establece la infección en los pulmones después de ser llevado en pequeñas gotas de Flügge suficientes (5-10 micras) hasta alcanzar los espacios alveolares. Usualmente, los macrófagos fagocitan y destruyen a los escasos bacilos que llegan hasta los alvéolos. Llegará a desarrollar la enfermedad activa sólo un pequeño porcentaje de las personas infectadas (aproximadamente, el 10%); la mitad de ellos a los pocos meses de la infección, mientras que el otro 5% necesitará de un largo período (a veces, de varias décadas) para que se produzca la reactivación endógena de lesiones aparentemente curadas que contienen micobacterias en condiciones metabólicas adversas pero que son potencialmente viables<sup>13</sup>.

Esta primera etapa es la transmisión por aerosol de gotas de Flugge que contienen el *M. tuberculosis* desde un individuo infectado a otro sano.<sup>12</sup> Una vez en los pulmones, *M. tuberculosis* entra y reside dentro de los macrófagos alveolares (Ams) y células dendríticas (Dcs). A pesar de que los AM ingieren los bacilos y con frecuencia los matan, la capacidad bactericida de los AM no está todavía muy bien definida. En una infección por *M. tuberculosis*, el contenido inicial de la infección depende parcialmente en la genética de la población humana (definido por la capacidad microbacteriana de los fagocitos del huésped) y también en la muestra de *M. tuberculosis* inhalado (definido por los factores virulentos innatos en cada cultivo de *M.tuberculosis*).

En la infección primaria, el *M. tuberculosis* se multiplica en los pulmones y causa inflamación leve. Pese a que AMs forman parte de una barrera efectiva para contener los patógenos, *M. tuberculosis* involucra varios mecanismos para evadir la respuesta inmune del huésped y sobrevivir en estas células. Estos mecanismos de supervivencia desencadenen una respuesta anti inflamatoria, bloqueando la producción de moléculas de

oxígeno reactivo e intermediarios de nitrógeno (ROIs y RNIs, respectivamente) y reduciendo la acidificación del fagosoma contenedor de *M. tuberculosis*<sup>13,14</sup>.

La respuesta inmune mediada por células (CIM: *cell mediated immunity*) toma usualmente dos a seis semanas después de la infección. La falla por el huésped a una respuesta CIM eficaz y reparación tisular conduce a la destrucción progresiva del pulmón. El Factor de Necrosis tumoral-alpha (TNF)-alpha, oxígeno reactivo, intermediarios de nitrógeno y los contenidos de células citotóxicas (granzimas, perforinas) pueden contribuir al desarrollo de necrosis caseificante por lo que se caracteriza una lesión tuberculosa<sup>13-15</sup>. Ver **Imagen 4**.

#### **2.4.2. Tuberculosis Latente**

Está caracterizada por la emergencia de la inmunidad mediada por células y la formación de granulomas. *M. Tuberculosis* que escapan de los efectos bactericidas de la AM, se multiplicará y resultará en la destrucción de AMs. Esto a su vez atrae monocitos y otras células inflamatorias (neutrófilos) al sitio de infección. Monocitos maduros se convierten en AMs y DCs presentadores de antígeno e ingieren, pero no efectivamente matan la bacteria. En este estadio, *M. Tuberculosis* crece bajo daño tisular limitado. Por 6-8 semanas post-infección, DCs presentadoras de antígeno se han dirigido hacia los ganglios linfáticos donde los linfocitos T son activados y reclutados. Linfocitos T activados que migran al sitio de infección proliferan formando una etapa temprana de granuloma, donde los macrófagos se activan para matar los *M. tuberculosis* intracelulares. Sin embargo, la activación continua de células T conduce a la formación de granulomas que marcan la persistencia del estadio de infección de latencia, donde el crecimiento y la extensión de bacteria dentro de los sitios tisulares adicionales son limitados. En esta etapa, más de 90% de personas infectadas permanecen asintomáticos, pero *M. tuberculosis* puede sobrevivir dentro AMs<sup>13,16-17</sup>.

### **2.4.3 Reactivación de la Tuberculosis**

Esta etapa final es cuando la infección controlada y latente de *M. tuberculosis* es reactivada. Hay dos principales razones descritas para que un evento de reactivación ocurra, depresión del sistema inmune del huésped debido a causa ambiental y genética. Bajo estas circunstancias, la estructura de granuloma se disrumpe y resulta en cavitación pulmonar y enfermedad pulmonar. Entre las causas genéticas descritas que hacen que un sujeto sea susceptible a TB son mutaciones en lectinas tipo C, quimocinas y receptores específicos que afectan vías de señalización críticas del huésped involucradas en la respuesta inmune contra *M. tuberculosis*. La vigilancia inmune comprometida por razones, tales como co-infección con VIH, donde un huésped se convierte en inmunocomprometido especialmente por células T CD 4 (célula target para VIH), es la causa más importante ambiental y exógena de susceptibilidad a TB. La reactivación de infección de *M. tuberculosis* puede también deberse a cambios entre el huésped y citocinas/quimocinas, implicados en la respuesta inflamatoria contra infección de *M. tuberculosis*, que son consecuencia de estrés y/o edad mayor. Adicionalmente, se ha descubierto que re infección exógena con otra cepa de *M. tuberculosis* es un factor desencadenante de la enfermedad activa<sup>18</sup>.

## 2.5. CUADRO CLÍNICO DE TUBERCULOSIS ACTIVA

Los síntomas iniciales de la TB pulmonar se presentan de manera insidiosa y son poco expresivos en la mayoría de los casos, lo que puede retrasar su diagnóstico.

El cuadro clínico está caracterizado por:

- Pérdida de peso
- Sudoración nocturna
- Astenia
- Anorexia
- Fiebre o febrícula de evolución más o menos prolongada
- Síntomas respiratorios como:
  - Tos
  - Expectoración mucopurulenta o hemoptoica
  - Hemoptisis
  - Disnea o dolor torácico.

En pacientes adultos con síntomas respiratorios que persisten por más de 15 días de evolución, tales como tos o expectoración y que no mejoren con tratamiento o síndrome constitucional de origen no filiado es necesario descartar TB pulmonar <sup>19</sup>.

La primoinfección de TB en niños, suele ser asintomática o generar síntomas inespecíficos<sup>20</sup>.

La TB en el adulto suele tener un curso subagudo caracterizado por tos, expectoración, cuadro constitucional, aunque también puede presentarse como un cuadro de inicio agudo, similar a una neumonía bacteriana. La localización pleural tiene un curso lento de dolor torácico, disnea y síntomas

generales asociados. Se debe buscar síntomas de las localizaciones extrapulmonares (disonía, dolor óseo, cefalea, etc.). En pacientes con TB y VIH predominan los síntomas generales<sup>21</sup>.

La exploración física debe ser sistemática. Se deben buscar adenopatías en territorios accesibles, lesiones cutáneas sugestivas de TB tales como el eritema nodoso y signos característicos de localizaciones extrapulmonares<sup>19, 21</sup>.

## **2.6. MANIFESTACIONES RADIOLÓGICAS**

No existe signo ni patrón radiológico patognomónico de TB. Si bien es cierto que las imágenes radiológicas pueden sugerir el diagnóstico de TB, no establecerlo por sí solas. La evolución radiológica no permite valorar decisivamente el pronóstico y la respuesta al tratamiento ya que la regresión de las lesiones puede durar varios meses. La radiografía de tórax como ayuda diagnóstica de TB es una técnica muy sensible, pero poco específica. Sólo pueden tener radiografía de tórax normal algunas formas de TB primarias y en pacientes VIH severamente inmunodeprimidos. El espectro de manifestaciones radiológicas de la TB pulmonar es muy extenso, sin embargo, pueden reconocerse patrones radiológicos específicos que se relacionan con la forma clínica de presentación <sup>22</sup>.

### **2.6.1. Primoinfección TB**

Forma de presentación en niños y adolescentes.

Se caracteriza por presentar pequeños infiltrados alveolares (complejo primario) que se asocian a adenopatías hiliares en la mayor parte de los casos o sólo adenopatías hiliares sin afectación parenquimatosa <sup>23</sup>. Ver **Imagen 5**.

### **2.6.2. TB pulmonar del adulto (secundaria)**

La afectación predominante se da en lóbulos superiores. Además, son característicos los infiltrados cavitados, el patrón de diseminación broncogena y las imágenes nodulares satélites.

Puede presentarse como una condensación parenquimatosa difícil de distinguir de una neumonía bacteriana de otra etiología.

Los lóbulos inferiores se afectan con más frecuencia en pacientes VIH o diabéticos <sup>24</sup>.



### **2.6.3. Tuberculosis miliar**

Puede ser una manifestación tanto de enfermedad primaria como postprimaria. El patrón radiológico típico está caracterizado por la presencia de múltiples nódulos finos inferiores a 3 mm., predominando en lóbulos inferiores <sup>25</sup>. Ver **Imagen 6**.

### **2.6.4. TB en pacientes VIH**

Las manifestaciones son similares a las de la TB postprimaria en pacientes con no tanto compromiso inmunológico. En el caso de inmunosupresión severa es predominante la afectación ganglionar y la diseminación hematógena.

La importancia de realizar la Radiografía de tórax en todos los pacientes aunque no tengan clínica respiratoria se basa en que es preciso descartar una TB activa con el fin de evitar el tratamiento con monoterapia en el caso de ser TB latente, en lugar del esquema apropiado para la forma activa <sup>26</sup>. Ver **Imagen 7**.

## **2.7. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE TUBERCULOSIS LATENTE**

Los métodos usados para investigar la TBLI varían geográficamente debido a la prevalencia de la infección de TB, la popularidad de la vacuna de BCG (bacilo Calmette-Guérin) y factores financieros. La Prueba de la Tuberculina (PT) y Ensayo de Liberación de Interferon Gamma (IGRA) son los más comúnmente usados en la detección de TBLI <sup>27</sup>.

### **2.7.1. Prueba de Tuberculina (PT)**

La prueba de tuberculina (PT) es la técnica habitual para el diagnóstico de la infección tuberculosa, la cual consiste en que tras la inyección de un derivado proteico purificado (PPD) manifiesta un estado de hipersensibilidad previo del organismo frente a dicha sustancia. La principal dificultad del PPD es que las proteínas utilizadas no son específicas del *M. tuberculosis*, sino que se comparten con otras micobacterias no tuberculosas y *M. bovis*, por lo que la especificidad de dicha prueba disminuye <sup>28</sup>.

#### **2.7.1.1. Base Inmunológica**

El individuo infectado por *M. tuberculosis* reacciona a la PT con una respuesta de hipersensibilidad retardada mediada por células (a predominio de linfocitos T), y a las 48 a 72 horas se puede apreciar una induración en la zona de la inyección. Esta respuesta de hipersensibilidad permanece de por vida, no obstante en el anciano puede verse disminuida, así como en ciertas alteraciones clínicas. Si se le realiza la PT a repetición en un individuo no sensibilizado, no se desencadena por sí mismo la respuesta inmunitaria <sup>28</sup>.

### **2.7.1.2. Técnica empleada**

La técnica de Mantoux se caracteriza por la aplicación de una inyección intradérmica con aguja del calibre 27 en la cara anterior del antebrazo de 2 unidades de tuberculina PPD RT-23 (0,1ml), en una zona ausente de lesiones cutáneas. La técnica se ha dado de forma correcta si se produce una pápula de 6-10 mm de diámetro en el momento de la inyección. Es considerado el método más habitual para realizar la PT <sup>28,29</sup>.

### **2.7.1.3. Lectura e Interpretación**

Una vez que hayan pasado las 72 horas de la inyección se realiza la lectura mediante la medición del diámetro transversal de la induración de acuerdo al eje longitudinal del antebrazo. El resultado es registrado en milímetros. Se interpreta como 0 mm en el caso de no existir induración sino únicamente eritema.

