

# UNIVERSIDAD DE SONORA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD

Comparación de la validez nosográfica de QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) en tubo y de la prueba de Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) para detectar tuberculosis pulmonar en niños de un hospital del Estado de Sonora



Presenta

**Jehan Bonizu Álvarez Meza**

Hermosillo, Sonora

Diciembre de 2013

# Universidad de Sonora

Repositorio Institucional UNISON



**"El saber de mis hijos  
hará mi grandeza"**



Excepto si se señala otra cosa, la licencia del ítem se describe como openAccess

## FORMA DE APROBACIÓN

Los miembros del Jurado Calificador designado para revisar el trabajo de Tesis de **Jehan Bonizu Álvarez Meza**, lo han encontrado satisfactorio y recomiendan que sea aceptado como requisito parcial para obtener el grado de Maestro en Ciencias de la Salud.



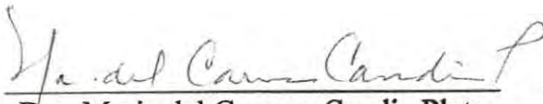
---

Dr. Gerardo Álvarez Hernández  
Director



---

Dr. Enrique Bolado Martínez  
Secretario



---

Dra. Maria del Carmen Candia Plata  
Sinodal



---

Dr. Manuel Alberto Cano Rangel  
Sinodal

## **AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS**

Principalmente quiero agradecer el incondicional cariño de mi esposo y mi hija a quienes robé un poquito de tiempo antes y durante la escritura de este documento. Junto a ellos estuvo mi madre apoyando con amor y paciencia cada uno de mis días a lo largo de estos dos años.

Del mismo modo quiero agradecer muy especialmente a mi director de tesis, por su guía, dedicación y siempre útil consejo, así como a todos los miembros del comité de sinodales que me han hecho el favor de respaldar estas páginas con su infinito apoyo.

## CONTENIDO

	Página
<b>Lista de Tablas</b>	vi
<b>Lista de Figuras</b>	vii
<b>Objetivos</b>	viii
General	viii
Específicos	viii
<b>Resumen</b>	ix
<b>Introducción</b>	1
<b>Antecedentes Bibliográficos</b>	3
Epidemiología de la Tuberculosis Pediátrica, Desafíos y Diagnóstico	3
Determinación de Interferón Gamma	4
Reacción en Cadena de la Polimerasa	6
Los Criterios de Stegen-Toledo	7
<b>Materiales y Métodos</b>	11
Descripción General	11
Sitio de Estudio	11
Sujetos de Estudio	12
Criterios de Selección	12
Tamaño de Muestra	13
Información Clínica	13
Recolección de Muestras de Sanguíneas para QFT-G	15
Controles preanalíticos y analíticos	15
Recolección de Muestras de Jugo Gástrico para PCR	16
Aplicación del PPD	16
Análisis de Datos	17
<b>Resultados y Discusión</b>	19
Repetibilidad de la Prueba Diagnóstica QuantiFERON-TB Gold	19

(Estandarización de la Prueba)	
Descripción de los Sujetos de Estudio y Hallazgos Finales	19
Estimación de la Validez y Confiabilidad de QFT-G	25
<b>Discusión</b>	34
<b>Conclusiones</b>	42
<b>Recomendaciones</b>	43
<b>Bibliografía</b>	44
<b>Anexos</b>	51

## LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
I	Criterios de Stegen-Toledo	9
II	Características sociodemográficas seleccionadas de los sujetos de estudio. HIES, 2012-2013	22
III	Características biomédicas seleccionadas de los sujetos de estudio	23
IV	Características clínicas y epidemiológicas seleccionadas de los sujetos de estudio. HIES, 2012-2013	24
V	Características clínicas de los sujetos de estudio. HIES, 2012-2013	26
VI	Comparativo de la validez de dos métodos para el diagnóstico de tuberculosis en niños. HIES, 2012-2013	28
VII	Indicadores de la confiabilidad de tres métodos diagnósticos de tuberculosis en niños. HIES, 2012-2013	29
VIII	Regresión logística bivariada de factores clínicos y la respuesta a QFT-G en niños. HIES, 2012-2013	31
IX	Regresión logística bivariada de factores epidemiológicos y la respuesta de QFT-G en niños. HIES, 2012-2013	32
X	Regresión logística multivariada de predictores de la respuesta QFT-G en niños. HIES, 2012-2013	33

## LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
1	Curva de linealidad para determinar la precisión intra-ensayo de QFT- G	20



## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Comparar la validez nosográfica de los métodos diagnósticos QFT-G en muestras sanguíneas y PCR en muestras de aspirado gástrico para detectar tuberculosis activa y latente en niños menores de 18 años de edad atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora entre el 1° de Enero de 2012 y el 30 de Junio de 2013.

### **Objetivos Específicos**

1. Determinar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos así como la confiabilidad de la prueba QFT-G en muestras sanguíneas y PCR en muestras de aspirado gástrico para identificar TB activa y TBL.
2. Comparar la validez nosográfica de ambos procedimientos, empleando como método de referencia un conjunto de criterios clínicos denominados de Stegen, modificados por Toledo.

## RESUMEN

**Introducción.** La tuberculosis (TB) en niños impone desafíos técnicos para su confirmación bacteriológica, lo que ha motivado el interés por desarrollar nuevos métodos para identificar oportunamente la infección. Por tal motivo, este estudio examina la validez y confiabilidad de QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) como medio para determinar los niveles de interferón gamma como respuesta a la infección por *Mycobacterium tuberculosis* (Mt) y el método de PCR en muestras de aspirado gástrico, en un grupo de niños y adolescentes del estado de Sonora, una región de endemia media de TB y con tasa de cobertura con BCG superior al 95%. **Materiales y Métodos.** Es un estudio transversal que incluyó a 160 sujetos entre 0 y 18 años de edad con sospecha de TB atendidos en un hospital público pediátrico del Estado de Sonora, que examinó la validez nosográfica del QFT-G y PCR. Los sujetos fueron clasificados en 3 grupos, uno de pacientes con sospecha de TB activa (TBA), otro con TB latente (TBL) y un grupo de controles hospitalarios. Para estimar la validez de los métodos se calculó la sensibilidad, especificidad y valores predictivos, así como sus respectivos intervalos de confianza al 95%; como estándar de referencia se emplearon los criterios clínicos de Stegen y Toledo, de amplio uso en pediatría. La confiabilidad fue estimada mediante el porcentaje de concordancia y el coeficiente de Kappa (*K*). La posible asociación de un resultado positivo de QFT-G con variables clínicas y epidemiológicas, fue evaluada mediante una regresión logística multivariada. Todos los procedimientos del estudio recibieron aprobación por dos comités de ética en investigación. **Resultados.** La sensibilidad de QFT-G para detectar TBA, fue de 76.9%, IC95% (69.5, 84.3) y la especificidad fue de 90.3%, IC95% (85.1, 95.5), superior a la de PCR que mostró una sensibilidad de 32.5%, IC95% (20.9, 44.1) y una especificidad de 95.7%, IC95% (90.6, 1.00). Para detectar TBL, QFT-G tuvo una sensibilidad de 25.0%, IC95% (16.8, 33.2) y la especificidad de 98.6% IC95% (96.4, 100.0), mientras que PCR mostró una sensibilidad de 6.9%, IC95% (00.0, 0.13) y una especificidad de 95.0% IC95% (0.90, 1.01) Por otra parte, QFT-G en TBA mostró una moderada concordancia ( $K=0.58$ ) con los criterios de Stegen-Toledo,

mientras que PCR tuvo una pobre concordancia ( $K=0.014$ ). Los únicos predictores que se asociaron significativamente a un resultado positivo de QFT-G fueron la presencia de una placa radiográfica de tórax con datos sugestivos de TB, RMa 4.37, IC 95% (1.42, 13.42) y que el sujeto tuviera una forma pulmonar de TB, RMa 6.15, IC 95% (1.90, 19.92). **Conclusiones.** QFT-G es un método válido para el diagnóstico de TBA en niños y adolescentes, particularmente en su forma pulmonar, y puede emplearse para descartar la presencia de TBL en regiones geográficas con características epidemiológicas semejantes a la del estudio. Mientras que PCR mostró una pobre validez tanto para TBA como TBL. No obstante, la confiabilidad de QFT-G es moderada cuando se le compara con los criterios de Stegen-Toledo y por lo tanto, no puede sustituir a PPD como método de tamizaje ante la sospecha de infección por Mt, pero la confiabilidad de PCR fue pobre cuando se le comparó con los criterios de Stegen-Toledo. QFT-G puede constituir una herramienta diagnóstica útil y puede ayudar a decidir el inicio oportuno de tratamiento antifímico en niños y adolescentes.

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es un problema de salud pública de elevados costos sociales, médicos y sanitarios en gran parte del mundo (WHO, 2013). En México, la morbilidad por TB ha descendido 17% y la mortalidad 30%, pero aún ocurren anualmente 19,735 nuevos casos (incidencia de 14.1/100,000) y fallecen poco más de 2,500 personas debido a la enfermedad (SSA, 2012). La mayoría de los casos de TB se concentran únicamente en 23 de los 2425 municipios del país. Dentro de dicha estadística figuran dos municipios del estado de Sonora: Hermosillo y Cajeme (SSA, 2008).

A nivel mundial, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en el año 2012 ocurrieron 530,000 casos nuevos y unas 74,000 defunciones por TB en niños menores de 15 años (OMS, 2012). En Estados Unidos de Norteamérica, la tasa de infección por *Mycobacterium tuberculosis* (Mt) en niños y adolescentes disminuyó 55.2% entre 1994 y 2002 (American Lung Association, 2010), pero se ha recomendado evaluar la utilidad de diversos métodos de diagnóstico para la identificación de Mt en esta población porque el riesgo real del padecimiento puede estar subestimado debido a dificultades clínicas y de laboratorio para el diagnóstico en estos grupos etarios, debido entre otras cosas al comportamiento clínico inespecífico de la enfermedad y a la menor carga bacteriana que presenta, lo que puede subestimar la proporción de pruebas bacteriológicas positivas si se compara con la de los adultos (OMS, 2010; Nelson y col., 2004).

No obstante el desafío, el diagnóstico tradicional para la forma activa de la TB se hace mediante la identificación de bacilos de Mt en muestras de esputo, mientras que para la TB latente (TBL) es a través de la aplicación del derivado proteico purificado (PPD), cuyas limitaciones técnicas lo convierten en el elemento más débil en las estrategias de control de la enfermedad (Richeldi, 2006). En tal escenario, técnicas diagnósticas para medir la respuesta inmune contra antígenos de Mt son una opción viable para mejorar la detección de TB pediátrica. Una de estas pruebas es el QuantiFERON-TB Gold(QFT-G), misma que ha mostrado ser útil en población adulta

(Pai, 2004), pero aún sin evidencia concluyente acerca de su validez nosográfica en ciertos grupos de la población como niños, pacientes inmunocomprometidos y personas de la tercera edad.

Otro método que puede contribuir al diagnóstico de TB es la Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR), una técnica de biología molecular que permite amplificar exponencialmente una secuencia específica de ADN que puede ser detectada tras electroforesis en gel de agarosa teñido con bromuro de etidio (Morán, 2000). Aunque útiles, en ambos métodos no es posible concluir acerca de la validez nosográfica en poblaciones pediátricas, y si bien han sido comparados favorablemente con la respuesta a la aplicación intradérmica del PPD, no tenemos conocimiento de estudios previos que hayan comparado entre sí la validez de QFT-G y PCR para diagnosticar formas clínicas de TB activa (TBA) y de TB latente (TBL) en niños y adolescentes cuando se les compara con un estándar clínico utilizado en México, como los criterios de Stegen-Toledo (Castillo-Villela, 2005). Por ello, este estudio examina la validez nosográfica de ambos métodos en un grupo de pacientes pediátricos con sospecha clínica de TB que acuden a recibir atención médica en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).

## **ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS**

### **Epidemiología de la Tuberculosis Pediátrica, Desafíos y Diagnóstico**

En el mundo hay discrepancias entre la carga de enfermedad y muerte que produce la TB, pues mientras algunos señalan que cada año se registran aproximadamente 1,000,000 de casos de TB en menores de 15 años y 100,000 de ellos fallecen (Brent, 2012), la OMS (2012) estima que en el año 2012 ocurrieron 530,000 casos y fallecieron 75,000 niños por TB. En Sonora, en el Noroeste de México, la TB es un problema de salud pública y estimaciones recientes ubican al estado en 5° lugar nacional en incidencia (30.0/100,000) por todas las formas de TB y en 4° lugar (26.8/100,000) por TBP, en ambos casos duplicando el promedio del país. Igual sucede con la mortalidad, pues se coloca en la segunda posición (todas las formas de TB y TBP) de todo el país, con tasas (4.89 y 4.50/100,000), el doble del promedio nacional (SSA, 2012).

La TB es un desafío para los programas de prevención y control, y en el caso particular de los niños y adolescentes, esto se recrudece por la inespecificidad clínica y las características epidemiológicas del padecimiento (Nelson y col., 2004). Entre ellas sobresalen las dificultades para establecer un diagnóstico preciso de la enfermedad, pues menos del 15% de niños infectados tiene un resultado positivo en el examen bacilosκόpico y únicamente entre 30 y 40% tiene desarrollo de Mt en cultivos biológicos (Swaminathan, 2010).

Este reto es aún mayor en regiones donde la TB es endémica –como es el Estado de Sonora–, debido, entre otras circunstancias, a que la transmisión no ocurre únicamente en el hogar; no existe tamizaje sistemático de las formas latentes de la TB (TBL) en niños y adolescentes y los recursos diagnósticos son esencialmente de tipo clínico (conjunto de signos y síntomas), radiográfico y microbiológico. Esto último puede ser útil en áreas no endémicas, pero en aquellas con patrones endémicos se requieren tecnologías diagnósticas de mayor sensibilidad y especificidad (Marais, 2007)

En adición a las dificultades diagnósticas, la TB en los niños es un evento centinela que resulta de transmisión reciente por un adulto bacilífero (Nelson, 2004; WHO, 2010), y tiene mayor riesgo de diseminación hematogena de *Mt.*, lo que puede condicionar formas graves de la enfermedad (p.e. meníngea). Por ello, el diagnóstico oportuno de casos pediátricos de TB no sólo es fundamental para iniciar de inmediato el tratamiento antifímico, sino que constituye un marcador epidemiológico para evaluar la incidencia, la tasa de transmisión y la eficacia de las actividades de control (Nelson, 2004; WHO, 2010).

### **Determinación de Interferón Gamma**

Para mejorar la oportunidad y precisión del diagnóstico de TB pediátrica, se ha propuesto medir la respuesta inmune contra antígenos de *Mt.* Una de estas técnicas es la determinación cuantitativa del interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) en muestras sanguíneas, uno de los productos comercialmente disponibles es el QFT-G (Richeldi, 2006). La prueba es un examen *in vitro* que cuantifica el IFN- $\gamma$  liberado por los linfocitos de sangre periférica cuando se les estimula con péptidos sintéticos de las proteínas ESAT-6 y CFP-10 de *Mt.* Esta prueba es técnicamente accesible para la mayoría de hospitales de países interesados en brindar a la población pruebas alternativas para el diagnóstico de TB y brinda resultados en 24 horas, además de requerir una sola visita al médico y proporcionar resultados objetivos (Pai, 2004; Mazurek, 2005).

No obstante lo anterior, la validez nosográfica de QFT-G está limitada por la ausencia de exámenes confirmatorios para el diagnóstico de TBL y TB activa con cultivo negativo, situación que se agudiza en la población pediátrica. Además, aunque la especificidad del método se ha estimado con la proporción de pruebas negativas en personas sin infección aparente que carecen del riesgo de TB, esto se ha probado básicamente en adultos. En éstos, QFT-G parece ser más específico (96-98%) que el PPD. Además, en adultos con TB confirmada por cultivo, su sensibilidad es de 81-86% (Morán-Moguel, 2000). Otra ventaja del método es que puede discriminar la reacción

inducida por Mt de la producida por la exposición a microbacterias atípicas, con excepción de *M. kansasii*, *M. szulgai* y *M. marinum* (Menzies, 2007; Lighter, 2009).

En niños, Mori (2004) reportó que la sensibilidad (66%) del QFT-G es inferior a la de adultos (76%) pero superior a la del PPD (55%) por lo que se ha recomendado su uso en este grupo etario (Machingaidze y col., 2011). Sin embargo, una reciente revisión sistemática (Mandalakas, 2011) de la validez de los inmunoensayos de interferón gamma –incluido el QFT-G, arrojó diferencias claras de acuerdo al escenario de estudio. En países desarrollados, la sensibilidad promedio que se observó fue del 80% IC (67-100%), en tanto que la especificidad fue del 91% IC (74-100%). En cambio en países de economías medias y bajas, la sensibilidad promedio fue de 58% IC (28-87%) y la especificidad fue de 94% (74-100%). Vale la pena destacar que al momento existe un número reducido de estudios sobre la utilidad de las pruebas de interferón gamma en niños y adolescentes, la mayoría procedentes de países de altos ingresos (Mandalakas, 2011; Machingaidze, 2011).

A pesar de que la prueba ha mostrado ser útil, no hay evidencia concluyente acerca de su validez nosográfica en niños y adolescentes (Gómez-Pastrana, 2002). Aunque se reconoce que las pruebas de determinación de interferón gamma (IGRA por sus siglas en inglés) pueden mejorar la oportunidad diagnóstica, también se acepta que aún es necesario realizar más estudios para determinar la utilidad del QFT-G para el diagnóstico de TBAy TBL en niños y adolescentes, especialmente en regiones de elevada prevalencia y en donde la exposición a diversos factores de riesgo es relativamente constante (Menzies, 2007).

Lo anterior es importante porque el uso de las IGRA debe superar algunas limitaciones, por ejemplo: (a) mejorar los procedimientos de estandarización pre-analítica; (b) incrementar la sensibilidad, particularmente en TBL; (c) validar su especificidad, pues al momento no es clara su capacidad para discriminar formas activas y latentes de TB, y (d) mejorar la confiabilidad de los hallazgos mediante estudios longitudinales (Herrera, 2002). Es posible que algunas de las debilidades de IGRA



resulten del elevado número de resultados indeterminados en niños inmunocompetentes (25%) y hasta en 66% en inmunodeficientes (Salinas, 2010).

### **Reacción en Cadena de la Polimerasa**

La Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) es una técnica de biología molecular para el diagnóstico de TB que amplifica exponencialmente una secuencia específica de ácido desoxirribonucleico (ADN) que puede ser detectada tras electroforesis en gel de agarosa teñido con bromuro de etidio. La técnica puede realizarse en sólo 24 a 48 horas y es capaz de demostrar la presencia de fragmentos de ADN micobacteriano en muestras biológicas de pacientes con sospecha de TB y resultados negativos en la tinción de Ziehl-Nielsen o incluso el cultivo, lo cual resulta particularmente útil en infecciones no bacilíferas (Morán, 2000) como las que ocurren frecuentemente en pacientes menores de 15 años. En teoría, la PCR podría identificar Mt en muestras biológicas como esputo, jugo gástrico, aspirado pleural, líquido cefalorraquídeo o sangre.

Estudios recientes han mostrado que distintas técnicas de PCR, la mayoría usando el elemento de inserción micobacteriano IS6110 como marcador de ADN para organismos del complejo Mt, tienen una sensibilidad mayor al 90% para detectar infección en adultos (Khan, 1995) pero esta capacidad es menor cuando se utiliza en niños, mostrando rangos que oscilan entre 38% (Chaudhary, 2006) y 83% (Delacourt, 1995) y que depende de múltiples factores como la experiencia y recursos del laboratorio donde se procesan las muestras y el tipo de muestra biológica (Oberhelman, 2010). En este sentido se ha sugerido que el aspirado gástrico es la mejor muestra para realizar PCR en niños con sospecha de TBP, pues tiene una sensibilidad cercana al 80%, que es mejor respecto a otras muestras biológicas, tales como aspirado nasofaríngeo (58%) [Montenegro, 2003]; aspirado de médula ósea (33%) [Singh 2003] o muestra de heces (20 a 38%) [Wolf, 2008; Oberhelman, 2010].

Aunque se acepta que la validez de PCR es más alta que la del cultivo bacteriológico o el PPD para identificar infección por Mt, no puede ser usada como una técnica única

para el diagnóstico de TB (Chaudhary, 2006). Esto porque presenta algunas limitaciones relacionadas con la falta de controles apropiados, la pobre carga bacteriana de las muestras biológicas y la dificultad de volver a muestrear a pacientes con un resultado dudoso en una primera muestra, además de que la mayoría de los resultados publicados se han basado en estudios con tamaños de muestras relativamente pequeñas. No obstante esto último, cuando es bien estandarizada la prueba de PCR es benéfica para complementar el estudio de factores clínicos y epidemiológicos de TB. Además ofrece la ventaja de brindar una respuesta relativamente rápida (<48 horas) que puede ayudar a las decisiones clínicas para el tratamiento de los pacientes y sus contactos.

### **Los Criterios de Stegen-Toledo**

El diagnóstico de la TB pediátrica es difícil por diversas circunstancias, a saber: (a) la poca especificidad sintomática al inicio de la enfermedad; (b) la falta de una prueba estándar de referencia; (c) las dificultades prácticas para coleccionar especímenes respiratorios y (d) la baja carga bacteriológica que ocurre en este grupo de la población. Se acepta que únicamente entre 10 y 15% de los menores diagnosticados con TB son positivos al examen bacilosκόpico y solamente se alcanza confirmación bacteriológica entre el 30 y 40% de los casos (Starke, 2003).

En regiones con baja prevalencia de TB, ha mostrado ser útil el empleo de una triada clínico-epidemiológica basada en tres criterios: (a) exposición a un caso índice adulto; (b) una prueba positiva a la aplicación del PPD, y (c) la presencia sugestiva de signos en una radiografía de tórax. Desafortunadamente, en áreas de alta endemia su capacidad diagnóstica se reduce considerablemente debido a la elevada tasa de transmisión y contacto frecuente con Mt (Marais, 2007).

Por lo anterior se han propuesto métodos de tamizaje clínico-epidemiológico basados en sistemas de puntuación que auxilian en la toma de decisiones clínicas y sanitarias y aunque se reconocen limitaciones relacionadas con insuficiente validez de los criterios empleados, sesgos de clasificación, heterogeneidad de las definiciones clínicas, carencia

de sujetos que acuden a hospitales y la ausencia de un estándar de referencia (Hesseling, 2002), se ha documentado una sensibilidad de 81% para la presencia combinada de tres rasgos clínicos (tos persistente >2 semanas de duración; pérdida de peso --objetivamente consignada, en los tres recientes meses; y reporte de fatiga/cansancio/debilidad) en niños >3 años de edad, sin infección por VIH, independientemente del método o sistema de puntuación que se emplee (Marais, 2006).

Uno de tales sistemas de puntuación fue propuesto por Stegen en 1969, basado en 14 criterios bacteriológicos, epidemiológicos, clínicos, inmunológico, radiológicos e histológicos, y adaptado por Toledo (1979) para simplificarlo y darle una aplicación más práctica. El sistema, conocido como los criterios de Stegen-Toledo, es ampliamente utilizado en América Latina para el diagnóstico de TB pediátrica. El sistema permite aproximarse oportunamente al diagnóstico de la enfermedad y se basa en un puntaje que sugiere una categoría diagnóstica de certeza cuando se tienen 7 o más puntos (Oberhelman, 2010). Los criterios en cuestión se muestran en la **Tabla I**.

**Tabla I.** Criterios de Stegen-Toledo.

Criterios	Puntaje
<b>Hallazgo de bacilos ácido alcohol resistentes</b>	7 puntos
<b>Granuloma específico (histológico)</b>	4 puntos
<b>PPD mayor de 10mm</b>	3 puntos
<b>Antecedente epidemiológico</b>	2 puntos
<b>Radiografía sugestiva</b>	2 puntos
<b>Cuadro clínico sugestivo</b>	2 puntos

El sistema se interpreta de la siguiente manera:

Hasta 2 puntos: no es tuberculosis

3 a 4 puntos: el diagnóstico es posible y amerita estudio profundo

5 a 6 puntos: el diagnóstico es factible y amerita iniciar tratamiento

7 a más puntos: el diagnóstico es de certeza. Iniciar tratamiento

Los Criterios de Stegen-Toledo fueron definidos de la siguiente manera (Castillo-Villela, 2005)

- Criterio bacteriológico: definido por el hallazgo del bacilo de ácido alcohol resistente en frotis directo y o Mt en cultivo en muestras de aspirado gástrico.
- Criterio de granuloma específico (histológico): definido por la presencia de lesiones histopatológicas (granulomas).
- Criterio inmunológico: definido por la aplicación de PPD (derivado proteico purificado) mediante la prueba cutánea de Mantoux, considerado como positivo si la lectura a las 72h muestra una induración mayor o igual a 5 mm.
- Criterio epidemiológico: definido por el antecedente de contacto con un enfermo de tuberculosis, particularmente si es cercano o vive con el niño.
- Criterio radiológico: presencia en la radiografía de tórax de infiltrado alveolar tipo neumonía, derrame pleural, adenopatía hilar y miliar.
- Criterio clínico: definido por la presentación un cuadro mayor a 2 semanas de evolución, pudiendo tener uno o más síntomas como tos, fiebre, malestar general, disminución de peso o hemoptisis.

Cada elemento del conjunto de criterios de Stegen-Toledo ha mostrado de modo individual una pobre validez cuando se le compara con criterios microbiológicos. No obstante, de manera colectiva, cuando se alcanzan al menos 5 puntos, el sistema puede identificar hasta 70% de los pacientes pediátricos con TB aunque siempre es recomendable la confirmación por métodos bacteriológicos (Castillo- Villela, 2005). No tenemos conocimiento de que el sistema como tal haya sido evaluado en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, pero su aplicación es sistemática como auxiliar diagnóstico de la TB. Considerando que las pruebas disponibles en el hospital (cultivo, baciloscopía, PCR, histológicas y radiológicas) muestran menor capacidad independiente para identificar casos de TB pediátrica, es razonable usarle como el estándar de referencia para el proyecto.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Descripción General**

Se trata de un estudio transversal que comparó la validez de la cuantificación de IFN- $\gamma$  mediante el uso del reactivo comercial QTF-G en muestras de sangre periférica y la detección de fragmentos de ADN micobacteriano en prueba de PCR para el diagnóstico de TBA y TBL en un grupo de niños y adolescentes (0 a 18 años de edad) que solicitaron atención médica en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) durante el periodo 1 de enero de 2012 al 30 de junio de 2013.

El estudio forma parte de un proyecto de investigación (CONACYT 139886) que busca determinar la validez nosográfica del QTF-G para el diagnóstico de TB en niños y adolescentes sin seguridad social. Los recursos materiales y financieros para el cumplimiento de los objetivos de la presente investigación procedieron de dicho proyecto. Para su ejecución, el proyecto contó con la aprobación del Comité de Bioética del Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Sonora, así como del Comité de Ética del HIES.

### **Sitio de Estudio**

El proyecto se enfocó a la población que acudió a solicitar atención médica al (HIES). Este es un hospital de segundo nivel del estado de Sonora, México que atiende niños sin seguridad social. Tiene 139 camas censables y 39 no censables y cuenta con servicios de laboratorio clínico, consulta externa, infectología y epidemiología apropiados para garantizar el cumplimiento de los procedimientos del estudio.