Según la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), es considerada positiva una induración:

- En personas no vacunadas con una induración  $\geq 5$ mm.
- En personas vacunadas con BCG se plantea la interrogante de si se trata de una induración tuberculínica debido a una infección tuberculosa, o si es una respuesta a antígenos compartidos con la vacuna BCG (M. bovis BCG). Se tienen en cuenta determinadas condiciones clínicas en esta situación, de tal manera que se considera PT positiva con diámetro  $\geq 5$ mm si en adición de ser vacunados, presentan las siguientes condiciones:
  - Convivientes o mantienen contactos frecuentes con pacientes bacilíferos.
  - Presentación de radiografía de tórax con lesiones sugestivas de TBC antiguas y que jamás hubieran sido tratados.
  - Infectados por VIH.
  - Enfermos de neumoconiosis.

- Si el tamaño de la induración es >15mm en el resto de los vacunados, se considera infección y no reacción secundaria a la vacuna. La reacción vacunal no suele producir induraciones mayores a 14mm, y se considera que cuanto mayor sea el tamaño y más tiempo haya pasado desde la vacunación, mayor será la probabilidad de que se deba a una infección tuberculosa y no a una reacción vacuna <sup>29</sup>.

## **2.9. ENSAYO DE LIBERACIÓN DE INTERFERÓN GAMMA**

En la última década, se han investigado y aprobado nuevos métodos de diagnóstico que podrían mejorar la determinación de la infección tuberculosa<sup>30,31</sup>, surgiendo así los Ensayos de Liberación de Interferón gamma (IGRAs: Interferon Gamma Release Assays), que se basan en la cuantificación in vitro de la respuesta inmune celular ya que detecta la liberación de Interferón gamma (INF- $\gamma$ ) en respuesta a antígenos tuberculosos específicos. casi exclusivos del bacilo del *M. tuberculosis*.

Los IGRAs podrían mejorar la especificidad de la prueba de la tuberculina (PT) y probablemente también su sensibilidad en inmunodeprimidos<sup>30,31</sup>. En la actualidad, su uso ya ha sido introducido en varios países, en especial en aquellos de primer mundo como una prueba indirecta y complementaria para la infección tuberculosa activa (TB), en conjunto con la evaluación de factores de riesgos, radiografía y otros ensayos médicos y diagnósticos <sup>32</sup>. Aunque se prefiere su uso, fundamentalmente, en el diagnóstico de infección TBLI complementario o en sustitución a la PT. Esto se ha determinado ya que no existe aún un Gold Standard para detectar la TBLI; debido a ello, ciertas guías han proporcionado recomendaciones contradictorias acerca de la PT y a su vez de las técnicas de IGRAs; ya que aún no existe una información clara acerca de éstos <sup>32,34</sup>. Cabe señalar la ausencia de guías que respaldan el uso de las técnicas de IGRAs en países de tercer mundo, a pesar de su alta incidencia de TB y VIH <sup>33</sup>.

### 2.8.1 Técnicas de Determinación de IGRAs

En la actualidad, se han venido desarrollando dos técnicas de Interferón Gamma Release Assays (IGRAs) aprobadas por la Food and Drugs Administration (FDA) y que se comercializan para el diagnóstico in vitro de la infección tuberculosa<sup>31</sup>. El principio de estas técnicas es dada por medio de las células-T de individuos que hayan adquirido la infección por TB, ya que éstas responden a la re-estimulación con antígenos específicos de *Mycobacterium tuberculosis* mediante la secreción de interferón gamma (INF- $\gamma$ )<sup>33</sup>.

Entre las técnicas comercializadas se encuentran; el QuantiFERON-TB-Gold In Tube (Cellestis®, Victoria, Australia) y el T-SPOT.TB (Oxford Immunotec®, Oxford, Reino Unido)<sup>32</sup>. El QuantiFERON-TB-Gold aprobada en el año 2001 realizada mediante la técnica de ELISA (ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas) detecta la liberación de INF- $\gamma$  en respuesta a la PPD. La FDA aprobó la segunda generación de esta prueba diagnóstica, denominada QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT, Cellestis®, Australia) en el año 2004 que difiere de la primera generación, en que no utiliza como antígenos micobacterianos la PPD, sino péptidos sintéticos que simulan antígenos más específicos, tales como el Early Secreted Antigenic Target-6 (ESAT-6) y el Culture Filtrate Protein-10 (CFP-10). Estas dos moléculas están codificadas por la región RD-1 del genoma del *M. tuberculosis* y aumentan la especificidad con respecto a la PT significativamente<sup>31</sup>. Tales antígenos están ausentes en *M. bovis* BCG y en la mayor parte de las micobacterias no tuberculosas (excepto *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. szulgai*)<sup>35</sup>.

Actualmente, ya existe en el mercado la tercera generación de esta prueba, en el que se perfecciona la técnica del QuantiFERON-TB Gold In Tube (QFT-GIT), al incorporar un tercer antígeno micobacteriano: el TB 7.7, y tubos diseñados específicamente para esta prueba en los que se debe recoger la muestra de sangre<sup>31-33</sup>. Debido al gran éxito que ha tenido,

luego de revisar la experiencia existente hasta el momento, para todas aquellas circunstancias en que se usa la PT, incluyendo contactos de enfermos tuberculosos, evaluación de inmigrantes y vigilancia secuencial en programas de control de la infección (p. Ej. Personal relacionado con la salud), éstas se han ido introduciendo en diferentes países poco a poco.

En contraste, el T-SPOT.TB está basado en la tecnología conocida como ELISPOT (ensayo de puntos por inmunoabsorción unida a enzimas (Enzyme Linked Immunosorbent Spot)) que mide el número de células mononucleares periféricas que producen INF- $\gamma$  después de la estimulación con antígenos específicos al *Mycobacterium tuberculosis* siendo éstos ESAT-6 y CFP-10 <sup>30</sup>. El producto fue autorizado en la Unión Europea en julio del 2004 y recibió la aprobación previa a la comercialización de la FDA en julio del 2008 <sup>35</sup>. Cabe destacar que los ensayos ELISPOT suelen ser más sensibles (200 veces) que los ELISA aunque suelen ser un poco más laboriosos.

## **2.8.2. Realización e Interpretación de las Pruebas.**

**2.8.2.1. QTF-GIT.** Para realizar la prueba se utiliza sangre fresca heparinizada de sujetos reactivos, en el que se emplean 3 tubos específicos presentados con el kit de reactivos (uno de ellos incluye los antígenos tuberculosos específicos ESAT-6, CFP-10, TB 7.7 (tubo problema); otro contiene fitohemaglutinina (tubo control positivo), y el tercero no contiene reactivos (tubo control negativo).<sup>30,31,36</sup> Se requieren en total 3ml de sangre (1 ml por tubo) y la sangre es extraída directamente en los tubos. Se agitan los tubos, y posteriormente, se lleva a cabo su incubación durante 18-22 h en estufa a 37 °C, tras lo cual se centrifugan los tubos y el plasma que se obtiene es empleado para realizar el ensayo inmuno-enzimático que permite detectar y cuantificar el interferón gamma liberado por los linfocitos del sujeto al que se realiza la prueba <sup>30,36</sup>. Este paso puede llevarse a cabo de manera manual o totalmente automatizado<sup>36</sup>. Una vez finalizada la incubación, el plasma se puede almacenar varias semanas sin que se vean

afectados los resultados. Esta técnica emplea un software específico para emitir los resultados<sup>30,36</sup>.

**2.8.2.2. T-SPOT.TB.** Para la realización de la prueba se emplean 8-10 ml de sangre heparinizada<sup>30,36</sup>. Se debe proceder a separar los monocitos de sangre periférica adquiridos por venopunción, posterior a un lavado celular (con la finalidad de eliminar interferencia) se obtiene la capa mononuclear, y así tras los lavados oportunos y un ulterior recuento de las células presentes, se ajustará el número de células a 250.000 cél/ml<sup>30,31</sup>. Esta será la cantidad que se utilizará como inóculo de los 4 pocillos de los que constituye esta prueba (2 contendrán los antígenos ESAT-6 y CFP-10; y los otros 2 restantes, control positivo y negativo, respectivamente). La placa será incubada por 18-22 h a 37 °C en estufa de CO<sub>2</sub>, luego se procede a realizar el inmunospot, que cuantifica el número de células productoras de interferón (lo cual se evidencia como número de manchas o spots; cada una representa la huella de un linfocito T individual secretor de interferón)<sup>30,34</sup>. El fabricante facilita un algoritmo de interpretación posibilitando la emisión de los resultados. Técnicamente, T-SPOT.TB requiere mayor cantidad de sangre, más tiempo de preparación; en relación al QFT-GIT, es más laborioso de realizar y además no permite trabajar con las muestras de forma diferida<sup>30,34,37</sup>.

### **2.8.3. Ventaja de las técnicas de determinación de IGRA**

En la actualidad, se ha demostrado que las nuevas técnicas de diagnóstico in vitro de la infección tuberculosa (IGRAs) proporcionan ventajas significativas. Una de ellas, es que no presentan interferencia alguna con la vacuna de la BCG; por ende, los resultados obtenidos en estos individuos no van a cambiar por el simple hecho de tenerla, evitando así gastos y toxicidades asociada a tratamientos innecesarios<sup>30,36,37</sup>. Se evita la subjetividad, ya que no necesitan de un operador para su interpretación, lo que las convierte en técnicas muy objetivas debido a que incluyen un control positivo que provee valiosa información al interpretar una prueba, aparentemente negativa, estableciéndola como verdadera negativa o

indeterminada producto del resultado de errores técnicos o por la inmunosupresión<sup>30-32</sup>.

#### **2.8.4. Sensibilidad y Especificidad**

Al no existir una auténtica prueba de referencia para el diagnóstico de la infección tuberculosa, determinar tanto la sensibilidad como la especificidad de estas nuevas técnicas diagnósticas es difícil<sup>30-32</sup>.

Varios estudios refieren que los test de IGRAs tienen una alta especificidad debido a que no interfiere con la vacuna de la BCG, lo cual hace que se elimine significativamente resultados falsos positivos en individuos vacunados con la misma<sup>32,37</sup>.

En cuanto a su sensibilidad, éstos muestran ser similares a la PT. Pero, los IGRAs mostraron ser más sensibles en individuos inmunocomprometidos. Cabe destacar, que la detección de TBLI en sujetos inmunodeprimidos es sumamente importante debido a su alto riesgo de progresión a enfermedad activa<sup>36-38</sup>.

#### **2.8.5. Rendimiento clínico de las técnicas de determinación de IGRA en pacientes inmunocompetentes**

Un aspecto importante de la transmisión de la Tuberculosis radica en que el riesgo de contagio se basa principalmente por la frecuencia, la duración y la proximidad del contacto con la persona diagnosticada de infección tuberculosa<sup>30</sup>. Por ende, es necesaria una nueva técnica diagnóstica más sensible y específica que la PPD, que debería ser independiente del estado de vacunación (BCG) y estar más relacionada con el nivel de exposición<sup>32</sup>. Y es así, como se ha determinado que los IGRAs se correlacionan igual e incluso mejor que otras pruebas en los estudios de contactos, mostrando, además, independencia con la BCG<sup>30,32</sup>. Esto último, se certifica en uno de los mayores estudios publicados hasta la actualidad, donde el antecedente de la vacunación con BCG no interfirió con los resultados de QTF-GIT y T-SPOT.TB, lo que evidencia una mayor especificidad de los mismos<sup>30</sup>.



Además, los IGRAs también se correlacionan mejor con la exposición a la infección tuberculosa. En uno de los estudios realizado en niños expuestos se halló una relación dosis-respuesta entre la carga de bacilos en el esputo y la positividad de los IGRAs, estableciendo que los que habían estado en contacto con los pacientes con mayor carga de bacilos en esputo presentaron mayor frecuencia de positividad de las pruebas <sup>30</sup>.

## **2.8.6. Rendimiento clínico de QTF-GIT en pacientes inmunocomprometidos**

### **2.8.6.1. Tuberculosis y VIH**

La TB es la causa más importante de co-infección en los pacientes con VIH, situación que afecta aproximadamente a 13 millones de personas a nivel mundial. En África, la TB es la causa principal de mortalidad en pacientes infectados por el VIH, y además es la patología más frecuente en los pacientes con SIDA que se encuentran en tratamiento con antirretrovirales<sup>30,32,39</sup>.

La detección de Infección por Tuberculosis Latente es considerada crucial en personas con VIH ya que tienen una mayor tasa de progresión a enfermedad tuberculosa que las no infectadas, aunque se encuentren en tratamiento antirretroviral<sup>40,41</sup>. Conviene destacar el hecho que no repercute en la psiquis del sujeto que de por sí ya está afectada al verse obligado a portar con una induración dérmica e inclusive presentar un cuadro anérgico, lo que podría suceder con otras pruebas <sup>30,34</sup>.

### **2.8.6.2. Enfermedades Reumatológicas**

Los sujetos con patología reumática inflamatoria crónica tienen un elevado riesgo de TB y actualmente se ha incrementado aún más debido a la incorporación de la terapia biológica<sup>30,41</sup>. La importancia de esto último radica en el hecho de que el TNF- $\alpha$  es una citocina clave involucra en la defensa del huésped contra la TB haciendo su mejor rol en la formación y durabilidad de los granulomas que previenen la diseminación del bacilo de TB<sup>38</sup>. El tratamiento Anti-TNF causa daño a la integridad de la estructura de los granulomas, los cuales controlan el bacilo y conduce a la diseminación del mismo y a la reactivación de TB<sup>38</sup>. Debido a esto, diferentes algoritmos y avances en el tratamiento profiláctico se emplean para prevenir la reactivación de TB causada por tratamiento de Anti-TNF<sup>37,41</sup>.

En la mayor parte de los casos, la enfermedad es consecuente a la reactivación de una infección latente<sup>30</sup>.

Por lo que, se sugiere la práctica de cribado sistemático de infección tuberculosa previo al inicio de la terapia biológica, permitiendo reducir la incidencia de TB en esta población<sup>30,41</sup>.

La activación de la TB en esta población puede deberse a la falta de adherencia del tratamiento contra la tuberculosis, que sea una reinfección exógena y las limitaciones que tiene la PT para proporcionar el diagnóstico de infección latente en el contexto clínico de estos sujetos en países donde no se realicen las técnicas de IGRAs<sup>30,33</sup>.

### **2.8.6.3. Insuficiencia Renal Crónica**

Los sujetos con insuficiencia renal crónica (IRC) que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal son un ejemplo de población que manifiesta de manera característica anergia cutánea a los antígenos de la PT y que tiene un riesgo elevado de desarrollar TB activa. Aproximadamente de 10 a 25 veces mayor es la posibilidad de reactivación de una TBLI en comparación con la población general. Adicionalmente, las unidades de hemodiálisis son sitios donde podría producir la diseminación de la TB con mayor facilidad<sup>29</sup>.

La IRC se asocia con numerosas alteraciones del sistema inmune

relacionadas con la alteración de la inmunidad celular, tales como: la disminución en la respuesta proliferativa de los linfocitos, el déficit de interleucina-2, la deficiencia de linfocitos B periféricos y el incremento de la apoptosis celular<sup>29,36</sup>.

Es conveniente citar que en un estudio reciente de 203 pacientes con IRC que fueron sometidos a hemodiálisis se compararon tres formas de diagnóstico para la infección TB (PT, T-SPOT.TB y valoración por expertos). La PT mostró una muy baja sensibilidad y sólo resultó positiva en uno de cada cinco sujetos. El T-SPOT.TB fue positivo en tres de cada cuatro sujetos con factores de riesgo para padecer TBLI.<sup>29</sup>El panel de expertos que confirmó los casos de TBLI avaló una sensibilidad próxima al 75%<sup>29</sup>.

La realización simultánea de IGRAs y de PT aumenta la probabilidad diagnóstica de TB, puesto que en los pacientes inmunodeprimidos es tan importante valorar la infección tuberculosa reciente como la remota<sup>29,36</sup>.

### **2.8.7. Pronóstico de conversiones IGRA y uso potencial de IGRA como prueba predictiva del desarrollo de enfermedad tuberculosa**

Existe un estudio que se realizó entre los contactos de los familiares y se obtuvo una asociación entre las personas con una fuerte respuesta de interferón gamma al estímulo con ESAT-6 y posterior progresión a TB activa<sup>29</sup>. A pesar de ello, el pronóstico de un resultado de IGRA positivo aún está por determinarse. ¿Cuál es el pronóstico de una conversión IGRA? La conversión involucra infección reciente (incidente), y el pronóstico es distinta de aquella otra infección que existía anteriormente (prevalente). En adición, el pronóstico de una “conversión fuerte” puede ser muy diferente al de de una “conversión débil”. Existen datos emergentes que sugieren respuestas a ambos antígenos ESAT-6 y CFP-10 y que se correlacionan estrechamente con la replicación in vivo y con la progresión de la infección

a enfermedad. Recientemente, se ha planteado una hipótesis basada en que valores altos y/o en aumento de los niveles de interferón gamma producidos en respuesta a ESAT-6 por las células T en personas infectadas recientemente pueden deberse a una señal de enfermedad incipiente, por lo que podrían servir como marcador pronóstico del ulterior desarrollo de la patología clínica manifiesta en un futuro cercano<sup>29</sup>.

### **2.8.8. Análisis coste-efectividad**

El estudio de contactos de pacientes con Tuberculosis se recomienda como un medio con el objeto de detectar personas infectadas que pueden desarrollar la enfermedad a posterior. Se ha demostrado que el tratamiento con isoniacida de las personas infectadas disminuye el desarrollo de futuros casos de Tuberculosis<sup>29,36</sup>. Tanto la efectividad como el costo-efectividad de estos programas se ven muy afectados por la precisión de identificar individuos infectados con riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa. Las normativas referentes al uso de IGRA varía acorde al país<sup>36</sup>. Así, por ejemplo, Centers for Diseases Control (CDC) de Estados Unidos sugieren sustituir la PPD por los IGRAs en todos los casos. Por otro lado, en el Reino Unido, el National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) recomienda el uso de los IGRAs en combinación con la PPD, pero sólo en los casos en que esta última haya sido positiva. Un estudio reciente el que se comparan las dos pruebas disponibles hasta la actualidad (QFT-GIT y T-SPOT.TB) ultima que, para el estudio de contactos, la estrategia PPD/IGRA utilizados de forma conjunta resulta más económica que la utilización de T-SPOT.TB - QFT-GIT o PPD de manera aislada<sup>29,36</sup>.

## **CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO**

### **3.1. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1.1. Tipo y Diseño de estudio**

El diseño del presente estudio es de prevalencia: descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo.

#### **3.1.2. Área de Estudio, Población de Referencia de estudio**

El área se limita a Ecuador, provincia del Guayas, ciudad Guayaquil, en el Hospital Luis Vernaza.

#### **3.1.3. Población y Muestra**

La población de estudio incluyó todos los pacientes a los que se les realizó el Ensayo de Liberación de Interferon-gamma (IGRA) en el Hospital Luis Vernaza de Guayaquil desde agosto del 2015 hasta enero del 2016. Se consideró a la muestra igual a la población.

#### **3.1.4. Criterios de Inclusión y Exclusión**

Para obtener la muestra a estudiar se utilizaron los siguientes criterios de inclusión:

1. Sujetos que sean  $\geq 16$  años de edad.
2. Sujetos con resultado del test de IGRA válido.

Los siguientes se consideraron como criterios de exclusión:

1. Sujetos con diagnóstico de Inmunodeficiencia primaria.
2. Sujetos heparinizados o con problemas de coagulación conocidas.
3. Casos de Tuberculosis Subsecuentes.
4. Casos con resultado IGRA indeterminado.
5. Casos sin Diagnóstico inicial.

### **3.1.5. Operacionalización de las variables.**

Ver **Tabla 4.**

### **3.1.6. Recolección de Datos**

Se recolectó la información de la base de datos del Laboratorio de Genética Molecular del Hospital Luis Vernaza. Se procedió a tabular y analizar los resultados. Los resultados considerados como indeterminados se excluyeron. El reporte electrónico de los mismos se empezó en el mes de agosto del año 2015 y finalizó en marzo del 2016. Los resultados de IGRA fueron reportados como cualitativos (positivo, negativo o indeterminado) y basándose en esto, se determinó el número y porcentaje por patología de casos positivos y negativos de Tuberculosis Latente mediante la Técnica de IGRA.

### **3.1.7. Técnica**

La técnica empleada fue el test de IGRA (Interferon Gamma Release Assays), el cual detecta la liberación de interferón gamma (INF- $\gamma$ ) en respuesta a antígenos tuberculosos específicos. La ejecución y procesamiento de éste fueron realizados por parte del personal encargado de la realización de esta técnica del Laboratorio de Genética Molecular del Hospital Luis Vernaza. Se utilizó la técnica de QuantiFERON-TB-Gold In Tube por ser la implementada en dicha institución.

Para la realización de la prueba en cada uno de los pacientes, se emplearon 3 tubos específicos que vinieron con el kit de reactivos (uno de

los tubos incluye los antígenos tuberculosos específicos ESAT-6, CFP-10, TB 7.7—tubo problema—; otro contuvo fitohemaglutinina —tubo control positivo—, y el tercero sin reactivos —tubo control negativo—. Se precisaron en total 3ml de sangre (1 ml por tubo) y la sangre fue extraída directamente en los propios tubos. Posteriormente, y previa agitación de los tubos, se llevó a cabo la incubación de éstos durante 16-24 h en estufa a 37°C. Después de ello, los tubos fueron centrifugados y el plasma obtenido se empleó para realizar el prueba enzimática de base inmunológica que permitió detectar y cuantificar el INF- $\gamma$  liberado por los linfocitos del paciente mediante el método ELISA. Se consideró como resultado positivo aquellos en los que la producción de INF- $\gamma$  frente a la reacción al tubo de antígeno TB fue claramente superior al valor nulo del INF- $\gamma$  en UI/ml ( $\geq 0,35$  y  $\geq 25\%$  del valor nulo); mientras que fue negativo en los casos en los que la producción de INF- $\gamma$  fue inferior al valor nulo del INF- $\gamma$  en UI/ml ( $< 0,35$  o  $> 0,35$  y  $< 25\%$  del valor nulo). Una reacción baja al mitógeno ( $< 0,5$  UI/ml) indica un resultado indeterminado cuando la muestra de sangre presenta una reacción negativa también ante los antígenos de la tuberculosis. Este resultado puede darse debido a insuficientes linfocitos, menor actividad de los mismos por una manipulación incorrecta de las muestras, llenado/mezclado incorrecto del tubo de mitógeno o porque los linfocitos sean incapaces de generar INF- $\gamma$ . La muestra blanca/nula fue empleada para corregir la coloración del fondo no específico de los efectos de anticuerpos heterófilos o interferón gamma no específico en la muestra. La cantidad de INF- $\gamma$  en el tubo nulo se sustrajo de la cantidad de INF- $\gamma$  medida en el tubo de antígenos de tuberculosis.