## **Sujetos de Estudio**

En el proyecto se incluyeron niños y adolescentes desde 0 hasta 18 años de edad que solicitaron atención médica al HIES y que cumplieron con los criterios de selección. Se trata de una población cautiva sin derechohabiencia a seguridad social. Aunque la fuente de información básica fue primaria, no se usó ningún identificador personal que atentara contra la confidencialidad de los individuos. Los sujetos seleccionados, como participantes del estudio, contaron con el consentimiento informado y signado por el familiar responsable del menor, aún en los casos de adolescentes. Se informó de la naturaleza de los cuestionarios, los potenciales riesgos y beneficios de la toma de muestras biológicas para el QFT-G y la PCR. Se informó, además, del seguimiento clínico y epidemiológico cuando se identificó un resultado positivo a la prueba QTF-G y/o PCR y se respetó su derecho a no contestar cualquier pregunta de los cuestionarios y a detener la entrevista en el momento en que el familiar o el paciente lo consideró conveniente, sin detrimento alguno de la atención a que tiene derecho en el Hospital.

## **Criterios de Selección**

**Criterios de Inclusión:** (a) contar con el consentimiento informado y signado por los familiares responsables; (b) residir por lo menos 6 meses antes del momento de la entrevista en alguna localidad del estado de Sonora; (c) ser menor de 18 años de edad al momento del estudio (d) no padecer o haber padecido alguna infección viral (ejemplo: varicela, sarampión).

**Criterios de Exclusión:** (a) inmunodeficiencia conocida (b) enfermedades renales (c) hepatopatías (d) enfermedades hemato-oncológicas y (e) estar recibiendo o haber recibido tratamiento inmunosupresor o antituberculoso durante los 2 meses previos a la fecha de aplicación de la QFTG.

**Criterios de Eliminación:** (a) no contar con la información completa; (b) errores técnicos en el procesamiento o interpretación de la muestra sanguínea o el PPD, o ambos; (c) que el paciente o su familiar, o ambos, no deseen continuar en el estudio.

### **Tamaño de la Muestra**

Se usó muestreo probabilístico, aleatorio simple

- N = 160, distribuidos de la siguiente manera:
  - Número estimado de casos de TB activa: 52
  - Número estimado de casos de TBL: 36
  - Sujetos sin evidencia de TB: 72
- Distribución de la respuesta = 2.4%

### **Información Clínica**

La información clínica de los sujetos fue obtenida por médicos residentes de pediatría previamente capacitados en los procedimientos del proyecto pero cegados respecto a los propósitos del estudio. La recolección de datos se estandarizó a través de la aplicación de un cuestionario que examinó las siguientes covariables sociodemográficas y epidemiológicas: (a) lugar de residencia; (b) grupo étnico de pertenencia; (c) ocupación de los padres; (d) nivel educativo del caso y sus contactos intradomiciliarios; (e) ingreso monetario mensual por familia; (f) antecedente de contacto con casos sospechosos y/o confirmados de TB.

La información derivada de la aplicación del cuestionario fue complementada con la exploración clínica que buscó signos y síntomas propios de infección tuberculosa y sirvió para hacer la selección de pacientes con probable TBL y TB activa. A los sujetos clasificados dentro los grupos I y II se les aplicó el cuestionario “Estudio Epidemiológico de Tuberculosis” (anexo) empleado en el Sistema Nacional de Salud para el registro de casos de TB. Este cuestionario incorpora información sociodemográfica, clínica, de laboratorio y gabinete, antecedentes de vacunación con BCG y estudio de contactos.

Para establecer la clasificación de los pacientes seleccionados, un médico pediatra infectólogo los examinó para ubicarlos en el grupo de análisis que les correspondiera de acuerdo a los siguientes criterios:



### **Grupo I: pacientes con probable tuberculosis activa**

1. Todo paciente con cuadro respiratorio de más de dos semanas de evolución acompañado por *una o más* de las siguientes características:
  - a. No presenta mejoría con los tratamientos antimicrobianos dirigidos a patógenos habituales.
  - b. Tiene radiología con imágenes sugestivas de TB como adenopatías hiliares, mediastinales y/o subcarinales, nódulos calcificados parenquimatosos, engrosamientos pleurales, hiperinsuflación segmentaria, atelectacias, zonas neumónicas persistentes, derrame pleural y lesiones que sugieren cavernas.
  - c. Antecedente de contacto reciente substancial (mayor a 4 horas diarias) con paciente sospechoso o confirmado de tuberculosis.
2. Tiene una reacción cutánea positiva:
  - a. PPD ( $\geq 5$  mm de induración cutánea a las 72 horas posteriores a la aplicación).

### **Grupo II: pacientes con probable tuberculosis latente**

1. Todo paciente sin evidencia clínica, bacteriológica ni radiológica de TB, con una reacción cutánea positiva a PPD ( $\geq 5$  mm de induración cutánea a las 72 horas posteriores a la aplicación), puede estar acompañado por:
  - a. Antecedente de contacto con paciente con tuberculosis (ya que el riesgo de los primeros dos años es de 5%, y en el resto de la vida 5%; en total 10% en pacientes inmunocompetentes).

### **Grupo III: pacientes sin patología respiratoria aparente**

1. Pacientes sin datos clínicos de patología respiratoria aguda o crónica.  
Sin contacto reciente substancial (mayor a 4 horas diarias), con paciente sospechoso o confirmado de tuberculosis.

### **Recolección de Muestras Sanguíneas para el QFT-G**

A los sujetos del estudio se les tomó una muestra de 3 mL de sangre venosa periférica, colectada por venopunción en tubos específicos de QFT-G. Los tubos fueron transportados de inmediato a 22 °C (+/- 5 grados), al Laboratorio de Bioquímica Clínica del Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Sonora, en donde fueron procesados dentro de las 16 horas posteriores a la toma de la muestra.

La prueba QFT-G se realizó incubando la sangre venosa anticoagulada, en presencia de tres mezclas de péptidos sintéticos de las proteínas TB7.7, ESAT-6 y CFP-10 de Mt, utilizando fitohemaglutinina como control positivo y solución salina como control negativo. Después de un periodo de incubación de 16 a 24 horas a 37°C, se midió en el plasma el IFN- $\gamma$  liberado por los linfocitos activados mediante un ensayo de tipo ELISA. Los datos de absorbancia fueron convertidos a unidades internacionales por mililitro (UI/mL) utilizando una curva estándar para cada placa de ELISA, misma que fue procesada por duplicado y aceptada sólo si el coeficiente de correlación era mayor de 0.98 y el coeficiente de variación menor de 15%.

El método QFT-G tiene un límite de detección de 0.05 UI/mL. Los datos individuales sólo se aceptan como válidos si hay respuesta al menos a un antígeno (ESAT-6, CFP-10 o fitohemaglutinina) y por lo menos es igual a 0.35 UI/mL y la concentración de IFN- $\gamma$  es 2.5 veces mayor que la del blanco. Los resultados, tanto para ESAT-6 y CFP-10 como para fitohemaglutinina (control positivo), son expresados como la diferencia de concentración de IFN- $\gamma$  entre la muestra estimulada con el péptido y la concentración del IFN- $\gamma$  en el control negativo.

### **Controles Preanalíticos y Analíticos**

Para los controles preanalíticos y analíticos, se obtuvieron 3 mL de sangre venosa periférica y se aseguró su recepción oportuna en el laboratorio. La sangre se incubó con los antígenos testigos durante las 16 horas posteriores a la recolección, mientras los linfocitos estaban viables.

### **Recolección de Muestras de Jugo Gástrico para PCR**

La muestra fue colectada por médicos residentes de pediatría, adiestrados en la técnica, pero cegados a los propósitos del estudio. El jugo gástrico se colectó en las primeras horas de la mañana (05:00-06:00) antes de suministrar cualquier alimento, se introdujo una sonda nasogástrica de longitud y diámetro adecuados a la edad del paciente hasta el estómago. La técnica en breve, se realiza colocando una sonda que llega al estómago, se aspira con una jeringa muy suavemente para que la succión no provoque daño. En caso de no obtenerse material, se inoculan 10 a 15 ml de agua destilada o solución fisiológica estéril y se recoge el contenido gástrico en un recipiente estéril con tapa que tenga cierre seguro. Se tuvo la precaución de conservarla refrigerada mientras era enviada al Laboratorio Estatal de Salud Pública y se procesó antes de cuatro horas posteriores a la recolección para evitar que la acción del ácido clorhídrico del contenido gástrico comprometiera la viabilidad de los bacilos presentes en la muestra, de no ser posible, la muestra se neutralizó con 100 mg de carbonato de sodio ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) que se agregó al recipiente en que se recolectó ésta.

### **Aplicación del PPD**

La aplicación del PPD se efectuó inmediatamente después de la toma de muestra sanguínea para realizar la estimación del QFT-G y fue realizada por un médico residente de pediatría adiestrado para hacerlo mediante la técnica de Mantoux (Hernández, 2004). Se utilizó PPD RT23 (Statens Serum Institut—Batch1530-A) presentado en viales de 1 ml, equivalente a 10 dosis de 0.1 ml con dos UT de PPD. La medición de la dermorreacción se realizó 72 horas posteriores a su aplicación y fue efectuada por otro médico residente distinto al que la aplicó, esto con el propósito de reducir sesgo en la interpretación. Lecturas posteriores a las 72 horas fueron excluidas, ya que pueden subestimar el tamaño verdadero de la induración. Se midió el diámetro transversal (en mm) de la induración, excluyendo cualquier zona eritematosa circundante. Para efectuar la medición se tomó el brazo en donde se aplicó el PPD y con la yema de ambos dedos

índices, el residente palpó los bordes de la induración y colocó la regla para medir el diámetro de la dermorreacción. La interpretación de la prueba se basó en el diámetro de la induración, de acuerdo a los siguientes criterios: (a) < 5 mm – negativa; (b)  $\geq$  5 mm – positiva (Diel, 2008).

### **Análisis de Datos**

Como paso inicial, se describió la distribución de las características epidemiológicas y clínicas de los sujetos de estudio. Las diferencias entre los grupos se examinaron a través de la prueba multinomial de  $\chi^2$  (variables categóricas) y de ANOVA (variables continuas). Se probaron hipótesis nulas a dos colas y valores de p < 0.05 fueron considerados estadísticamente significativos.

Para estimar la validez nosográfica de QFT-G y PCR se compararon los resultados del grupo de pacientes con TBA (grupo I) y los dos restantes grupos. En primer lugar, un resultado de QFT-G fue considerado positivo cuando fue  $\geq$  0.35 UI/mL. La sensibilidad de ambas pruebas fue determinada por el porcentaje de pacientes con TBA o TBL cuyo examen con QFT-G y/o PCR fue positivo. La especificidad fue estimada por el porcentaje de resultados QFT-G y/o PCR fueron negativos en personas sin riesgo ni patología respiratoria aparente (grupo III). Adicionalmente, se calcularon los valores predictivos, positivo (VPP) y negativo (VPN) y el porcentaje de concordancia de ambos métodos.

Por otra parte, la confiabilidad de las pruebas fue examinada mediante el coeficiente de Kappa (K). Se estimaron IC al 95% para evaluar la significancia estadística del coeficiente. Para interpretar la confiabilidad del valor de Kappa se consideró que K=1 señala una concordancia perfecta; de 0.8 a 1, una concordancia excelente, 0.6 a 0.79 buena, 0.4 a 0.59 moderada, 0.2 a 0.39 ligera y de 0 a 0.19 insignificante o mala.

Finalmente, para examinar la posible relación entre una prueba positiva de QFT-G y potenciales factores de riesgo identificados en la etapa descriptiva, se empleó un análisis de regresión logística bivariada. La asociación se evaluó mediante la estimación de

razones de momios (RM) sin ajustar, y la significancia estadística fue examinada a través del IC al 95%. Finalmente, se llevó a cabo una regresión logística multivariada para probar la influencia de la edad, antecedente de vacunación con BCG (si/no), antecedente de contacto con Mt (+/-), desnutrición (si/no), hacinamiento (si/no), forma de TB (pulmonar/otra) y placa radiográfica de tórax (sugestiva/no), así como la variables sociodemográficas de escolaridad, ingreso familiar, lugar de origen, grupo étnico y ocupación, sobre los resultados de QFT-G. El procedimiento de eliminación en reversa (backwardelimination) fue usado para elegir las variables que ingresaron al modelo final. Se obtuvieron RM ajustadas (RMA) y su respectivo IC al 95% para identificar la posible relación entre las variables analizadas. La razón de probabilidades de  $\chi^2$  (Likelihood Ratio Statistic) fue empleada para examinar la significancia del modelo final. Todo el análisis estadístico se llevó a cabo con el paquete NCSS 2007<sup>®</sup>.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

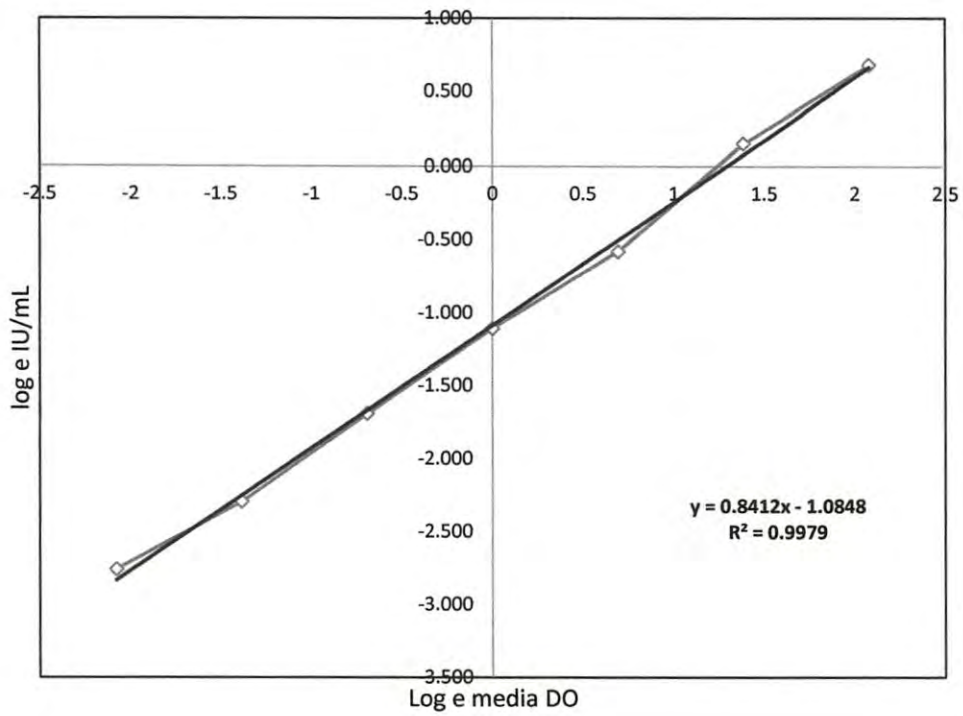
### **Repetibilidad de la Prueba Diagnóstica QuantiFERON-TB Gold® (Estandarización de la Prueba)**

Para confirmar la repetibilidad de la prueba diagnóstica QFT-G, se realizaron ensayos con una curva estándar de ocho puntos, por triplicado, con diluciones seriadas del estándar contenido en el equipo QuantiFERON-TB Gold (QFT®) de Cellestis Limited, Carnegie, V, Australia, en el rango de concentraciones de 0 a 8 UI/mL. El coeficiente de correlación  $R^2 > 0.991$  demostró la linealidad del ensayo (Fig. 1). El coeficiente de variación (CV) que se obtuvo entre las repeticiones, fue de 2.6%, mucho menor al aceptable para el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), en donde un  $CV < 7\%$  es aceptable, con lo que se demostró la precisión interensayo. La exactitud del método se demostró mediante ensayos múltiples con el control positivo, en los que se obtuvo un  $CV < 0.05\%$  en relación a la concentración de referencia.

### **Descripción de los Sujetos de Estudio y Hallazgos Finales**

Se estudiaron 160 sujetos. Cincuenta y dos sujetos (32.5%) fueron ubicados en el grupo A (TB activa), 36 (22.5%) en el grupo B (TB latente) y 72 (45.0%) sujetos en el grupo C (controles).

Respecto a las características sociodemográficas, la mayor proporción (56.25%) de individuos fueron varones, esta diferencia ( $p \leq 0.01$ ) se mantuvo al interior de los grupos. En el grupo de TBA y TBL la proporción de hombres y mujeres fue similar, pero distinta a la observada en el grupo de controles en el que el predominio masculino fue casi en una razón de 2:1. De los cuatro estratos de edad, el grupo de 0 a 4 años de edad tuvo la mayor proporción (43.1%) con diferencias ( $p \leq 0.01$ ) entre los grupos. En el municipio de residencia, 150 (94%) de los sujetos estudiados pertenece al grupo de alta endemia ( $\geq 18.2/100,000$ ), pero sin diferencias al interior de los grupos.



**Figura 1.** Curva de linealidad para determinar la precisión intra-ensayo del QFT-G.

La condición de vivir en hacinamiento estuvo presente en 109 (68.1%) de los sujetos estudiados con diferencias significativas al interior de los grupos ( $p \leq 0.01$ ). Por otro lado hablar alguna lengua indígena sólo estuvo presente en 11 (7%) de los padres de los sujetos de estudio, sin mostrar diferencias ( $p \leq 0.321$ ). La **Tabla II** despliega los detalles de estas variables.

Respecto a la determinación cuantitativa del QFT-G, se observó que los valores promedio (en UI/ml) del grupo de TBA ( $5.00 \pm 0.72$ ) fueron superiores a los de los niños con TBL ( $0.26 \pm 0.11$ ) y los controles ( $0.04 \pm 0.008$ ), estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p \leq 0.001$ ). Por lo que concierne a la induración producida por el PPD, el grupo de TBL mostró la mayor reactividad dérmica ( $14.86 \pm 1.65\text{mm}$ ) y cuando se le comparó con los otros dos grupos mostró significancia estadística ( $p \leq 0.001$ ). No se observaron diferencias en la edad, el peso, la talla y el IMC. La **Tabla III** despliega los detalles de estas variables.

Por otro lado, de los 52 sujetos clasificados en el grupo de TBA, 41 (78.9%) tuvieron 7 o más puntos, con diferencias al interior de los grupos ( $p \leq 0.01$ ). En el mismo grupo, se observó que 40 (77.0%) de ellos tuvieron una determinación positiva al QFT-G, en tanto que en el grupo de TBL sólo 9 (25.0%) fueron positivos ( $p \leq 0.01$ ). Respecto a la dermorreacción al PPD en el grupo de TBA, 33 de los 52 (63.0%) fueron positivos  $\geq 5$  mm de diámetro en la induración, y para el grupo de TBL 31 de los 36 (86.1%), con diferencias al interior de los grupos ( $p \leq 0.01$ ).

Solamente 13 de los 52 (25%) sujetos de TBA fueron positivos a PCR, mientras que en el grupo de TBL sólo 2 niños de los 36 (5.6%) ( $p \leq 0.01$ ). En cuanto a la cicatrización post-BCG, 156 de los 160 (98%) sujetos del estudio tienen dicha cicatriz ( $p = 0.002$ ). Por otro lado el 77% de los niños con TBA tenían contacto sustancial con pacientes sospechosos de TB, mientras 61.1% de los niños con TBL también presentaban contacto positivo. Los detalles de esta distribución pueden observarse en la **Tabla IV**.



**Tabla II.** Características sociodemográficas seleccionadas de los sujetos de estudio. HIES, 2012-2013.

Variable	No. (%)			p <sup>1/</sup>
	TBA (n=52)	TBL (n=36)	Controles (n=72)	
<b>Sexo</b>				
Femenino	29 (55.8)	14 (38.9)	27 (37.5)	<0.01
Masculino	23 (44.2)	22 (61.1)	45 (62.5)	<0.01
<b>Edad (en años)</b>				
0 a 4	25 (48.1)	17 (47.2)	27 (37.5)	<0.01
5 a 9	6 (11.5)	14 (38.9)	20 (27.8)	<0.01
10 a 14	17 (32.7)	3 (8.3)	20 (27.8)	0.001
15 a 19	4 (7.7)	2 (5.6)	5 (6.9)	0.108
<b>Municipio de residencia</b>				
De alta endemicidad ( $\geq 18.2/100,000$ )	51 (98.08)	35 (97.22)	64 (88.89)	0.015
De baja endemicidad ( $< 18.2/100,000$ )	1 (1.92)	1 (2.78)	8 (11.11)	0.007
<b>Hacinamiento<sup>2/</sup></b>				
Si	42 (80.8)	20 (55.6)	47 (65.3)	<0.01
No	9 (17.3)	14 (38.9)	24 (33.3)	<0.01
Se desconoce	1 (1.9)	2 (5.5)	1 (1.4)	0.325
<b>Lengua indígena</b>				
Si	6 (11.5)	1 (2.8)	4 (5.6)	0.321
No	46 (88.5)	33 (91.7)	68 (94.4)	<0.01
Se desconoce	0	2 (5.5)	0	ns
<b>Escolaridad Madre</b>				
Algún grado de primaria y menos	13 (25.0)	4 (11.1)	15 (20.8)	0.040
Algún grado de secundaria y más	39 (75.0)	30 (83.3)	54 (75.0)	0.028
Se desconoce	00 (00.0)	2 (5.6)	3 (4.2)	0.655
<b>Ocupación materna</b>				
Jornalera, Obrera <sup>A/</sup>	15 (28.9)	4 (11.1)	13 (18.1)	0.040
Hogar	32 (61.5)	26 (72.2)	42 (58.3)	0.141
Otro <sup>B/</sup>	2 (3.8)	4 (11.1)	12 (16.7)	0.009
Se desconoce	3 (5.8)	2 (5.6)	5 (6.9)	0.497
<b>Escolaridad Padre</b>				
Algún grado de primaria y menos	22 (42.3)	5 (13.9)	21 (29.2)	0.003
Algún grado de secundaria y más	20 (38.5)	26 (72.2)	40 (55.5)	0.025
Se desconoce	10 (19.2)	5 (13.9)	11 (15.3)	0.304
<b>Ocupación paterna</b>				
Jornalero, obrero <sup>A/</sup>	28 (53.9)	19 (52.8)	33 (45.8)	0.151
Desempleado	3 (5.8)	3 (8.3)	3 (4.2)	1.000
Otro <sup>B/</sup>	11 (21.1)	9 (25.0)	21 (29.2)	1.000
Se desconoce	10 (19.2)	5 (13.9)	15 (20.8)	0.082
<b>Vive en pobreza<sup>3/</sup></b>				
Pobre	10 (19.2)	2 (5.5)	19 (26.4)	0.001
Otro	42 (80.8)	33 (91.7)	53 (73.6)	0.095
Se desconoce	0 (00.0)	1 (2.8)	0 (00.0)	ns

1/ Basado en una prueba multinomial de  $X^2$  para igualdad de proporciones

2/ Duermen 2 o más personas por habitación destinada a dormir (INEGI)

3/ Se consideró que vivía en pobreza si el ingreso familiar mensual estaba por debajo de la línea de bienestar de CONEVAL y alguno de sus padres, o ambos, tenía algún grado de primaria o sin educación. La línea de bienestar fue de \$1921.74 M.N. por mes [urbano] o menos de \$1202.80 M.N. [rural]. Línea de Bienestar de la Comisión Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social (CONEVAL)

A/ Incluye adicionalmente otras ocupaciones como vendedor ambulante, empleada doméstica, peones, trabajadores de reparaciones

B/ Incluye empleados, técnicos, oficinistas y profesionistas

**Tabla III.** Características biomédicas seleccionadas de los sujetos de estudio.

Variable	Media±Error estándar			P <sup>1/</sup>
	TBA (n=52)	TBL (n=36)	Controles (n=72)	
QFT-G (UI/ml)	5.00±0.72	0.26±0.11	0.04±0.008	<0.001
Dermorreacción al PPD (en milímetros)	12.46±1.44	14.86±1.65	1.77±0.20	<0.001
Edad (en años)	7.14±0.79	5.81±0.77	7.47±0.57	0.275
Peso (en kg)	27.628±2.599	24.296±2.716	29.633±2.494	0.410
Talla (en metros)	1.19±0.05	1.18±0.04	1.22±0.03	0.254
Índice de Masa corporal	17.31±0.40	17.60±0.54	16.57±0.51	0.185

<sup>1/</sup>Basado en una prueba de ANOVA de una sola vía

**Tabla IV.** Características clínicas y epidemiológicas seleccionadas de los sujetos de estudio. HIES, 2012 -2013.

Variable	No. (%)			p <sup>1/</sup>
	TBA (n=52)	TBL (n=36 )	Controles (n=72)	
<b>Criterios Stegen-Toledo</b>				
≥7 Puntos (Dx de certeza de TB)	41 (78.85)	1 (2.78)	0 (00.00)	<0.01
5-6 Puntos (Dx factible de TB)	7 (13.46)	17 (47.22)	0 (00.00)	0.04
3-4 Puntos (Dx posible de TB)	4 (7.69)	11 (30.56)	7 (9.72)	0.186
2 Puntos (No es TB)	0 (00.00)	7 (19.44)	65 (90.28)	<0.01
<b>Quantiferon TB-G *</b>				
Positivo	40 (76.92)	9 (25.00)	1 (1.39)	<0.01
Negativo	12 (23.08)	27 (75.00)	71 (98.61)	<0.01
<b>PPD</b>				
Positivo (≥5mm diametro)	33 (63.46)	31 (86.11)	4 (5.56)	<0.01
Negativo (<5mm diametro)	19 (36.54)	5 (13.89)	56 (77.78)	<0.01
No se realizó	0 (0.00)	0 (0.00)	12 (16.67)	ns
<b>PCR</b>				
Positivo	13 (25.00)	2 (5.56)	1 (1.38)	<0.01
Negativo	27 (51.92)	27 (75.00)	22 (30.56)	0.720
No se realizó	12 (23.08)	7 (19.44)	49 (68.06)	<0.01
<b>Cicatriz post-BCG</b>				
Si	50 (96.1)	35 (97.2)	71 (98.6)	0.002
No	2 (3.9)	1 (2.8)	1 (1.4)	0.564
<b>Contacto con TB <sup>A/</sup></b>				
Si	40 (76.92)	22 (61.11)	1 (1.39)	<0.01
No	12 (23.08)	14 (38.89)	71 (98.61)	<0.01
<b>Triada clínica <sup>B/</sup></b>				
Presente	13 (25.00)	0 (0.00)	1 (1.39)	0.001
Ausente	39 (75.00)	36 (100.0)	71 (98.61)	<0.01
<b>Radiografía de Tórax</b>				
Con datos sugestivos	43 (82.69)	2 (5.56)	0 (00.00)	<0.01
Sin datos sugestivos	8 (15.38)	24 (66.67)	18 (25.00)	0.020
No se realizó	1 (1.92)	10 (27.78)	54 (75.00)	<0.01

1/ Basada en una prueba multinomial de  $\chi^2$

A/ Contacto sustancial (>4 horas diarias) con casos de TB (intradomiciliar o extradomiciliar)

B/ Presentaron tos ≥ 2 semanas de evolución, fiebre y pérdida de peso

QFT-G \* = Quantiferon TB-Gold. PPD = Derivado proteico purificado. PCR = Reacción en Cadena de Polimerasa.