### **3.1.8. Análisis de Datos**

El programa que se manejó para el análisis estadístico fue IBM SPSS Statistics 20.0.1, marca registrada de International Business Machines Cop. y Microsoft Excel 2011 para Mac versión 14.4.3. Las variables continuas se expresan a través de la media, medida de tendencia central, y desviación estándar, medida de dispersión; también, se empleó el porcentaje como medida de frecuencia y prevalencia como medida de frecuencia de enfermedad. Los resultados obtenidos fueron representados en gráficos de columnas. La comparación entre los resultados positivos y negativos de IGRA fueron analizados mediante Chi cuadrado. Un valor de  $p < 0.05$  fue considerado estadísticamente significativo.

## **3.2. RESULTADOS**

### **3.2.1. Características de la población**

Un total de 170 pacientes fueron incluidos. Se categorizó por patologías: 19 con Insuficiencia Renal (11,18%), 25 Insuficiencia Hepática (14,71%), 9 Tuberculosis (5,29%), 3 VIH (1,76%), 87 Previa terapia anti-TNF (51,18%), y 27 Otras patologías (15,88%). La edad promedio fue de 48,01 años. Por sexo, se determinó 96 mujeres (52,94%) y 88 hombres (47,06%). Ver **Tabla 5**, la cual muestra que en cuanto al género, se tiene un número y porcentaje mayor de sujetos femeninos. En relación a patologías, aquel grupo de individuos que se encontraban previos a la administración de la terapia anti-TNF (Artritis reumatoide, Fibromialgia, Espondilitis anquilosante, Lupus Eritematoso Sistémico y Psoriasis), resultó ser considerablemente mayor en relación a Insuficiencia Renal, Insuficiencia hepática, Tuberculosis, VIH y Patologías Varias (Infecciones Respiratorias, Síndrome Doloroso Abdominal, Trastornos Urinarios, Septicemia, Pitiriasis, Procesos Tumorales, Fiebre de Origen Desconocido, Otros).

### **3.2.2. Resultados de IGRA**

La fórmula de prevalencia es:

$$\frac{\text{Número de casos nuevos y antiguos a lo largo del período}}{\text{Población a enfermarse al inicio del período}}$$



Al reemplazar valores se obtiene 71 / 170, lo cual dio como resultado 0,4176. Es decir, 41 personas de 100 al año se les detecta Tuberculosis Latente mediante la técnica de IGRA.

IGRA fue positivo en 71 (41,76%) pacientes, negativo en 99 (58,23%). Ver **Tabla 6**. Se muestran los números y porcentaje de los resultados positivos y negativos mediante el método de IGRA por patología, empleando como base la población de estudio de cada una de ellas. Ver **Tabla 7**. De tal forma que, de los pacientes con Insuficiencia Renal cuya población fue de 19, 13 (68,42%) fueron positivos y 6 (31,58%) negativos; de 25 de Insuficiencia Hepática, 7 (28%) resultaron positivos y 18 (72%) negativos; de 9 con Tuberculosis, 5 (55,56%) fueron positivos y 4 (44,44%) negativos; de 3 con VIH, 1 (33,33%) fue positivo y 2 (66,67%), negativos; aquellos 87 previa terapia anti-TNF, 32 (36,78%) fueron positivos, 55 (63,22%) negativos; y de 27 con otras patologías, 12 (44,44%) fueron positivos y 15 (55,56%) negativos. De tal forma que se obtuvo un número y porcentaje de casos IGRA positivos cercanos a la mitad de la población de estudio y porcentajes positivos considerablemente mayores en relación a las otras patologías en sujetos con Insuficiencia Renal y Tuberculosis.

La significancia de la variable categórica de "Resultado de IGRA" fue de  $<0,001$ , lo cual denota que la hipótesis es válida, es decir, confirma que los casos de tuberculosis latente están en aumento.

## DISCUSIÓN

La Tuberculosis Latente constituye una problemática que está en ascenso en la actualidad<sup>1-4</sup> y ha sido poco estudiada en nuestro país debido a la ausencia de signos y síntomas a diferencia de la Tuberculosis Activa<sup>4-5</sup>.

Se caracteriza por la formación de granulomas donde el crecimiento y la extensión de la bacteria de *Mycobacterium Tuberculosis* dentro de los sitios tisulares adicionales son limitados<sup>10</sup>. La importancia de su estudio radica en que más del 90% de las personas infectadas permanecen asintomáticas, pero el bacilo puede sobrevivir dentro de los macrófagos activados (AMs)<sup>14,16,18-19</sup>.

Al no presentar cuadro clínico característico hace indispensable el uso de un método diagnóstico que no presente interferencia alguna con la vacuna de la BCG y que sea objetivo al no necesitar de un operador para su interpretación, siendo éste el Ensayo de Liberación de Interferón Gamma (IGRA)<sup>25,27,32</sup>, debido a que sobre todo en sujetos inmunodeprimidos existe un alto riesgo de progresión a enfermedad activa, ya sea que éstos padezcan Tuberculosis y/o VIH, Enfermedades reumatológicas, Insuficiencia Renal crónica e Insuficiencia hepática u otras que alteren el sistema inmunológico<sup>32,37-41</sup>.

De acuerdo a los resultados obtenidos a través de este estudio se obtuvo una alta e inesperada prevalencia de sujetos con diagnóstico de

Tuberculosis Latente (LTBI) confirmado por IGRA en los sujetos afectados por diversas patologías, ya que se reportó que 41 de 100 personas que acudieron al Hospital Luis Vernaza en el período comprendido entre agosto de 2015 a marzo de 2016 resultaron positivos. Por lo que, se pone de manifiesto la necesidad de una evaluación preliminar de LTBI en sujetos predispuestos a algún factor que provoque supresión de su sistema inmunológico.

## **CAPÍTULO IV**

### **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

#### **4.1. CONCLUSIONES**

1. La prevalencia de Tuberculosis Latente muestra ser considerablemente alta; puesto que, de diez sujetos, cuatro la padecen y constituye un problema de Salud Pública.
2. El test de IGRA resultó ser útil para identificar a los sujetos, que independientemente de su patología de base, presentaron positividad en la prueba, siendo éstos cerca de la mitad de la población de estudio. Por lo que, representa un problema de Salud Pública que merece atención.
3. Los casos de Tuberculosis Latente diagnosticados por IGRA fueron más predominantes en el grupo de aquellos sujetos con Insuficiencia Renal Crónica.
4. Se obtuvo un porcentaje no tan alto, pero sí muy representativo en el grupo de los sujetos previa terapia anti TNF.
5. La hipótesis de que los casos de IGRA positivos están en aumento es válida, debido a su notable significancia, lo cual respresenta una problemática a resolver a nivel Salud.

## 4.2. RECOMENDACIONES

1. Sugerir la realización de la prueba de IGRA en sujetos inmunodeprimidos, con enfermedades crónicas o que han estado en contacto con individuos con Tuberculosis activa, indicando las ventajas de dicho método diagnóstico.
2. Realizar test de IGRA a sujetos con patologías que comprometan al sistema inmune con la finalidad de identificar los casos positivos y negativos; de tal manera, que se adhieran al tratamiento profiláctico, evitando la activación de la Tuberculosis.
3. Considerar realización de test de IGRA a los sujetos de Insuficiencia Renal Crónica, sobre todo a aquellos a los que se puede considerar como candidatos de trasplante, incluyéndolo de esta manera como examen rutinario.
4. Identificar los casos positivos de Tuberculosis Latente previa terapia anti TNF ya que ésta causa daño a la integridad de la estructura de los granulomas, conduciendo a la diseminación del bacilo y por ende a la forma activa de la enfermedad. Por lo que se hace hincapié en la necesidad de una evaluación preliminar de la LTBI en este grupo de sujetos.
5. La Tuberculosis Latente debería considerarse como un problema de Salud Pública; y por tanto, se debería considerar brindarle atención prioritaria y oportuna para realizar exámenes pertinentes a los sujetos susceptibles de contraerla.

## 5. BIBLIOGRAFÍA

- 1 A. Dorhoj, S.H.E. Kaufmann. **Perspectives on host adaptation in response to *Mycobacterium tuberculosis*: Modulation of inflammation.** *Seminars in Immunology* 26 (2014) 533–542.
- 2 M. Forreland, L. Klepp et als. **Virulence factors of the *Mycobacterium tuberculosis* complex.** *Virulence*. 2013 Jan 1; 4(1): 3–66.
- 3 Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional 2013. **La tuberculosis en la Región de las Américas: Epidemiología, control y financiamiento.** Disponible en: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&Itemid=270&gid=29808&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=29808&lang=es)
- 4 Diario El Telégrafo. **Guayas concentra el 60% de los casos de tuberculosis en el país.** 24 de marzo de 2013. Disponible en: <http://www.telegrafo.com.ec/sociedad/item/los-hombres-entre-15-y-50-anos-son-los-mas-afectados-guayas-concentra-el-60-de-los-casos-de-tuberculosis-en-el-pais.html>
- 5 Digby F. Warner , Anastasia Koch, Valerie Mizrahi **Diversity and disease pathogenesis in *Mycobacterium tuberculosis*.** *Trends in Microbiology*. 2015; 23(1):14–21
- 6 Marie I. Samanovic and K. Heran Darwin. **Game of ‘Somes: Protein Destruction for *Mycobacterium tuberculosis* Pathogenesis.** *Trends Microbiol*. 2016 Jan;24(1):26-34.
- 7 Andrea Matucci, Enrico Maggi and Alessandra Vultaggio. **Cellular and Humoral Immune Responses During Tuberculosis**

- Infection: Useful Knowledge in the Era of Biological Agents.** J Rheumatol 2014;91;17-23
- 8 Wenrui Hao, Larry S. Schlesinger, and Avner Friedman. **Modeling Granulomas in Response to Infection in the Lung.** PLoS One. 2016; 11(3): e0148738. Front Microbiol. 2016; 7: 328.
  - 9 Adami AJ, Cervantes JL, **The microbiome at the pulmonary alveolar niche and its role in Mycobacterium tuberculosis infection,** Tuberculosis. 2015; 3: 1-8.
  - 10 R. Serafino. **Tuberculosis 2: Pathophysiology and microbiology of pulmonary tuberculosis.** South Sudan Medical Journal. 2013; 6(1):10-12.
  - 11 Nargis Khan, Aurobind Vidyarthi, Shifa Javed and Javed N. Agrewala. **Innate Immunity Holding the Flanks until Reinforced by Adaptive Immunity against *Mycobacterium tuberculosis* Infection.**
  - 12 Jauregui-Amezaga A1, Turon F, Ordás I, Gallego M, Feu F, Ricart E, Panés J. **Risk of developing tuberculosis under anti-TNF treatment despite latent infection screening.** J Crohns Colitis. 2013 Apr;7(3):208-12.
  - 13 Smitha J. Sasindran and Jordi B. Torrelles. ***Mycobacterium tuberculosis* infection and inflammation: what is beneficial for the host and for the bacterium?** Frontiers in Microbiology. Cellular and infection microbiology. 2011;2(2):1-16
  - 14 Jennifer A. Philips and Joel D. Ernst. **Tuberculosis Pathogenesis and Immunity.** Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. 2012. 7:353–84.