BCG = Vacuna con Bacilo de Calmette-Guerin

Por otro lado, se apreció que TB pulmonar (TBP) fue la forma más frecuente entre los sujetos clasificados en el grupo I. De los 52 individuos con TBA, 41 (78.9%) fueron diagnosticados como casos incidentes de TBP, mientras 11 (21.1%) manifestaron alguna forma de TB extrapulmonar, principalmente TB ósea (5.8%) y ganglionar (5.8%). Respecto a las características clínicas más destacadas, la tos > 2 semanas de evolución fue el síntoma más frecuente, en el caso de TBA se documentó en 34 (65.4%) de los 52 sujetos de estudio, mientras para el grupo de TBL sólo 8 (22.2%) de los 36 niños estudiados la reportó. Los detalles de esta distribución pueden observarse en la **Tabla V**.

#### **Estimación de la Validez y Confiabilidad de QFT-G**

En general, QFT-G<sup>®</sup> tuvo una sensibilidad de 76.2%, IC 95% (69.6, 82.8) y una especificidad de 84.7%, IC 95% (79.2, 90.3) para identificar infección por Mt. Este desempeño fue superior al observado para PPD, que tuvo una sensibilidad de 26.2%, IC 95% (17.4, 35.0) y una especificidad de 56.6%, IC 95% (48.6, 64.6). Las diferencias en la sensibilidad (50.0%, IC95% 38.0, 62.0) y la especificidad (28.5%, IC95% 21.0, 35.0%) fueron estadísticamente significativas. También fue diferente el porcentaje de concordancia (PC), pues en QFT-G fue de 82.5%, IC95% (76.6, 88.4), mientras que el del PPD fue de 48.0%, IC 95% (38.6, 57.4).

Por lo que respecta a la TBA, QFT-G mostró una sensibilidad de 76.9%, IC 95% (69.5, 84.3), superior a la del PPD (63.5%; IC 95% (53.8, 73.1), esa diferencia (13.4%) fue estadísticamente significativa al 95% de confianza (2.0, 25.0). Esto no ocurrió con la especificidad, que fue muy semejante para QFT-G (90.3%) y PPD (93.3%). No se apreciaron diferencias en otros indicadores de validez, excepto en la tasa de falsos negativos, que fue superior para el PPD (36.5%) comparada con la del QFT-G<sup>®</sup> (23.1%). El valor predictivo negativo del QFT-G fue de 84.4%, discretamente superior al del PPD (74.7%), pero la diferencia de proporciones (9.7%) no mostró ser significativa, IC 95% (0.0, 20.0).



**Tabla V.** Características clínicas seleccionadas de los sujetos de estudio. HIES, 2012-2013.

Variable	No. (%)			P <sup>1/</sup>
	Grupo I (n=52)	Grupo II (n=36)	Grupo III (n=72)	
<b>Tos &gt; 2 semanas de evolución</b>				
Si	34 (65.4)	8 (22.2)	8 (11.1)	<0.01
No	16 (30.8)	21 (58.3)	56 (77.8)	<0.01
Se desconoce	2 (3.8)	7 (19.5)	8 (11.1)	0.210
<b>Fiebre</b>				
Si	16 (30.8)	1 (2.8)	3 (4.2)	<0.01
No	34 (65.4)	28 (77.8)	61 (84.7)	<0.01
Se desconoce	2 (3.8)	7 (19.4)	8 (11.1)	0.210
<b>Pérdida de peso</b>				
Si	19 (36.5)	0 (00.0)	2 (2.8)	0.00
No	31 (59.6)	29 (80.6)	62 (86.1)	0.00
Se desconoce	2 (3.9)	7 (19.4)	8 (11.1)	0.210
<b>Comorbilidad</b>				
Desnutrición	14 (26.9)	3 (8.3)	17 (23.6)	0.008
Infecciosa	0 (00.0)	1 (2.8)	13 (18.1)	0.001
Otra <sup>A/</sup>	1 (1.9)	3 (8.3)	8 (11.1)	0.039
Ninguna	37 (71.2)	29 (80.6)	34 (47.2)	0.478

1/ Basada en una prueba multinomial de  $\chi^2$

A/ Incluye metabólicas, quirúrgicas y genéticas

Grupo I: TBA. Grupo II: TBL. Grupo III: Controles.

Por lo que respecta a TBL, la sensibilidad del QFT-G fue de sólo 25%, IC 95% (16.8, 33.2), mientras la de PPD fue de 86.1% (79.2, 93.0), la diferencia entre estos (61.1%) fue estadísticamente significativa, IC 95% (50.0, 72.0). No apreciamos diferencias significativas en la especificidad, pues QFT-G mostró una capacidad para identificar correctamente al 98.6% de sujetos sin TBL, mientras PPD al 93.3%. El PC del PPD (90.6%) fue mejor que el de QFT-G<sup>®</sup> (74.1%), una diferencia (16.6%) significativa, IC 95% (6.0, 27.0).

Por otro lado, en el caso de TBA la sensibilidad alcanzada por PCR fue de 32.0%, IC 95% (21.0, 44.0) y la especificidad de 95.0%, IC 95% (90.0,100.0), mientras que para la TBL se observó una sensibilidad de 7.0%, IC 95% (0.00,0.13) y una especificidad del 957% (anota el IC 95%). El VPP fue de 66.7% y el VPN de 44.0%. La sensibilidad y los valores predictivos fueron estadísticamente diferentes entre el QFT-G y el PCR. Los detalles de esta distribución pueden observarse en la **Tabla VI**.

Por lo que se refiere a la confiabilidad del QFT-G, al evaluarla sin discriminar el tipo de TB, se observó un coeficiente de Kappa (K) de 0.57, IC 95% (0.42, 0.73). Cuando se estimó únicamente para pacientes con TBA, el coeficiente de Kappa fue de 0.58, IC 95% (0.42, 0.73), pero fue pobre y no significativo para pacientes con TBL,  $K=-0.03$ , IC 95% (-0.19, 0.13). En el caso de PCR, el coeficiente fue muy bajo para cualquiera de las evaluaciones hechas y en ninguna de ellas se apreció significancia estadística. Adicionalmente, estimamos el indicador de Chamberlain (porcentaje positivo de acuerdo) y se apreció que QFT-G tuvo un mejor desempeño en TBA (53.0%), IC 95% (45.0, 61.0), pero no en TBL. En PCR mostró un desempeño ligero y no significativo. Los datos de este análisis se despliegan en la **Tabla VII**.

**Tabla VI.** Comparativo de la validez de dos métodos para el diagnóstico de tuberculosis en niños. HIES, 2012-2013.

	Quantiferon-G <sup>®</sup>	PCR	Diferencia de proporciones	IC 95% <sup>1/</sup>
<b>Tuberculosis activa</b>				
Sensibilidad	0.769	0.325	0.444	(0.31, 0.58) **
Especificidad	0.903	0.957	0.054	(-0.02, 0.13)
Valor Predictivo Positivo	0.851	0.929	0.078	(-0.01, 0.17)
Valor Predictivo Negativo	0.844	0.449	0.395	(0.26, 0.53) **
Falsos positivos	0.097	0.043	0.054	(-0.02, 0.13)
Falsos negativos	0.231	0.449	0.218	(0.07, 0.36) **
Precisión	0.847	0.556	0.291	(0.15, 0.43) **
<b>Tuberculosis latente</b>				
Sensibilidad	0.250	0.069	0.181	(0.07, 0.29) **
Especificidad	0.986	0.957	0.030	(-0.03, 0.09)
Valor Predictivo Positivo	0.900	0.667	0.233	(0.09, 0.37) **
Valor Predictivo Negativo	0.986	0.449	0.537	(0.40, 0.67) **
Falsos positivos	0.014	0.043	0.030	(-0.03, 0.09)
Falsos negativos	0.750	0.551	0.199	(0.04, 0.36) **
Precisión	0.741	0.462	0.279	(0.12, 0.44) **

<sup>1/</sup>Intervalo de confianza al 95% para la diferencia de dos proporciones muestrales

\*\* Diferencia estadísticamente significativa al 95% de confianza

PPD = Derivado protéico purificado. PCR= Reacción en Cadena de la Polimerasa



**Tabla VII.** Indicadores de la confiabilidad de tres métodos diagnósticos de tuberculosis en niños. HIES, 2012-2013.

Prueba	Estándar [Criterios de Stegen-Toledo] <sup>1/</sup>		
	Coefficiente de Kappa (K)	IC 95%	Indicador de Chamberlain <sup>1/</sup> ; IC 95%
QFT-G <sup>®</sup> [Todas las formas de tuberculosis] (N=160)	0.57; (0.42, 0.73) **	0.53; (0.45, 0.61) **	
QFT-G <sup>®</sup> [Tuberculosis activa] (N = 52)	0.58; (0.42, 0.73) **	0.53; (0.46, 0.61) **	
QFT-G <sup>®</sup> [Tuberculosis latente] (N = 36)	-0.03; (-0.19, 0.13)	0.04; (0.004, 0.07)	
PPD [Todas las formas de tuberculosis] (N = 148)	-0.16; (-0.31, 0.00)	0.13; (0.07, 0.18) **	
PPD [Tuberculosis activa] (N = 52)	-0.05; (-0.21, 0.11)	0.24; (0.13, 0.36) **	
PPD [Tuberculosis latente] (N = 36)	0.21; (-0.10, 0.52)	0.14; (0.03, 0.26) **	
PCR [Todas las formas de tuberculosis] (N=92)	-0.05; (-0.24, 0.14)	0.1; (0.04, 0.16)	
PCR [Tuberculosis activa] (N = 34)	0.014; (-0.10, 0.12)	0.11; (0.00, 0.24)	
PCR [Tuberculosis latente] (N = 24)	0.18; (-0.12, 0.48)	0.15; (0.00, 0.30)	

1/ Mide el Porcentaje Positivo de Acuerdo (PPA) entre el estándar de oro y el método diagnóstico

IC 95% = Intervalo de confianza al 95%. \*\* Estadísticamente significativo al 95% de confianza

QFT-G<sup>®</sup> = Quantiferon TB-Gold. PPD = Derivado proteico purificado. PCR = Reacción en Cadena de la Polimerasa

Tres variables clínicas predijeron significativamente una respuesta positiva del QFT-G en el análisis bivariado. La primera de ellas fue que el niño tuviera una placa de tórax con datos sugestivos de TB<sup>1</sup>, cuya razón de momios cruda (RMc) fue de 6.42, IC 95%(2.62, 15.72); la segunda fue la presencia de la triada clínica<sup>2</sup> con una RMc de 6.63, IC 95% (1.97, 22.33); y la tercera fue la forma clínica de TB, pues tanto la presencia de TBP, RMc 21.04, IC 95% (8.06, 54.93) como de TB extrapulmonar, RMc 21.04, IC 95% (4.70, 94.02) se asociaron a un QFT-G<sup>®</sup> (+). De diez variables sociodemográficas analizadas, únicamente el hacinamiento ( $\geq 2.5$  personas por habitación para dormir) se relacionó significativamente con un resultado positivo del QFT-G<sup>®</sup>, pues se observó una RMc de 2.53, IC 95% (1.13, 5.66). Los detalles del análisis bivariado se muestran en las **Tablas VIIIyIX**.

En el análisis multivariado, solamente dos variables mantuvieron su efecto para predecir un QFT-G<sup>®</sup> (+): la presencia de datos sugestivos de TB en una placa radiográfica de tórax y la forma pulmonar de TB. En el primer caso, se observó que los sujetos con una radiografía torácica sugestiva de TB tuvieron 4.4 veces ( $RM_{ajustada}=4.37$ ) más probabilidad de tener un QFT-G<sup>®</sup> positivo, lo que fue estadísticamente significativo, IC 95% (1.42, 13.42). En tanto que para los sujetos con TBP, se apreció que esa probabilidad fue 6.1 veces mayor ( $RM_{ajustada}$  6.15) en individuos con QFT-G<sup>®</sup> positivo, lo que también fue significativo, IC 95% (1.90, 19.92). El modelo final mostró significancia estadística ( $p<0.01$ ).

Los resultados de la regresión logística multivariada se detallan en la **Tabla X**.

---

<sup>1</sup>Presencia en la radiografía de tórax postero-anterior de infiltrado alveolar tipo neumonía; derrame pleural, adenopatía hiliar y/o miliar

<sup>2</sup>Se documentó tos  $\geq 2$  semanas de evolución, fiebre y pérdida de peso

**Tabla VIII.** Regresión logística bivariada de factores clínicos y la respuesta a QFT-G® en niños. HIES, 2012-2013.

Variable	Coefficiente $\beta$	Error estándar	RMc	IC 95%
Desnutrición [1 = Presente]	0.234	0.408	1.26	(0.57, 2.81)
BCG [1 = Presente]]	-0.811	1.015	0.44	(0.06, 3.25)
Radiografía de tórax [1 = Datos sugestivos de TB]	1.859	0.457	6.42	(2.62, 15.72) **
Triada clínica (Tos, fiebre, pérdida de peso) [1 = Si]	1.891	0.620	6.63	(1.97, 22.33) **
Peso (en kg) [1 = 5 kg]	-0.010	0.045	0.99	(0.98, 1.02)
Edad (en años) [1 = 5 años]	0.015	0.165	1.01	(0.94, 1.07)
Edad (categórica) [Ref. Grupo de 0 a 4 años]				
-- 5 a 9 años	-0.276	0.437	0.76	(0.32, 1.79)
-- 10 a 14 años	-0.276	0.437	0.76	(0.32, 1.79)
-- 15 y mas años	0.693	0.631	2.00	(0.58, 6.89)
Sexo [1 = Femenino]	0.133	0.343	1.14	(0.58, 2.24)
Forma de tuberculosis [Ref. Sin evidencia de TB]				
-- TB pulmonar	3.046	0.490	21.04	(8.06, 54.93) **
-- TB extrapulmonar	3.046	0.764	21.04	(4.70, 94.02) **
-- TB latente	0.967	0.523	2.63	(0.94, 7.33)
Comorbilidad [Ref. Ninguna]				
-- Desnutrición	-0.043	0.414	0.96	(0.43, 2.16)
-- Infeciosa	-2.769	1.454	0.06	(0.003, 1.08)
-- Otra	-1.834	1.065	0.160	(0.02, 1.29)

RMc = Razón de momios sin ajustar

IC 95% = Intervalo de confianza al 95%. \*\* Estadísticamente significativo

**Tabla IX.** Regresión logística bivariada de factores epidemiológicos y la respuesta a QFT-G ® en niños. HIES, 2012-2013.

<b>Variable</b>	<b>Coefficiente <math>\beta</math></b>	<b>Error estándar</b>	<b>RMc</b>	<b>IC 95%</b>
Contacto intradomiciliario con TB [1 = Si]	-0.591	0.364	0.55	(0.27, 1.13)
Residencia en municipio de alta endemia <sup>1/</sup> [1 = Si]	1.474	1.068	4.37	(0.54, 35.44)
Pertenece a grupo étnico [1 = Si]	1.052	0.632	2.86	(0.83, 9.88)
Hacinamiento [1 = Si]	0.930	0.410	2.53	(1.13, 5.66)**
Escolaridad materna [1 = Primaria o menos]	-0.058	0.427	0.94	(0.41, 2.18)
Escolaridad paterna [1 = Primaria o menos]	0.613	0.379	1.85	(0.88, 3.87)
Ocupación materna [Ref = Hogar]				
-- Jornalera, obrera, empleada doméstica	0.243	0.423	1.28	(0.56, 2.92)
-- Empleada, profesionalista	-0.163	0.528	0.85	(0.30, 2.39)
Ocupación materna [Ref = Empleado, profesionalista]				
-- Jornalero, obrero, ayudante, vendedor ambulante	-0.018	0.405	0.98	(0.44, 2.17)
-- Desempleado	-0.036	0.780	0.96	(0.21, 4.44)
Ingreso familiar <sup>2/</sup> [1= Bajo]	-0.271	0.480	0.76	(0.30, 1.95)
Viviendo en pobreza <sup>3/</sup> [1 = Si]	0.058	0.429	1.06	(0.46, 2.46)

1/ Municipio con tasa de incidencia de Tuberculosis  $\geq 18.2/100,000$

2/ Percibe menos de \$1921.74 M.N. por mes [urbano] o menos de \$1202.80 M.N. [rural]. Línea de Bienestar de la Comisión Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social (CONEVAL)

3/ Se consideró que vivía en pobreza si el ingreso familiar mensual estaba por debajo de la línea de bienestar de CONEVAL y alguno de sus padres, o ambos, tenía algún grado de primaria o sin educación

RMc = Razón de momios sin ajustar

IC 95% = Intervalo de confianza al 95%

**Tabla X.** Regresión logística multivariada de predictores de la respuesta a QFT-G ® en niños. HIES, 2012-2013.

<b>Variable</b>	<b>Coefficiente <math>\beta</math></b>	<b>Error estándar</b>	<b>RMa</b>	<b>IC 95%</b>
Intercepto	-2.142	0.438	0.12	(0.05, 0.28)
Hacinamiento [1 = Si]	0.318	0.500	1.37	(0.52, 3.66)
Radiografía de tórax [1 = Datos sugestivos de TB]	1.474	0.573	4.37	(1.42, 13.42) **
Triada clínica (Tos, fiebre, pérdida de peso) [1 = Si]	0.638	0.786	1.89	0.41, 8.83)
Forma de tuberculosis [Ref. = Sin TB]				
-- TB Pulmonar	1.816	0.600	6.15	(1.90, 19.92) **
-- TB extrapulmonar	1.167	0.873	3.21	(0.58, 17.80)
-- TB latente	0.861	0.525	2.37	(0.85, 6.62)

La significancia global del modelo completo fue evaluada por  $\chi^2 = 55.789$ ,  $p < 0.01$

RMa = Razón de momios ajustada por las otras variables contenidas en el modelo

IC 95% = Intervalo de confianza al 95%. \*\* Estadísticamente significativo

## DISCUSIÓN

Nuestros hallazgos muestran que en áreas con transmisión activa de TB y con una carga de incidencia media de la enfermedad, entre 20 y 49/100,000, la determinación de IFN- $\gamma$  en muestras sanguíneas de niños con sospecha de TB, es un método válido para su diagnóstico y puede emplearse como un recurso complementario para la detección de la enfermedad. La sensibilidad de Quantiferon-TB Gold<sup>®</sup>, uno de los IGRA más empleados en el mundo, pero aún sin distribución comercial en México, muestra que identifica correctamente al 76.2% de los niños con infección por Mt, aunque su validez es casi explicada totalmente por su capacidad para identificar TBA de forma pulmonar, en cuyo caso la sensibilidad es de 76.9%.

### **QFT-G para el Diagnóstico de Tuberculosis Activa (TBA)**

La sensibilidad de QFT-G para identificar TBA en este estudio es similar a la de otros reportes en población pediátrica, por ejemplo, Mandalakas encontró una sensibilidad (pooled sensitivity) de 83%, IC95% (75.0, 92.0). Es conveniente, señalar que en países de ingresos medios y bajos como el nuestro, esa sensibilidad fue de 58%, IC 95% (28.0, 87.0). En otro metanálisis de reportes pediátricos por Machingaidze y col. (2011), QFT-G tuvo una sensibilidad de 66%, IC95% (53.0, 78.0).

En general, la prueba parece tener mejor sensibilidad en países de baja endemia, fluctuando desde 50% hasta 100%, aunque metanálisis recientes la ubican entre 70 y 85%, mientras otros estudios la colocan entre 53 y 81%, algo menor al desempeño observado en adultos. En cambio, en naciones de medianos y bajos ingresos, la sensibilidad de QFT-G ha sido menor como apuntó Mandalakas en su estudio (58%), algo similar (55%) a lo reportado por Machingaidze y col. (2011). Por otra parte, Yassin encontró una sensibilidad de 59.3%, aunque Lodha y Blandinieres recientemente documentaron una sensibilidad de 80 y 82.6% respectivamente, para identificar TBA en niños, un valor semejante al de nuestro estudio.

En tal sentido, la especificidad de la prueba es un aspecto importante. En nuestro estudio, la especificidad en TBA fue 90.3%, un poco mayor a la encontrada (82%) por Moyo en una región de elevada endemia, y semejante a la de Mandalakas quien documentó una especificidad de 91%, IC 95% (78.0, 100.0), aunque en regiones de mediano y bajo ingreso fue discretamente superior (94%, IC 95% 74.0, 100.0); en tanto Chiapinni en otro metanálisis, encontró una especificidad de 95%, IC 95% (93.0, 97.0). Otros estudios pediátricos, aunque con menor tamaño de muestra, la ubican entre 70 y 99%.

Si bien la especificidad de QFT-G es más alta que su sensibilidad, se ha señalado que no puede distinguir entre una TBA y una TBL, pero no debe olvidarse que los métodos para detectar IFN- $\gamma$  fueron diseñados para superar la limitada especificidad del PPD, y es que QFT-G utiliza antígenos más específicos, por lo que no es afectada por la cobertura vacunal de BCG. Así, QFT-G parece ser una prueba útil para detectar infección por Mt en regiones como la nuestra, especialmente en ausencia de confirmación bacteriológica como sucede con frecuencia en los casos de TB pediátrica, en donde los datos clínicos y epidemiológicos, así como hallazgos radiológicos, son los que soportan el diagnóstico.

### **QFT-G para el Diagnóstico de Tuberculosis Latente (TBL)**

En nuestro estudio, QFT-G mostró un pobre desempeño para identificar niños con TBL, algo ya descrito en otros reportes. La sensibilidad que encontramos (25%) es inferior a la del reporte de Machingaidze quien encontró una sensibilidad media de 55% para TBL en niños de regiones con alta incidencia de TB, mientras en el estudio de Yassin fue de 37.6%, también en una región de elevada endemia. Kampmann en Inglaterra, reportó una sensibilidad del 32% tanto en niños vacunados con BCG como sin vacunar. Pavic en Dinamarca encontró que la sensibilidad del método sólo alcanzó 13%, aunque el estudio únicamente incluyó niños menores de 5 años de edad. Este desempeño de QFT-G en niños contrasta con el observado en poblaciones adultas en donde la sensibilidad fluctúa entre 61 y 90% para TBL. Como resultado de la limitada sensibilidad que ha mostrado

QFT-G para detectar TBL, y que su utilidad se restringe a confirmar una historia de exposición a Mt pero no distingue TBL de TBA, puede ser oscurecida por infecciones remotas con Mt.

Contrario a su baja sensibilidad para identificar sujetos con TBL, en nuestro estudio QFT-G mostró una excelente especificidad (90.3%), sin diferencia estadística respecto a la de PCR (98.6%).

La especificidad de QFT-G para detectar TBL que observamos en nuestro estudio es similar a la documentada en regiones de baja endemia, y sugiere que la prueba es útil para descartar infección por Mt en niños, aunque los resultados deben ser interpretados con cuidado ante la ausencia de un estándar de oro apropiado para la TBL, pues entre otras cosas no es afectada por las tasas de vacunación con BCG. Nuestro hallazgo puede ser útil pues se acepta que la detección y tratamiento oportunos de TBL tiene implicaciones médicas y sanitarias sustanciales: (a) pueden disminuir la progresión hacia TBA; (b) un diagnóstico preciso y el tratamiento de TBL en niños puede prevenir la reactivación adulta; y (c) la presencia de TBA en niños tiene relevancia epidemiológica pues evidencia transmisión activa de Mt en la comunidad.

#### **Comparación de QFT-G y PCR para detectar infección tuberculosa**

La confiabilidad de QFT-G se estimó mediante dos parámetros, el porcentaje de concordancia (PC) y el coeficiente de Kappa (K). En el primer caso, el PC fue de 82%, mientras K (0.574) mostró una moderada concordancia con los criterios de Stegen-Toledo. No tenemos conocimiento de algún estudio similar al nuestro que haya usado como estándar de referencia a un conjunto de criterios clínicos, que si bien tienen limitaciones metodológicas y no existe consenso acerca de la validez de tales criterios, particularmente en presencia de inmunocompromiso como el provocado por VIH o la malnutrición, se acepta que si se consideran al menos tres criterios combinados (tos persistente >2 semanas, pérdida de peso, y alguna evidencia de fatiga/debilidad), la sensibilidad de tales criterios alcanza 81% para detectar la enfermedad, y constituyen en



una herramienta útil en regiones con limitaciones para la confirmación de Mt. Es posible entonces, que en regiones similares a la nuestra, los criterios clínicos puedan emplearse razonablemente como estándar de referencia. Si esto es aceptable, entonces QFT-G muestra un buen PC y tiene una moderada confiabilidad cuando se le compara con los criterios de Stegen-Toledo.

De acuerdo a los resultados de nuestro estudio, la PCR en muestras de aspirado gástrico de niños con sospecha de TB, es un método con una pobre validez para su diagnóstico, pero puede emplearse como un recurso complementario para la detección de la enfermedad. En tal sentido, la sensibilidad de la prueba es un aspecto importante que debe considerarse. En nuestro estudio, la sensibilidad de PCR en TBA fue 32%, menor a la encontrada (62%) por Oberhelman (2010) en una región de elevada endemia, y semejante a la de Chaudary (2006) quien documentó una sensibilidad de 38%, pero mayor a la que documentó Ruiz (2013).

Se ha señalado que PCR no puede diferenciar entre bacilos vivos y muertos, por lo tanto, estas pruebas siguen produciendo resultados positivos incluso después de un tratamiento exitoso. Las PCR son positivas en el 95-100% de casos con cultivo positivo pero sólo en el 50-60% de los casos con cultivo negativo (Shou-Chien, 2013). Así, aparentemente QFT-G tiene una mejor validez que PCR en muestras de aspirado gástrico para el diagnóstico de TBA, lo que implica que en niños QFT-G mejoraría la detección temprana de formas activas de TB pulmonar y ayudaría a descartar el inicio de quimioprofilaxis (Kampmann, 2009). Los hallazgos, sin embargo no nos permiten concluir acerca de la capacidad de PCR para el diagnóstico de TB pediátrica (Ling, 2011; Kakkar, 2010; Kampmann, 2011) por lo que deben interpretarse en el contexto clínico específico.

Una explicación a la pobre capacidad diagnóstica que apreciamos para PCR es que cuando las muestras de esputo no se pueden conseguir se utilizan muestras de aspirado gástrico para la detección y aislamiento de Mt, lo que requiere que la recolección se realice sin fallas y que el manejo y conservación de la muestra sea adecuada. Aunque se

aseguró que la recolección fuera realizada por personal estandarizado, no tuvimos control sobre el manejo posterior y no fue posible asegurar que la conservación de la muestra fuera la idónea. Estas posibles fallas pudieron introducir errores de clasificación que produjeron una posible subestimación de la capacidad del PCR para diagnosticar TB. Estas fallas pre-analíticas no son exclusivas de nuestro estudio, pues ya ha sido documentado que las pruebas de PCR no se realizan correctamente en todos los laboratorios clínicos, que el costo del proceso es relativamente elevado, y es que usualmente requieren de un personal bien entrenado. Adicionalmente, PCR tiene limitaciones en su especificidad en el mismo sentido que QFT-G debido a la ausencia de un estándar apropiado para TBL. También debe considerarse que para optimizar el rendimiento de la técnica, es necesario coleccionar muestras seriadas, algo que no fue posible hacer en el presente estudio. Finalmente, PCR requiere de una técnica escrupulosa para evitar la contaminación cruzada de especímenes, todas estas condiciones hacen que el uso de la técnica de PCR no sea factible de realizar en muchos países en vías de desarrollo (López Avalos, 2012)

Por otra parte, la concordancia de PCR para el diagnóstico de TBA mostró que el coeficiente de Kappa fue de 14%, mostrando una ligera concordancia cuando se le comparó con los criterios de Stegen-Toledo, pero sin significancia estadística. Mientras que para TBL de igual manera mostró una ligera concordancia pero no significativa.