- 15 Monin L, Khader SA. Chemokines in tuberculosis: **The good, the bad and the ugly**. *Semin Immunol*. 2014;26(6):552-558.
- 16 Salgame P, et al., **Latent tuberculosis infection e Revisiting and revising concepts, Tuberculosis**. 2015 Jul;95(4):373-84.
- 17 Noton Dutta, Petros Karakousis. Latent **Tuberculosis Infection: Myths, Models, and Molecular Mechanisms**. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* . 2014 Sept; 78(3). 343-371.
- 18 Ai JW, Ruan QL, Liu QH, Zhang WH. **Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements**. *Emerg Microbes Infect*. 2016 Feb 3;5(1):e10
- 19 Nancy A. Knechel. ***Tuberculosis: Pathophysiology, Clinical Features, and Diagnosis***. *CRITICALCARENURSE*. 2009;29(2): 34-44.
- 20 Khan N1, Vidyarthi A, Pahari S, Agrewala JN. **Distinct Strategies Employed by Dendritic Cells and Macrophages in Restricting Mycobacterium tuberculosis Infection: Different Philosophies but Same Desire**. *Int Rev Immunol*. 2015 Mar 20.
- 21 R Serafino. **Clinical manifestations of pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis**. *South Sudan Medical Journal*. 2013;6(3): 52-56
- 22 Ashu Seith Bhalla, Ankur Goyal, Randeep Guleria,1 and Arun Kumar Gupta. **Chest tuberculosis: Radiological review and imaging recommendation**. *Indian J Radiol Imaging*. 2015 Jul-Sep; 25(3): 213–225



- 23 A Castiñeira Estévez a, MR López Pedreira a, MJ Pena Rodríguez a, M Liñares Iglesias. **Manifestaciones radiológicas de la tuberculosis pulmonar.** Med Integral 2002;39(5):192-206
- 24 G. Miranda, J. Díaz et als. **Manifestaciones radiográficas de la tuberculosis pulmonar.** Revista Chilena de Radiología. Vol. 10 No 4, año 2004; 178-182.
- 25 S. Sharma, A. Mohan, A. Sharma. **Challenges in the diagnosis & treatment of miliary tuberculosis.** Indian J Med Res 135, May 2012, pp 703-730
- 26 Fatmeh Ahmadi, Shokrollah Salmanzadeh, Mehdi Kimyai. **Comparison the Radiologic Findings of Pulmonary Tuberculosis Among HIV-Seropositive With HIV-Seronegative Patients.** Jundishapur J Microbiol. 2012;5(2):421-423.
- 27 J.A. Caminero Luna. **Actualización en el diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis pulmonar.** Rev Clin Esp. 2015;216(2). 76-84.
- 28 Katarzyna Kruczak, Lucyna Mastalerz, Krzysztof Śladek. **Interferon-gamma release assays and tuberculin skin testing for diagnosing latent Mycobacterium tuberculosis infection in at-risk groups in Poland.** Int J Mycobacteriol. 2016 Mar;5(1):27-33
- 29 M Arias Guillén. **Avances en el diagnóstico de la infección tuberculosa.** Arch Bronconeumol. 2011;47(10):521–530.
- 30 Mercedes Garcia-Gasalla, Victoria Fernández-Baca, Isabel Mir-Viladric et al; **Valor de QuantiFERON-TB Gold Test in Tube en el**

**diagnóstico de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar.** *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(10):685–689.

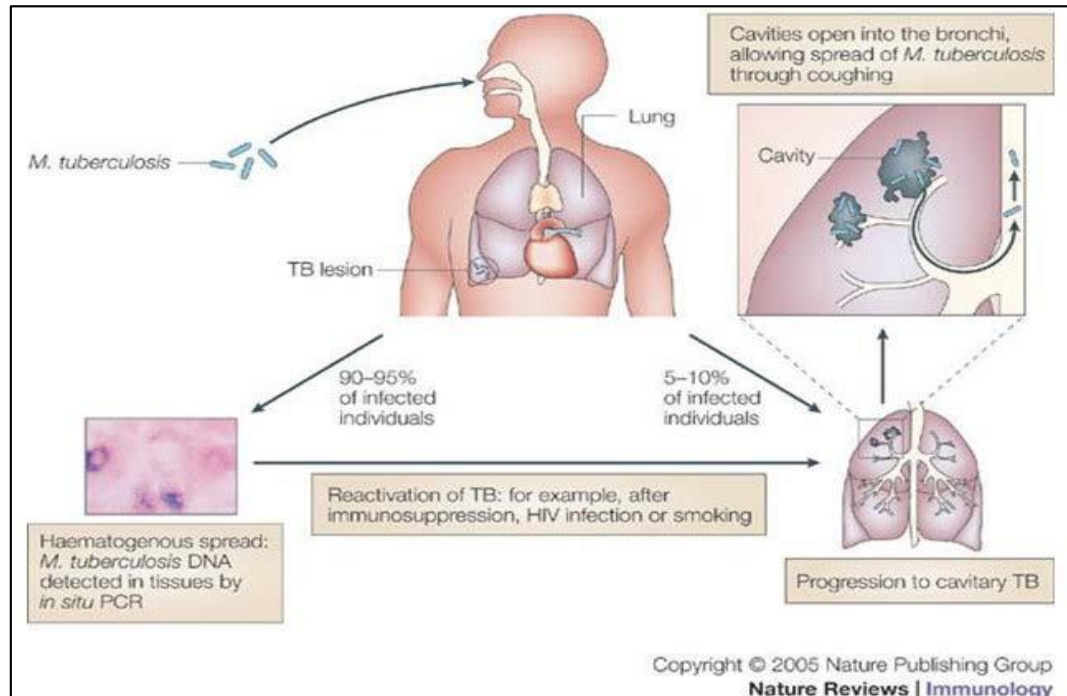
- 31 World Health Organization, **Use of tuberculosis interferón-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: policy statement.** WHO/HTM/TB/2011.18
- 32 Arjan J. Kwakernaak, Pieterella M. Houtman, Jan F. L. Weel et al. **A comparison of an interferon-gamma release assay and tuberculin skin test in refractory inflammatory disease patients screened for latent tuberculosis prior to the initiation of a first tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitor.** *Clin Rheumatol* (2011) 30:505–510.
- 33 B Sultan<sup>1</sup>, P Benn<sup>2</sup>, T Mahungu<sup>3</sup>, M Young<sup>2</sup>, D Mercey<sup>2</sup>, S Morris-Jones<sup>3</sup> and RF Miller; **Comparison of two interferon-gamma release assays (QuantiFERON-TB Gold In-Tube and T-SPOT.TB) in testing for latent tuberculosis infection among HIV-infected adults.** *International Journal of STD & AIDS* 24(10) 775–779.
- 34 Diel R. et al. **Cost-effectiveness of interferon- $\gamma$  release assay testing for the treatment of latent tuberculosis.** *European Respiratory Journal.* 2007 30: 321-332.
- 35 Grupo Cellestis; **QuantiFERON-TB GOLD folleto para diagnóstico in vitro.** No. De doc. 05990301G. Julio 2011.
- 36 Al-Orainey IO. **Diagnosis of latent tuberculosis: Can we do better?** *Annals of Thoracic Medicine.* 2009;4(1):5-9. doi:10.4103/1817-1737.44778.

- 37 Cem Çekiç, Fatih Aslan et al. **Latent tuberculosis screening tests and active tuberculosis infection rates in Turkish inflammatory bowel disease patients under anti-tumor necrosis factor therapy.** *Annals of Gastroenterology* (2015) 28, 241-246
- 38 Guadalupe García-Elorriaga et al. **Interferon  $\gamma$  in patients with HIV/AIDS and suspicion or latent tuberculosis infection.** *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* (2013)135-138.
- 39 Adithya Cattamanchi, MD, Rachel Smith, MD, et al. **Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals. A systematic review and meta-analysis.** *J Acquir Immune Defic Syndr* . 2011 March ; 56(3): 230–238. doi:10.1097/QAI.0b013e31820b07ab.
- 40 Sally Banfield , Elaine Pascoe et al. **Factors Associated with the Performance of a Blood-Based Interferon-c Release Assay in Diagnosing Tuberculosis.** June 2012. Volume 7. Issue 6. e38556.
- 41 Ajit Lalvani, Kerry A. Millington. **Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy.** *Autoimmunity Reviews* 8 (2008) 147–152.

## ANEXOS

### ANEXOS DE IMÁGENES

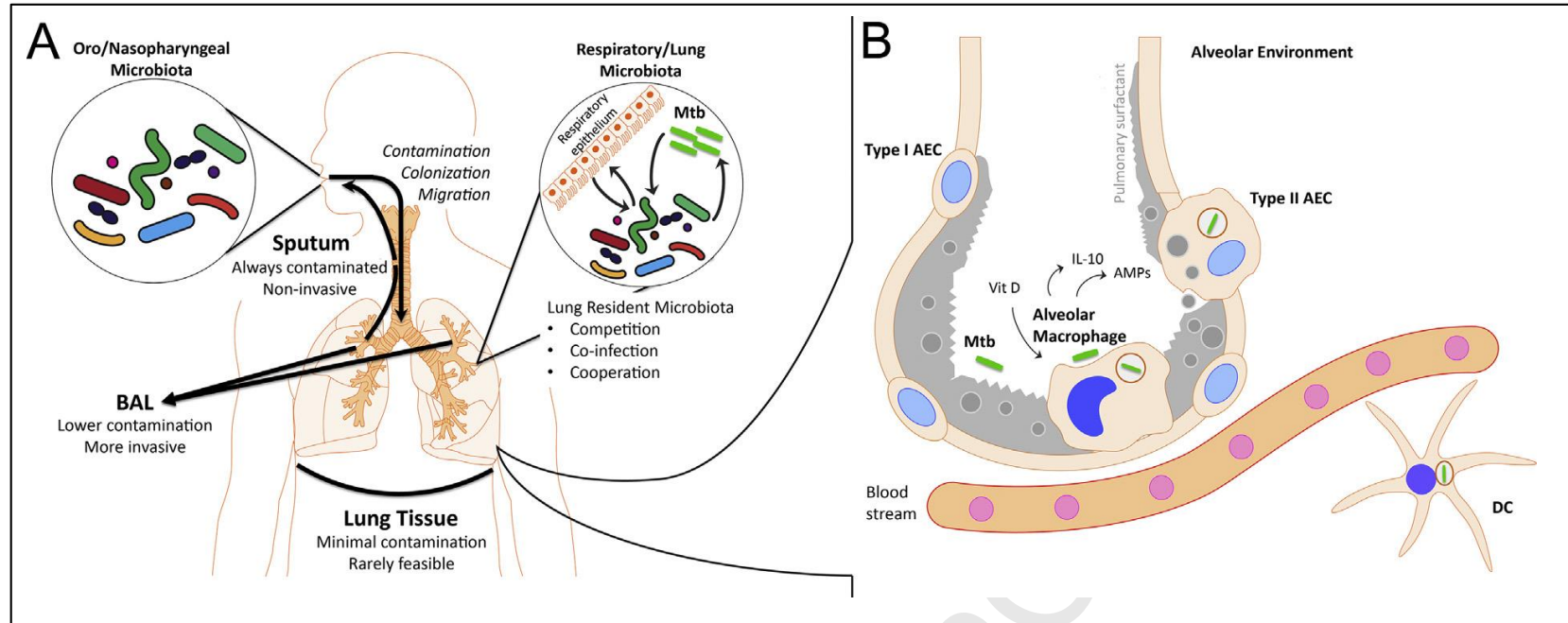
Imagen 1. Fisiopatología de Tuberculosis



Fuente: R. Serafino. **Tuberculosis 2: Pathophysiology and microbiology of pulmonary tuberculosis**. South Sudan Medical Journal. 2013; 6(1):11.

Entre aproximadamente 10% de los individuos infectados que desarrollan la enfermedad activa, cerca de la mitad lo hará dentro de los 2 a 3 años y son descritos como enfermedad primaria o rápidamente progresiva. En sujetos con infección latente y sin problemas médicos subyacentes, la reactivación de TB ocurre en 5-10%.