Para interpretar la concordancia entre QFT-G y PCR, dada la ausencia de un estándar de oro para el diagnóstico de TBL, es conveniente considerar el riesgo de progresión a TBA en sujetos con resultados discordantes. Es posible que el valor predictivo negativo (VPN) de QFT-G, 98.6% en nuestro estudio y semejante al 94.8% publicado por Diel, constituya un indicador importante si se considera que sólo una proporción de los sujetos infectados por Mt desarrolla la enfermedad, de modo que este subgrupo de pacientes serían los únicos que se beneficiarían de la quimioprofilaxis con isoniazida. Al momento, ninguno de los ensayos para detectar IFN- $\gamma$ , incluido QFT-G, ha mostrado tener un adecuado valor pronóstico en escenarios clínicos. Sin embargo, lo que hemos observado en nuestro estudio y que ya ha sido documentado por Diel es que la prueba

tiene un excelente VPN, lo que ayudaría a descartar de modo correcto el inicio de tratamiento antifímico en una proporción muy elevada (entre 85 y 95%) de niños tamizados.

### **Predictores de la Positividad de QFT-G**

En nuestro estudio, la positividad de QFT-G se asoció a la presencia de una placa radiográfica de tórax (Rx) con datos sugestivos de TB. De hecho, el PC entre estos procedimientos fue bueno (71.6%) y la concordancia fue moderada ( $K=0.432$ ), algo que fue apoyado por el análisis multivariado, pues un niño con Rx positiva tuvo 4 veces más probabilidad de tener una prueba positiva de QFT-G, una vez ajustado el efecto del hacinamiento, síntomas clínicos y forma de TB. Esta asociación se mantuvo en el modelo multivariado cuando la forma de TB fue pulmonar, que significativamente incrementó 6 veces la probabilidad de un QFT-G positivo.

Otros factores que examinamos y que han sido objeto de interés en diversos estudios pediátricos como la proximidad del contacto, la exposición a enfermos bacilíferos, la vacunación con BCG, la edad y el sexo, estatus nutricional, presencia de comorbilidades (p.e. VIH) y posición socioeconómica, no se relacionaron con la positividad al QFT-G. No podemos concluir en este sentido, pues en general, hay inconsistencia en los hallazgos de esos estudios y muestran resultados heterogéneos, asociados mayormente a pruebas indeterminadas y negativas de QFT-G, más que a un resultado positivo.

La relación que observamos entre QFT-G y Rx es distinto a otros reportes, en los que usando lesiones pulmonares detectadas mediante Rx como marcador de exposición previa a Mt, no se encontró ninguna asociación significativa con la prueba. Nuestro hallazgo indicaría dos hechos, el primero es que la detección de infección tuberculosa es tardía en los niños y es probable que infecciones tempranas sean ignoradas, lo que permitiría el desarrollo de la enfermedad hasta etapas avanzadas, así cobra relevancia el VPN que muestra QFT-G para descartar la infección por Mt, aunque adicionales estudios longitudinales son necesarios para concluir al respecto. El segundo, es que la

Rx constituye un elemento diagnóstico importante para detectar TBA y debe permanecer como una prueba de tamizaje de TB en niños sintomáticos, particularmente en los mayores de 5 años de edad no obstante la variabilidad entre los profesionales que interpreten los hallazgos radiográficos y la subjetividad inherente del procedimiento, por lo que debe tomarse en cuenta la posibilidad de falsos positivos cuando se emplee. Es posible que exista una interacción positiva entre QFT-G y Rx, y parece pertinente que esta sea evaluada en futuras investigaciones.

Por otra parte, nuestro estudio tiene limitaciones que pueden afectar los resultados que obtuvimos. Tres son importantes, la primera es que la condición inmunitaria de los sujetos de estudio sólo fue investigada mediante el interrogatorio médico y excepto para posible infección por VIH, no se contó con controles positivos, lo que pudo provocar falsos negativos en individuos con alguna inmunodepresión o condiciones de anergia. No obstante esto, es poco probable que hubiera un número suficiente de pacientes con inmunocompromiso para que influyera en los resultados. Adicionalmente, el antecedente de vacunación con BCG se comprobó mediante la identificación de la cicatriz característica, lo que pudo introducir errores de interpretación.

La segunda limitación procede del estándar de oro que elegimos, pues existe un grado de subjetividad en la clasificación basada en los criterios clínicos, lo que podría sobrestimar el volumen de casos de TBA y con ello incrementar falsamente la capacidad de QFT-G para detectar infección tuberculosa. En este sentido, permanece como un desafío para el sistema de salud mexicano, incrementar la infraestructura y procedimientos para confirmar bacteriológicamente a niños con sospecha de TB, lo que ayudaría a mejorar las evaluaciones de la validez y confiabilidad de los diversos métodos diagnósticos empleados en la TB.

La tercera limitación de nuestro estudio, es que no fue posible alcanzar el tamaño de la muestra estimado, y sólo se alcanzó al 80%, lo que pudo disminuir el poder estadístico de los hallazgos. No obstante, esto, nuestros resultados son semejantes a otros reportes

en regiones de mediana y alta endemia que tienen un número similar de sujetos estudiados.

## CONCLUSIONES

El presente estudio demuestra que la determinación de interferón-gamma en muestras sanguíneas de niños y adolescentes con sospecha de TB es un método útil que puede utilizarse como un recurso para el diagnóstico de tuberculosis. Quantiferon-TB Gold es capaz de detectar correctamente al 76.9% de los niños y adolescentes con infección por Mt, aunque dicha capacidad de detección se centra en TBA. La prueba no es útil por sí misma para distinguir una TBA de una TBL, aunque bajo las condiciones preanalíticas de los ensayos sí tiene una mayor sensibilidad que PCR, y su alto valor predictivo negativo y la elevada especificidad pueden ser una referencia clínica útil para decidir el inicio correcto de tratamiento profiláctico en sujetos con sospecha de TBL con una prueba positiva.

Al evaluar la confiabilidad de ambas pruebas, usando como referencia un sistema de puntuación sumamente utilizado en América latina, Criterios de Stegen modificados por Toledo, QFT-G mostró una confiabilidad moderada en TBA, mientras que para TBL tiene una pobre confiabilidad. En el caso de PCR la concordancia para detectar TBA y TBL es ligera.

Los hallazgos del estudio, al demostrar la validez del QFT-G, pueden contribuir a mejorar el diagnóstico de la TB en población pediátrica del Estado de Sonora. Si bien es cierto que los múltiples métodos de diagnóstico pueden llegar a ser eficientes en zonas no endémicas, hay que tener en cuenta que en áreas como la nuestra, denominada área endémica, se requiere de procedimientos y tecnologías de diagnóstico que nos brinden mayor especificidad y precisión. Los resultados que arroja este trabajo, sustentados en una metodología anteriormente expuesta, muestran que QFT-G es una alternativa viable y novedosa, en la detección de Mt en niños y adolescentes.

## RECOMENDACIONES

### Metodológicas

Incrementar el tamaño de la muestra mediante estudios multicéntricos

Emplear como estándar de oro, al cultivo bacteriológico a fin de disminuir sesgos de clasificación asociados a la calificación clínica (Stegen-Toledo).

En PCR, usar otros especímenes biológicos, p.e. inducción de esputo.

### De Investigación

Conducir *diseños longitudinales* para evaluar el valor predictivo de QFT-G, incluso en pacientes que ya reciben tratamiento.

Determinar la cantidad de interferón- $\gamma$  en pacientes pediátricos que concluyen tratamiento.

### De Políticas Sanitarias

QFT-G<sup>®</sup> es un instrumento diagnóstico válido para TBA en niños y adolescentes, y es conveniente garantizar el acceso y disponibilidad del reactivo en el estado de Sonora.

Incluir en los cursos de capacitación del personal operativo, educación acerca de la utilidad de los IGRA y otras técnicas novedosas.

QFT-G<sup>®</sup> puede utilizarse en el estudio de contactos en los familiares y otros adultos cercanos al niño, evaluando el costo-beneficio de su empleo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ade S., Harries, A.D., Trébuq, A., Hinderaker, S.G. 2013. The burden and outcomes of childhood tuberculosis in Cotonou, Benin. *PHA*; 3(1): 15–19.
- American Lung Association. Pediatric Tuberculosis Fact Sheet. Disponible en línea en <http://www.lungusa.org/lung-disease/tuberculosis/tuberculosis-in-children-fact.html>. Consultado el 31 de mayo de 2010.
- Blandinieres A, de Lauzanne A, Guerin-El Khourouj V, Gourgouillon N, See H, Pedron B, et al. QuantiFERON to diagnose infection by Mycobacterium tuberculosis: Performance in infants and older children. *J Infect* 2013; 67: 391-398
- Castellanos, M. 2008. Stop TB-México. Meeting of the Union North American Region. Disponible en línea en: [http://www.bc.lung.ca/lungdiseases/uiatld-pdfs/2008/Stop\\_TB\\_Mexico.pdf](http://www.bc.lung.ca/lungdiseases/uiatld-pdfs/2008/Stop_TB_Mexico.pdf). Consultado el 19 de Marzo de 2010.
- Castillo-Villela, A. 2005. Valor diagnóstico de los criterios de Stegen modificado por Toledo en la tuberculosis infantil en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. *Revista Peruana de Pediatría*, vol.58, No 2.
- Chaudhary M., Baveja, C.P., Sharma, V.K., Sethi, G.R. 2006. Clinical utility of polymerase chain reaction for improved diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. Original received on 28.2.2006.
- Connell, T.G, Ritz, N, Paxton, G.A, Buttery, J.B, Curtis, N, y col. 2008 A three-way comparison of tuberculin skin testing, QuantiFERON-TB Gold and TSPOT. TB in children. *PLoS ONE* 3(7): e2624. doi:10.1371/journal.pone.0002624.
- Delacourt, C, Poveda J-D., Churean C. y col., 1995. Use of polymerase chain reaction for improved diagnosis of tuberculosis in children. *J Pediatr*;126: 703-9.
- Diel, R., Loddenkemper, R., Meywald-Walter, K., Gottschalk, R., Nienhaus A. 2008. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active



- tuberculosis disease after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. Am J Resp Crit Care Med.177(10):1164-70.
- Gómez-Pastrana, D., Torrenteras –Santiago, R., Caro- Mateo, R., López-Barrio, A.M., Macías- Mardones, P. y col., 2000. Rentabilidad de la baciloscopía y el cultivo en muestras de jugo gástrico para el diagnóstico de la tuberculosis. An Esp Pediatr; 53: 405-411.
- Herrera, V., Perry, S.,Parsonnet, J.,Banaei, N. 2002. Clinical application and limitations of interferon-g release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection. Clinical Infectious Diseases; 52(8):1031–1037.
- Hesseling, A.C., Schaaf,H.S., Gie, R.P., Starke, J.R., Beyers N. 2002. A critical review of diagnostic approaches used in the diagnosis of childhood tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. ; 6: 1038–1045.
- Kampmann B, Whittaker E, Williams A, Walters S, Gordon A, Martinez-Alier N, et al. Interferon-gamma release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test. EurRespir2009; 33: 1374-1382
- Khan, E.A.,Starke, J.R. 1995. Diagnosis of Tuberculosis in Children: Increased Need for Better Methods. Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA Vol. 1, No. 4 — October-December.
- Kakkar F, Allen UD, Ling D, Pai M, Kitai IC. Tuberculosis in children: new diagnostic blood tests. Paediatr Child Health 2010; 15 (8): 529-533
- Lighter, J., Rigaud, M. 2009.Diagnosing childhood tuberculosis: traditional and innovative modalities.Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care; 39: 61-68.
- Ling DI, Zwerling AA, Steingart KR, Pai M. Immune-based diagnostics for TB in children: what is the evidence? PaeditrResp Rev 2011; 12: 9-15

- Lodha R, Mukherjee A, Sini D, Singh V, Grewal HMS, 0023733Kabra K. Role of the QuantiFERON® Gold In-Tube test in the diagnosis of intrathoracic childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17 (11): 1383-1388
- Machingaidze, S., Wiysonge, C.S., Gonzalez-Angulo, Y., Hatherill, M., Moyo, S., Hanekom, W. y col, 2011. The utility of an interferon gamma release assay for diagnosis of latent tuberculosis infection and disease in children. *Pediatr Infect Dis J*;30.
- Mandalakas, A.M., Detjen, A.K., Hesselning, A.C., Benedetti, A., Menzies, D. 2011. Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Int J tuberc lung dis* 15(8):1018–1032 The Union doi:10.5588/ijtld.10.0631 Published online 8 June 2011.
- Marais, B.J., Pai, M. 2007. Recent advances in the diagnosis of childhood tuberculosis. *Arch Dis Child* 2007;92:446-452 doi:10.1136/adc.2006.104976.
- Marais, B.J., Gie, R.P., Hesselning, A.C., Schaaf, S.H., Lombard, C.A. 2006. refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. *Pediatr*; 118: e1350. Doi:10.1542/peds.2006-0519.
- Mazurek, G., Jereb, J. LoBue, P., Iademarco, M.F., Metchock, B., Vernon, A. 2005. Guidelines for Using the QuantiFERON®-TB Gold Test for Detecting *Mycobacterium tuberculosis* Infection, United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2005 23;54(50):1288.
- Menzies D., Pai M., Comstock. G. 2007. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med.* 2007 1;146(9):688.
- Montenegro, S.H., Gilman, R.H., Sheen, P., Cama, R., Caviedes, L., Hopper, T., Chambers, R., Oberhelman, R.A. 2003. Improved detection of *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) in Peruvian children using a nested IS6110-PCR assay. *Clin Infect Dis* 36:16-23.