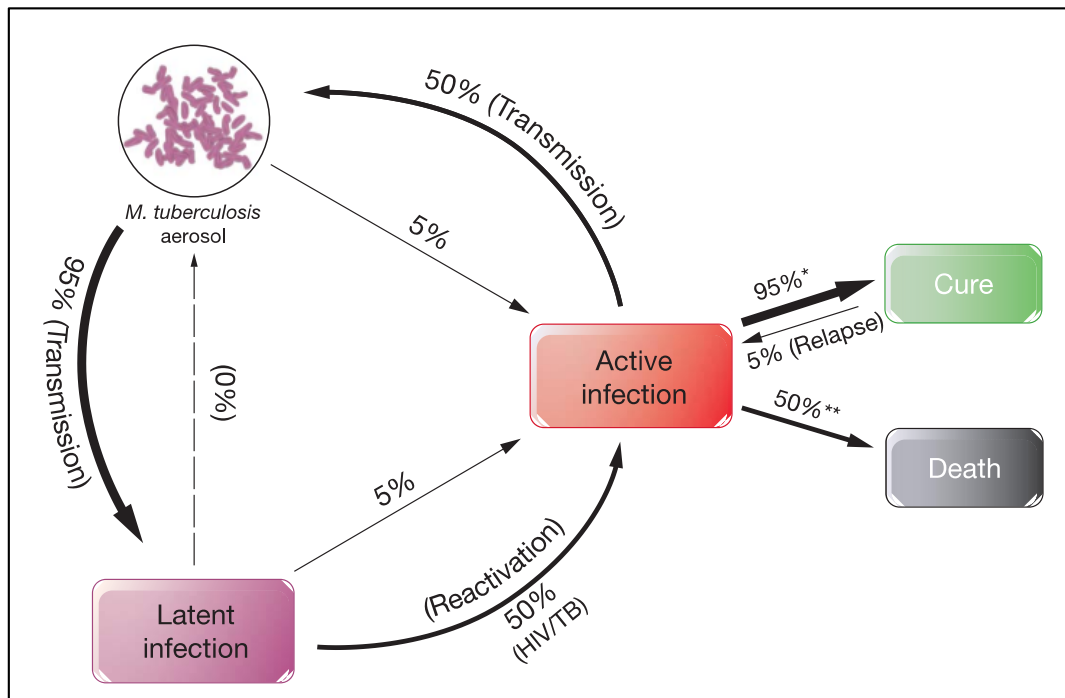
Imagen 2. Patología de Tuberculosis



Fuente: Adami AJ, Cervantes JL, **The microbiome at the pulmonary alveolar niche and its role in Mycobacterium tuberculosis infection**, Tuberculosis. 2015; 3: 1-8.

(A) La interacción del microbioma con Mtb está caracterizado por la complejidad y la influencia de factores externos. (B) Mtb y la microbiota residente puede interactuar con el epitelio respiratorio y células inmunes alveolares y estas interacciones pueden influir en la respuesta inmune alveolar.

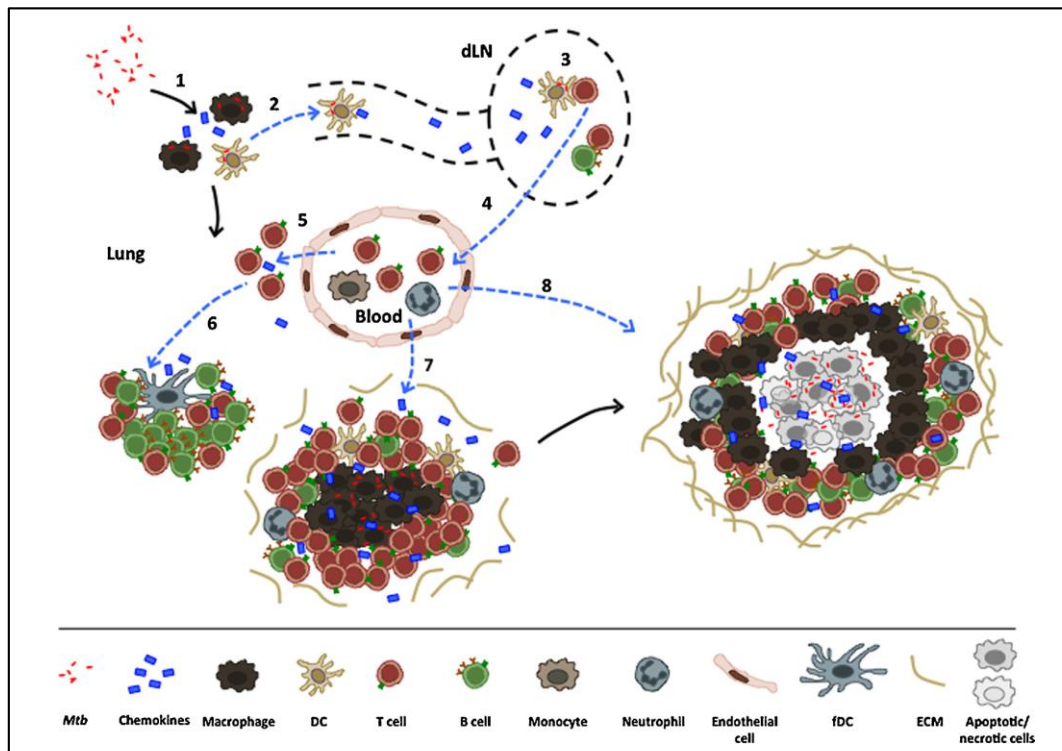
**Imagen 3. Estadios de la Tuberculosis**



**Fuente:** A Koul *et al.* *Nature* 469, 483-490 (2011)

La transmisión por aerosol de *M. tuberculosis* y progresión a enfermedad infecciosa o no infecciosa (forma latente). Una considerable cantidad de personas con TB latente pueden presentar posteriormente la forma activa, años después de su primera exposición a la bacteria. La TB latente es activada comúnmente por supresión inmunológica, como es en el caso de VIH. En casos de TB susceptibles a drogas, 95% de pacientes se recupera con el tratamiento, aunque 5% recae. Una alta mortalidad resulta en caso de que no sean tratados.

**Imagen 4.** Mecanismos beneficiosos que median la contención pulmonar de *Mycobacterium tuberculosis*



**Fuente:** Monin L, Khader SA. Chemokines in tuberculosis: The good, the bad and the ugly. *Semin Immunol.* 2014;26(6):552-558.

Una vez que *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) ingresa a los pulmones los macrófagos alveolares se infecta, conduciendo a la secreción de citocinas y quimocinas, las cuales dirigen el reclutamiento adicional innato de células (1). Células dendríticas migran dentro de los pulmones, drenando en nódulos linfáticos (dLN) (2), llevando el antígeno que puede ser subsecuentemente tomado por otra células presentadoras de antígeno (APCs) para activar células T nativas (3). Después de la activación, las células T (junto con las células B) regulan su expresión con receptor de quimocina, la cual guía su salida desde el nódulo linfático (4), habitando el pulmón infectado (5), y la subsecuente migración. Estas respuestas son mediadas por expresión diferencial de quimosinas, un proceso que capacita la formación de folículos linfoides. Adicionalmente, las células innatas, como los monocitos y los neutrófilos son también recluidos dentro del pulmón (7). Las interacciones entre las células innatas y adaptativas conducen a la formación de granuloma y la contención de Mtb. Las líneas azules discontinuas representan los mecanismos dirigidos por las quimocinas.

**Imagen 5.** Tuberculosis pulmonar primaria

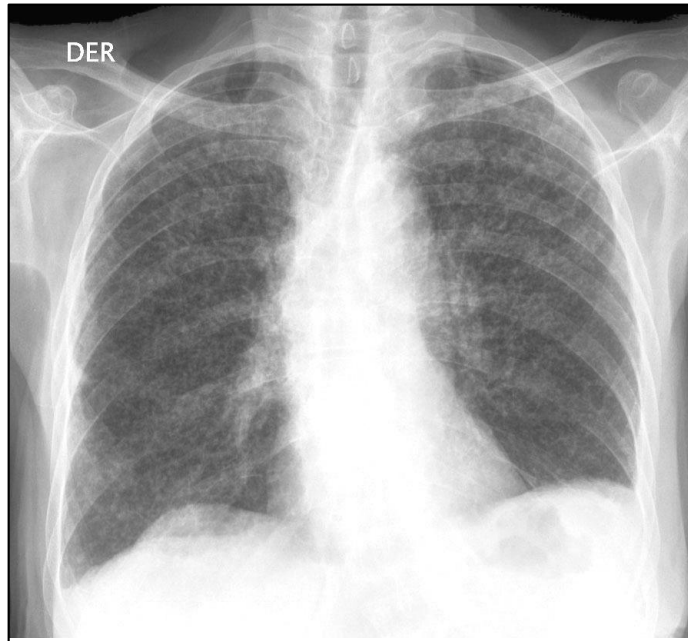


**Fuente:** G. Miranda, J. Díaz et als. **Manifestaciones radiográficas de la tuberculosis pulmonar.** Revista Chilena de Radiología. Vol. 10 No 4, año 2004; 179

Adenopatías a nivel del hilio pulmonar derecho asociado a imágenes parenquimatosas.



**Imagen 6.** Tuberculosis miliar



**Fuente:** G. Miranda, J. Díaz et als. **Manifestaciones radiográficas de la tuberculosis pulmonar.** Revista Chilena de Radiología. Vol. 10 No 4, año 2004; 180.

Micronódulos de 1 a 3 mm. distribuidos de forma difusa en ambos campos pulmonares.

**Imagen 7.** Tuberculosis ganglionar en sujeto VIH positivo.



**Fuente:** A Castiñeira Estévez a, MR López Pedreira a, MJ Pena Rodríguez a, M Liñares Iglesias. **Manifestaciones radiológicas de la tuberculosis pulmonar.** Med Integral 2002;39(5):205.

Se observan adenopatías hiliares derechas y en mediastino superior; ausencia de lesión pulmonar.

## ANEXOS DE TABLAS

**Tabla 1.** Factores que determinan la probabilidad de transmisión de M. tuberculosis y Características de un paciente con Tuberculosis.

<b>Factor</b>	<b>Descripción</b>
<b>Susceptibilidad</b>	Susceptibilidad (status inmune) de la exposición individual.
<b>Infección</b>	La probabilidad de infección de la persona con TB está directamente relacionada con el número de bacilo M. tuberculosis que expelen dentro del aire. Personas que expelen muchos bacilos son más infecciosos que aquellas que lo hacen poco o nada del mismo
<b>Ambiente</b>	Los factores ambientales que influyen en la concentración de M. Tuberculosis.
<b>Exposición</b>	Frecuencia, proximidad y duración de la exposición.
<b>Clínica</b>	Presencia de tos, especialmente aquella que dura 3 semanas o más. Enfermedad del tracto respiratorio, especialmente que involucre la laringe (altamente infecciosa), además de pulmones y vías aéreas. Falla para cubrir la boca y nariz al toser. Tratamiento inapropiado o inadecuado.
<b>Procedimientos</b>	Someterse a procedimientos desencadenantes de tos o de generación de procedimientos (broncoscopia, inducción de esputo, administración de medicamentos aerolizados).
<b>Imágenes y Laboratorio.</b>	Cavitación o radiografía de tórax. Cultivo positivo para M. tuberculosis. Prueba de esputo positiva AFB (Acid fast bacilli: bacilo ácido alcohol resistente).

**Fuente:** Self-Studies Modules on Tuberculosis. Chapter 2: Transmission and Pathogenesis of Tuberculosis. US Department of Health and Human services. Atlanta, Georgia. Pág. 22-23

**Tabla 2.** Factores ambientales que conllevan la probabilidad que M. tuberculosis sea transmitido.

<b>Factor</b>	<b>Descripción</b>
<b>Antecedentes Patológicos.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Contacto reciente con pacientes con TB bacilífera.</li> <li>-Han tenido infección TB reciente definida como un incremento de la induración igual o mayor de 10 mm en la Prueba Tuberculínica Intradérmica (Mantoux), en un período de tiempo de hasta 2 años, independientemente de la edad.</li> <li>-Personas con infección por VIH.</li> <li>-Usuarios de drogas por vía parenteral.</li> <li>-Aunque sean VIH negativos, los enfermos con patrón radiológico de fibrosis por TB pulmonar previa.</li> <li>-Pérdida igual o superior al 10% del peso ideal.</li> <li>-Inmigrantes de hasta 5 años antes de países con alta tasa de TB.</li> <li>-Afectados de silicosis.</li> <li>-Enfermos con Diabetes mellitus.</li> <li>-Los afectados con Insuficiencia renal crónica en hemodiálisis.</li> <li>-Gastrectomía.</li> <li>-Sométicos a by pass yeyunoileal.</li> <li>-Sujetos e un transplante de riñón o de corazón.</li> <li>-Carcinoma de cabeza y cuello o de pulmón, sometidos a tratamiento inmunosupresor prolongado con corticoides u otros fármacos inmunosupresores.</li> </ul>
<b>Concentración de gotas del núcleo infecciosas.</b>	Mientras más gotas hayan el aire, mayor será la probabilidad que M. tuberculosis sea transmitido.
<b>Espacio</b>	Exposición e espacios pequeños y cerrados
<b>Ventilación</b>	Ventilación general o local que resulta en insuficiente dilución o remoción de gotas de flügge.
<b>Circulación del aire.</b>	Recirculación del aire contaminado con gotas de flügge.
<b>Manejo de los muestras.</b>	Procedimientos que conllevan al manejo inapropiado de muestras que generan gotas de flügge infecciosas.
<b>Presión de aire.</b>	Presión de aire positiva en habitaciones de pacientes infectados que causa que M. tuberculosis fluyan hacia otras áreas.

**Fuente:** F Gómez, J Bernal, A García. Evaluación y tratamiento de la tuberculosis latente en el adulto. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 111-114 .

Self-Studies Modules on Tuberculosis. Chapter 2: Transmission and Pathogenesis of Tuberculosis. US Department of Health and Human services. Atlanta, Georgia.Pág.

**Tabla 3.** Proximidad y Duración de factores de exposición que pueden afectar la transmisión de M. tuberculosis

<b>Factor</b>	<b>Descripción</b>
<b>Duración de exposición a persona infectada de TB</b>	Mientras más larga sea la duración de exposición a la persona infectada de TB, mayor será el riesgo de transmisión.
<b>Frecuencia de exposición a persona infectada</b>	Mientras más frecuente sea la exposición a la persona infectada, mayor será el riesgo de transmisión.
<b>Proximidad física a persona infectada</b>	Mientras se encuentre más cercana a la persona infectada, mayor será el riesgo de transmisión.

**Fuente:** Self-Studies Modules on Tuberculosis. Chapter 2: Transmission and Pathogenesis of Tuberculosis. US Department of Health and Human Services. Atlanta, Georgia. Pág. 2.

**Tabla 4.** Operacionalización de las variables

Variable	Definición Operacional	Tipo	Escala	Indicador	Fuente de verificación	Codificación
<b>Género</b>	Condición orgánica y funcional que distingue a un hombre o una mujer.	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino	Historia clínica	-Femenino(1) -Masculino(2)
<b>Edad</b>	Años cumplidos por el paciente hasta la fecha de estudio.	Cuantitativa continua	De razón	Años	Historia clínica	-Años (1)
<b>Motivo de Consulta o Diagnóstico clínico inicial.</b>	Patología o dolencia por lo que acude el sujeto de estudio a consulta externa o es ingresado a hospitalización.	Cualitativa	Nominal	-Insuficiencia Renal -Insuficiencia Hepática -Tuberculosis -VIH -Previa terapia anti-TNF (Artritis Reumatoide, Fibromialgia, Espondilitis, Anquilosante, Lupus Eritematoso Sistémico, Psoriasis) -Patologías varias (Infecciones Respiratorias, Síndrome Doloroso	Historia clínica	-Insuficiencia Renal (1) -Insuficiencia Hepática (2) -Tuberculosis (3) -VIH (4) -Previa terapia anti-TNF (5) -Artritis Reumatoide (5.1) -Fibromialgia (5.2) -Espondilitis Anquilosante (5.3) -Lupus Eritematoso Sistémico (5.4) -Psoriasis (5.5) -Patologías varias (6) -Infecciones Respiratorias (6.1) -Síndrome Doloroso

				Abdominal, Septicemia, Pitiriasis, Procesos Tumorales, Fiebre de Origen Desconocido, Otros -Sin diagnóstico		Abdominal (6.2) -Septicemia (6.3) -Pitiriasis (6.4) -Procesos Tumorales (6.5) -Fiebre de Origen Desconocido (6.6) -Otros (6.7).
<b>Resultado del test de IGRA.</b>	Examen de sangre que detecta la liberación de Interferón gamma (INF- $\gamma$ ) en respuesta a antígenos tuberculosos específicos. Se considera un resultado positivo si la diferencia entre los antígenos TB y el tubo blanco es $\geq 0,35$ y $\geq 25\%$ del valor nulo. Mientras que se considera negativo si entre la diferencia de los antígenos TB y el tubo blanco es $< 0,35$ o $> 0,35$ y $< 25\%$ del valor nulo.	Cualitativa	Nominal	Positivo Negativo	Base de Datos del Laboratorio de Genética Molecular e Historia clínica.	-Positivo (1) -Negativo (2)

**Tabla 5.** Características de la población

<b>Edad</b> (Años, Promedio, Desviación Estándar)	48,01	14,47
<b>Género (n, %)</b>		
Femenino	96	52,94%
Masculino	88	47,06%
<b>Patologías (n, %)</b>		
<b>Insuficiencia Renal</b>	19	11,18%
<b>Insuficiencia Hepática</b>	25	14,71%
<b>Tuberculosis</b>	9	5,29%
<b>VIH</b>	3	1,76%
<b>Previa terapia anti-TNF</b>	87	51,18%
Artritis Reumatoide	52	30,59%
Fibromialgia	7	4,12%
Espondilitis Anquilosante	11	6,47%
Lupus Eritematoso Sistémico	1	0,59%
Psoriasis	16	9,41%
<b>Patologías Varias</b>	27	15,88%
Infecciones Respiratorias	9	5,29%
Síndrome Doloroso Abdominal	3	1,76%
Trastornos Urinarios	3	1,76%
Septicemia	1	0,59%
Pitiriasis	1	0,59%
Procesos Tumorales	1	0,59%
Fiebre de Origen Desconocido	2	1,18%
Otros	7	4,12%

**Tabla 6.** Resultados de IGRA

<b>Resultado de IGRA</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Positivo</b>	71	41,76%
<b>Negativo</b>	99	58,23%



**Tabla 7.** Prueba de Chi cuadrado en variable categórica de Resultado de IGRA como “positivo” o “negativo”

**Pruebas de chi-cuadrado de Pearson**

		Negativos
	Chi cuadrado	170,000
Positivos	gl	1
	Sig.	,000*

Los resultados se basan en filas y columnas no vacías de cada subtabla más al interior.

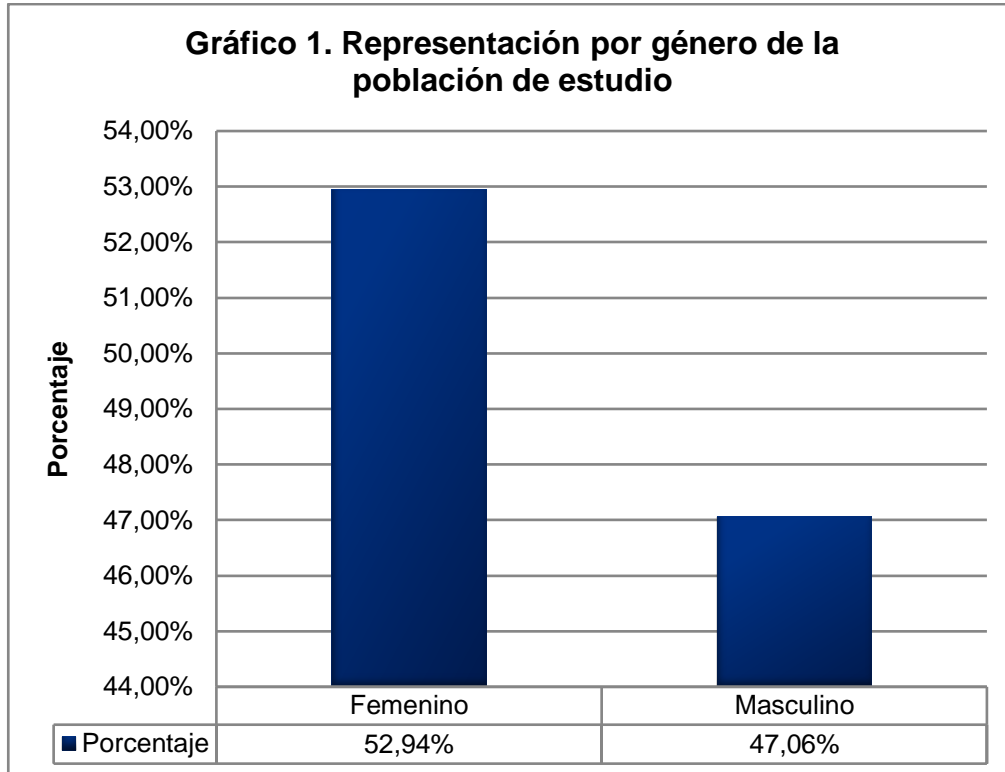
\*. El estadístico de chi-cuadrado es significativo en el nivel ,05.

**Tabla 8.** Resultados positivos y negativos de IGRA por patología.

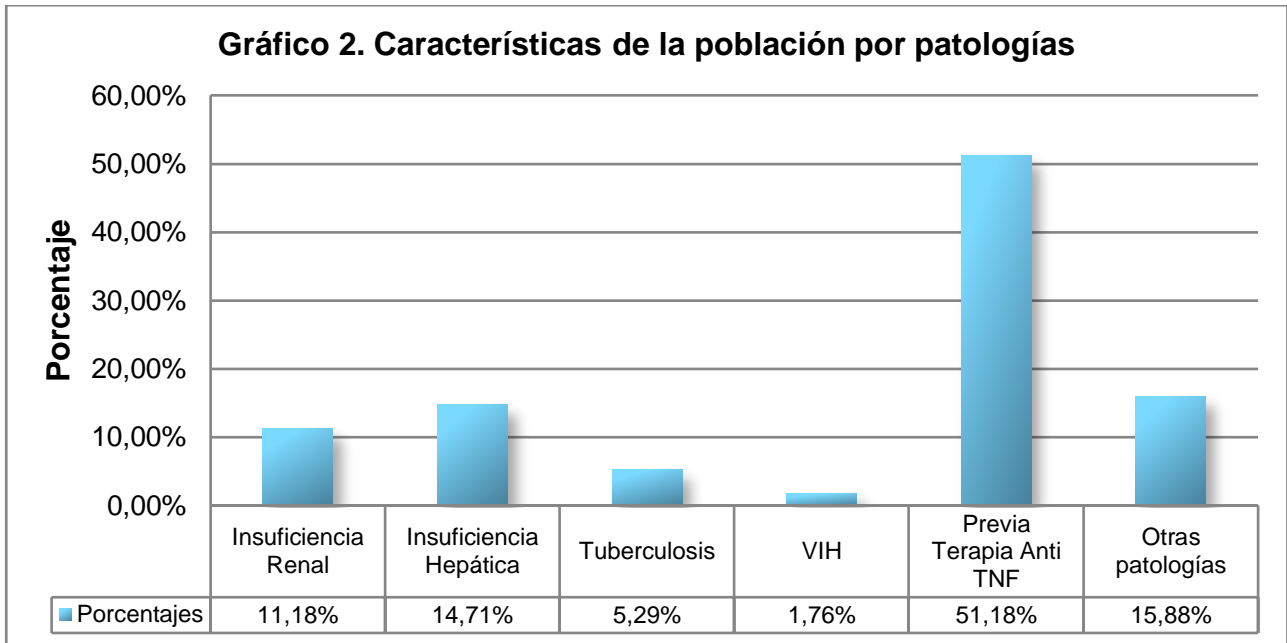
Patologías (n, %)		Positivo		Negativo
<b>Insuficiencia Renal</b>	13	68,42 %	6	31,58 %
<b>Insuficiencia Hepática</b>	7	28,00%	18	72,00%
<b>Tuberculosis</b>	5	55,56%	4	44,44%
<b>VIH</b>	1	33,33%	2	66,67%
<b>Previa terapia anti-TNF</b>	32	36,78%	55	63,22%
Artritis Reumatoide	19	36,54%	33	63,46%
Fibromialgia	2	28,57%	5	71,43%
Espondilitis Anquilosante	1	9,09%	10	90,91%
Lupus Eritematoso Sistémico	0	0%	1	100%
Psoriasis	10	62,50%	6	37,50%
<b>Patologías varias</b>	12	44,44%	15	55,56%
Infecciones Respiratorias	4	44,44%	5	55,56%
Síndrome Doloroso Abdominal	0	0%	3	100%
Trastornos Urinarios	2	66,67%	1	33,33%
Septicemia	0	0%	1	100%
Pitiriasis	1	100%	0	0%
Procesos Tumorales	0	0%	1	100%
Fiebre de Origen Desconocido	0	0%	2	100%
Otros	5	71,43%	2	28,57%

### 1.3.1. ANEXOS DE GRÁFICOS

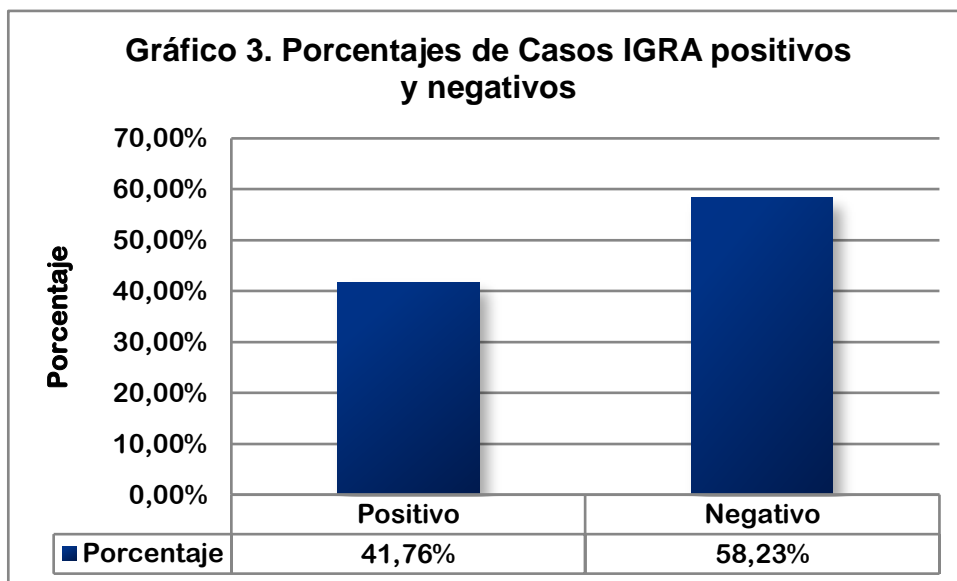
**Gráfico 1.-** Representación en columnas de los porcentajes de las Características de la población por género.



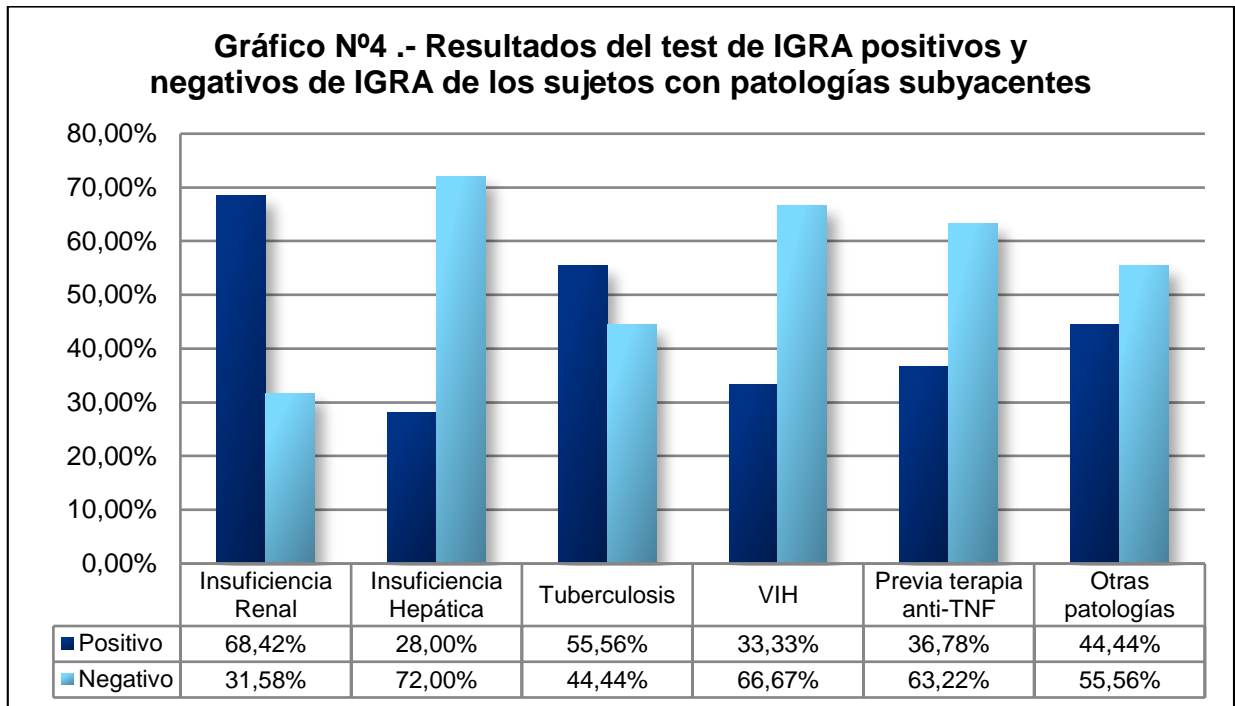
**Gráfico 2.-** Representación en columnas de Características de la población por patologías



**Gráfico 3.-** Representación en columnas de casos IGRA positivos y negativos.



**Gráfico 4.-** Representación en columnas de Resultados del test de IGRA positivos y negativos de los sujetos con patologías subyacentes



## DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Vera Acuña, Ketty Elizabeth, con C.C: #0927865329, autora del trabajo de titulación: **Prevalencia de Tuberculosis Latente determinado por el Ensayo de Liberación de Interferon Gamma (IGRA) en pacientes del hospital Luis Vernaza en el período comprendido entre agosto del 2015 a marzo del 2016** previo a la obtención del título de **MÉDICO** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 26 de abril de 2016

Vera Acuña, Ketty Elizabeth

f. \_\_\_\_\_

Nombre: Vera Acuña, Ketty Elizabeth

C.C: 0927865329

## DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, Schettino Intriago, Marissa Giovanna, con C.C: #1312805474, autora del trabajo de titulación: **Prevalencia de Tuberculosis Latente determinado por el Ensayo de Liberación de Interferon Gamma (IGRA) en pacientes del hospital Luis Vernaza en el periodo comprendido entre agosto del 2015 a marzo del 2016** previo a la obtención del título de **MÉDICO** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 26 de abril de 2016

Schettino Intriago, Marissa Giovanna

f. \_\_\_\_\_

Nombre: Schettino Intriago, Marissa Giovanna

C.C: 1312805474



## REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

### FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

<b>TÍTULO Y SUBTÍTULO:</b>	Prevalencia de Tuberculosis Latente determinado por el Ensayo de Liberación de Interferon Gamma (IGRA) en pacientes del hospital Luis Vernaza en el período comprendido entre agosto del 2015 a marzo del 2016.		
<b>AUTOR(ES) (apellidos/nombres):</b>	Schettino Intriago, Marissa Giovanna Vera Acuña, Ketty Elizabeth		
<b>REVISOR(ES)/TUTOR(ES) (apellidos/nombres):</b>	Vásquez Cedeño, Diego Antonio		
<b>INSTITUCIÓN:</b>	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
<b>FACULTAD:</b>	Facultad de Ciencias Médicas		
<b>CARRERA:</b>	Medicina		
<b>TITULO OBTENIDO:</b>	Médico		
<b>FECHA DE PUBLICACIÓN:</b>	26 de abril del 2016	<b>No. DE PÁGINAS:</b>	81
<b>ÁREAS TEMÁTICAS:</b>	Medicina Interna		
<b>PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:</b>	Tuberculosis, Mycobacterium tuberculosis, Ensayos de Liberación de Interferón Gamma, Tuberculosis Latente, QuantiFERON TB-Gold In-tube.		
<b>RESUMEN/ABSTRACT</b>	<p>Tuberculosis (TB) es la segunda principal causa de mortalidad por enfermedad infecciosa en el mundo. En Ecuador, la TB es considerada como un problema de Salud Pública. En la infección de Tuberculosis Latente (LTBI), el Mycobacterium tuberculosis no está activo y no hay signos claros de la infección. El gran número de reactivación de LTBI debido a la supresión de la inmunidad ha incrementado en relación a la pandemia de VIH, al aumento de trasplantes y a la expansión del uso de medicamentos inmunomoduladores para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. La Prueba de la Tuberculina (TST) ha sido el método de elección para el estudio de LTBI. Sin embargo, la falta de sensibilidad, especificidad y de la comodidad del pacientes; así como, su subjetividad hace que la TST no sea una prueba considerablemente fiable. Los Ensayos de Liberación de Interferón Gamma (IGRA) emergieron como una alternativa de la TST para el diagnóstico de LTBI. Los IGRA cuantifican el interferón-gamma producido por linfocitos-T sensibilizados (respuesta inmune mediada por células) en respuesta al contacto con antígenos específicos de Mycobacterium tuberculosis a partir de muestras de sangre. El presente estudio pretende presentar la experiencia inicial de un cento de referencia en Ecuador usando la prueba de IGRA para el diagnóstico de LTBI.</p>		
<b>Problema: Objetivo:: Resultados:</b>			
<b>ADJUNTO PDF:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
<b>CONTACTO CON AUTOR/ES:</b>	Teléfono: 0987503085 0997514070	E-mail: kettyv23@hotmail.com marissa_geovanna_77@hotmail.com	
<b>CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN: COORDINADOR DEL PROCESO DE UTE</b>	Nombre: Vásquez Cedeño , Diego Antonio Teléfono: 0982742221 E-mail: diegoavasquez@gmail.com		





**Presidencia  
de la República  
del Ecuador**



**Plan Nacional  
de Ciencia, Tecnología,  
Innovación y Saberes**



**SENESCYT**

Secretaría Nacional de Educación Superior,  
Ciencia, Tecnología e Innovación

**SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA**

<b>Nº. DE REGISTRO (en base a datos):</b>	
<b>Nº. DE CLASIFICACIÓN:</b>	
<b>DIRECCIÓN URL (tesis en la web):</b>	