- Morán-Moguel, M.C., Aceves-Hernández, D., Pena-Montes de Oca, P.M., Gallegos-Arreola, M.P., Flores-Martínez, S.P. y col, 2000. Detección de *Mycobacterium tuberculosis* mediante la reacción en cadena de la polimerasa en una población seleccionada del noroccidente de México. Rev Panam Salud Publica 7 (6) 2000.
- Mori, T. y col. 2004. Specific detection of tuberculosis infection with an interferon-gamma based assay using new antigens. Am J Respir Crit Care Med ; 2004: 59-4.
- Moyo S, Isaacs F, Gelderbloem S, Verver S, Hawkrigde M, Hatherill M et al. Tuberculin skin test and quantiFERON® assay in young children investigated for tuberculosis in young children. Int J Tuberc Lung Dis 2011; 15 (9): 1176-1181
- Chiappini E, Accetta G, Bonsignori F, Boddi V, Galli L, Biggeri A, et al. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: a systematic review and meta-analysis. Int J Immunopathol Pharmacol 2012; 25 (3):557-564
- Negi, S.S., Khan, S.F.B., Gupta, S., Pasha, S.T., Khare, S., Lal, S. 2005. Comparison of the conventional diagnostic modalities, bactec culture and polymerase chain reaction test for diagnosis of tuberculosis Indian Journal of Medical Microbiology, 23 (1):29-33.
- Nelson, L.J., Schneider, E., Wells, C.D., Moore, M. 2004. Epidemiology of childhood tuberculosis in the United States, 1993-2001: the need for continue vigilance. Paediatr 2004; 114 (2): 333-41.
- Oberhelman, R.A., Soto-Castellares, G., Gilman, R.H., Caviedes, L., Castillo, M.E., Kolevic L. y col, 2010. Diagnostic approaches for pediatric tuberculosis by use of diferent specimen types, culture methods, and PCR: a prospective case-control study. Published Online July 26, 2010 DOI:10.1016/S1473-3099(10)70141-9.

- Orozco, I., Nesbitt, C., González, S. 2009. Tuberculosis en pediatría: Epidemiología. Revista de enfermedades infecciosas en pediatría Vol. XXII. Num 87. 2009.
- Pavic I, Zrinski-Topic R, Raos M, Aberle N, Dodig S. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of latent tuberculosis in children younger than 5 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 866-870
- Pai, M., Riley, L.W., Colford Jr, J.M. 2004. Interferon- $\gamma$  assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* ; 4: 761-776.
- Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis infection in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 1175-1201.
- Richeldi, L. 2006. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*; 174: 736-742.
- Salinas, C., Ballaz, A., Diez, R., Iza de Pablo, J., Pocheville, I., Aguirre, U. 2010. Estudio de contactos en niños y adolescentes usando el QuantiFERON-TB<sup>®</sup> Gold in-tube. 1695-4033 – see frontmatter Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.
- Secretaría de Salud. 2012. *Perfil Epidemiológico de la Tuberculosis en México*. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. México, D.F.
- Secretaría de Salud Pública del Estado de Sonora, 2008. *Situación epidemiológica de la tuberculosis en México y Sonora. Informe técnico no publicado*. Dirección General de Servicios de Salud a la Comunidad. Subsecretaría de Servicios de Salud. Hermosillo, México.
- Singh, R., Rao, V., Shakila, H., Gupta, R., Khera, A., Dhar, N. y col. 2003. Disruption of *mptpB* impairs the ability of *Mycobacterium tuberculosis* to survive in guinea pigs. Article first published online: 6 OCT 2003 DOI: 10.1046/j.1365-2958.2003.03712.x.


- Starke, J.R. Pediatric tuberculosis: time for a new approach. *Tuberculosis* 2003; 83: 208-212.
- Swaminathan,S.,Rekha, B. 2010. Pediatric Tuberculosis: Global Overview and Challenges. *The Infectious Diseases Society of America*,Vol 50 P. S184-S194.
- Wolf, H.,Mendez, M.,Gilman, R.,Sheen, P., Soto, G., Velarde, A.K. y col. 2008. Diagnosis of pediatric pulmonary tuberculosis by Stool PCR *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 79(6), 2008, pp. 893–898.
- World Health Organization.Global Tuberculosis Control. 2009. *Epidemiology, Strategy, Financing*.  
[http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/2006/summary/en/print.html](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2006/summary/en/print.html).
- World Health Organization. 2010. Ratio of Rates in Children/Adults.[http://apps.who.int/tb/surveillanceworkshop/trend\\_analysis/increasing\\_decreasing\\_performance\\_of\\_tb\\_control\\_program\\_ratio\\_of\\_rates\\_children\\_adults.htm](http://apps.who.int/tb/surveillanceworkshop/trend_analysis/increasing_decreasing_performance_of_tb_control_program_ratio_of_rates_children_adults.htm).
- World Health Organization.Tuberculosis Fact Sheets.2010 Tuberculosis in children.[http://www.searo.who.int/EN/Section10/Section2097/Section2106\\_10681.htm](http://www.searo.who.int/EN/Section10/Section2097/Section2106_10681.htm).
- World Health Organization. 2012.Global tuberculosis report.Geneva, Switzerland: WHO, 2012. WHO/HTM/TB/2012.6.  
[http://www.who.int/tb/publications/global\\_report](http://www.who.int/tb/publications/global_report).
- World Health Organization. 2013.Global Tuberculosis Report. Disponible en línea en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/91355/1/9789241564656_eng.pdf).
- Secretaría de Salud. 2012. Perfil epidemiológico de la tuberculosis en México, [http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/publicaciones/2012/Monografias5\\_Tuberculosis\\_Mex\\_junio12.pdf](http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/publicaciones/2012/Monografias5_Tuberculosis_Mex_junio12.pdf).
- Yassin MH,Petrucci R, Garie KT, Harper G, Arbide I, Aschalew M et al. Can interferon-gamma or interferon-gamma-induced-protein-10 differentiate tuberculosis

infection and disease in children of high endemic areas? PLoS ONE 2011 6(9):  
e23733. doi:10.1371/journal.pone.

Reg T140010

# ANEXO 1

## Estudio Epidemiológico de Tuberculosis

 <span style="float: right;">TB 04-I</span>				
I	Afilación <input type="text"/>			Folio <input type="text"/>
	NOMBRE: Apellido paterno <input type="text"/> Apellido materno <input type="text"/> Nombre (s) <input type="text"/>			CURP: <input type="text"/>
	FECHA DE NACIMIENTO: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		ESTADO: <input type="text"/>	JURISDICCION: <input type="text"/>
	MUNICIPIO: <input type="text"/>		EDAD: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	SEXO: <input type="radio"/> M <input type="radio"/> F
	OCUPACION: <input type="text"/>			
	ESCOLARIDAD: <input type="text"/>			
	RESIDENCIA ACTUAL			
	Calle y Número <input type="text"/>		Ciudad <input type="text"/>	Estado <input type="text"/>
	Municipio <input type="text"/>		Localidad <input type="text"/>	
	TIPO DE MUNICIPIO: Municipio prioritario TB <input type="checkbox"/> Municipio población indígena <input type="checkbox"/> Municipio muy alta migración <input type="checkbox"/> Municipio de alta marginación <input type="checkbox"/> Municipio migración <input type="checkbox"/> Municipio arranque pareja en la vida <input type="checkbox"/>			
TIEMPO DE RADICAR EN DOMICILIO ACTUAL: <input type="checkbox"/> Menos de 1 año <input type="checkbox"/> De 1 a 5 años <input type="checkbox"/> Mas de 5 años <input type="checkbox"/>				
II	280103000010810208			SONORA
	Calle de la Unidad <input type="text"/>			HERMOSILLO
	SSA			HERMOSILLO
	Institución <input type="text"/>			HERMOSILLO
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA <small>Nombre (Hospital, Clínica, Centro de Salud, Otro)</small>				
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA <small>Unidad de Adscripción</small>				
Nombre de Médico notificante <input type="text"/>				
III	Fecha de inicio de signos y síntomas <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>			
	Signos y síntomas: <input type="text"/>			
	<input type="text"/>			
	<input type="text"/>			
	<input type="text"/>			
	<input type="text"/>			
Método de diagnóstico: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>				
<small>1 = Baciloscopia, 2 = Cultivo, 3 = Histopatología, 4 = Clínico, 5 = Radiológico, 6 = Epidemiológico, 7 = Clínico Epidemiológico, 8 = Otros, 9 = Ignorado</small>				
IV	ESTUDIO		RESULTADOS	
	Fecha de solicitud Dia / Mes / Año		Fecha de resultado Dia / Mes / Año	
	<input type="text"/>		<input type="text"/>	
	<input type="text"/>		<input type="text"/>	
<small>1 = Baciloscopia, 2 = Cultivo, 3 = Histopatología, 4 = Rx de tórax, 5 = TAC de cráneo, 6 = PCR, 7 = Citológico de LCR, 8 = Otros, Especifique: <input type="text"/></small>		<small>Resultado de baciloscopia: 1 = BK + (una cruz), 2 = BK ++ (dos cruces), 3 = BK +++ (tres cruces), 4 = BK - (Negativo), 5 = Positivo, 6 = No se realizó, 7 = Muestra inadecuada, 8 = De 1 a 9 bacilos, 9 = Ignorado.                      Resultado de cultivo y PCR: 1 = Positivo, 2 = Negativo, 3 = Ignorado.                      Resultado para Rx de Tórax, TAC de cráneo, Histopatología y Citológico de LCR: 1 = Con datos sugestivos de TB, 2 = Sin datos sugestivos de TB, 3 = Ignorado.                      Resultado de otros: 1 = Positivo, 2 = Sugestivo, 3 = Negativo.</small>		

## Estudio Epidemiológico de Tuberculosis (Continuación)

V

**Tipo de paciente:**  1 = Caso nuevo,  2 = Reingreso,  3 = Reactivo,  4 = Receso,  5 = Otro,  9 = Ignorado.

**Documento de referencia de caso:** Tarjeta anecona:  Hoja de referencia:  Otro documento:

**Indicar el país de origen:**  1 = E.U.A.,  2 = Guatemala,  3 = Belice,  4 = Otro

**Padece tuberculosis anteriormente:**  1 = Sí, 2 = No, 9 = Ignorado. En caso afirmativo, indique el año de diagnóstico:

**Localización de la enfermedad:**  1 = Pulmón, 2 = Meninge, 3 = Prostata, testículo, 4 = Oído, 5 = Riñón, 6 = Seroamniótico, 7 = Piel, 8 = Ojo, 9 = Oído, 10 = Ovario Testículo, 11 = Ovario Suprarrenal, 12 = Gónfalon, 13 = Miel, 14 = Pezón, 15 = Ovario, 16 = SNC, 17 = Miel

**Localización de la enfermedad múlti:**  1 = Pulmón, 2 = Meninge y SNC, 3 = Intestino, testículo, 4 = Oído, 5 = Riñón, 6 = Ovario/Testículo, 7 = Piel, 8 = Ojo, 9 = Oído, 10 = Ovario Testículo, 11 = Ovario Suprarrenal, 12 = Gónfalon, 13 = Miel, 14 = Pezón, 15 = Ovario

**Lugar de detección:**  Consulta externa,  2 = Posada, 3 = Examen de contactos, 4 = Hospitalización, 5 = Refugio, 6 = Búsqueda activa, 7 = Ignorado.

**Seguimiento activo:**  1 = Presencia, 2 = Laboratorio móvil, 3 = Presencia, 4 = Alto, 5 = Escuela, 6 = Esp. D. (sección) día en sussección noct. Especificar:

**Si fue Reclusorio:** Fecha de ingreso al Reclusorio:  Día / Mes / Año. Nombre del Reclusorio:

**Fecha de notificación:**  Día / Mes / Año. **Fecha de inicio de estudio:**  Día / Mes / Año. **Fecha de término de estudio:**  Día / Mes / Año. **Fecha de diagnóstico:**  Día / Mes / Año.

**Enfermedades asociadas:**  1 = VIH/SIDA, 2 = Ascaridiasis, 3 = Diabetes, 4 = Desnutrición, 5 = Cáncer hepático, 6 = Neoplasia, 7 = Infección Cervical, 8 = EPOC, 9 = Edema Agudo Pulmón, 10 = Miel, 11 = Otro. Especificar:

17 = Ninguna, 18 = Ignorado (Puede seleccionar más de una opción)

**Tuvo contacto con alguna persona que padezca o padezca tuberculosis:**  1 = Sí, 2 = No, 9 = Ignorado. En caso afirmativo, indicar el lugar:

**Tiene cicatriz de BCG:**  1 = Sí, 2 = No, 9 = Ignorado. **Fecha de vacunación con BCG:**  Día / Mes / Año. **Resultado:**  1 = Reactor, 2 = No reactor.

**Le aplicaron PPD:**  1 = Sí, 2 = No, 9 = Ignorado. **Fecha de inicio de tratamiento:**  Día / Mes / Año.

**Inició tratamiento:**  1 = Sí, 2 = No, 9 = Ignorado. **Esquema de tratamiento:**  1 = Primario acortado, 2 = Retratamiento primario, 3 = Retratamiento estandarizado, 4 = Retratamiento individualizado, 5 = Otro. Especifique:

ENFERMEDAD	AÑO DE DIAG.	EN TRAT.	¿SE OFERTÓ LA PRUEBA?	FECHA DE RESULTADO			RESULTADO **
				DÍA	MESES	AÑO	
MENINGE							
DIABETES							
DESNUTRICIÓN							
ALCOHOLISMO							
DRUGAS I.V.							
OTRA							

\* 1 = Sí, 2 = No  
\*\* 1 = Positivo, 2 = Negativo

VI

**Número de contactos declarados:**

NOMBRE	SEXO*		EDAD**	EXAMINADO***				CASO		QUIMIOPROFILAXIS*	
	M	F		SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ	NO

\* 1 = Masculino, 2 = Femenino. \*\* En caso de que el paciente sea menor de un año registrar en edad: 00 y para los pacientes menores de 10 años registrar un cero antes de la edad, ejemplo: si el paciente tiene nueve años registrar 09. \*\*\* 1 = PPD, 2 = BAAR, 3 = Cultivo, 4 = Radiografía, 5 = Clínico, 6 = Cicatriz de BCG.

De acuerdo a la Modificación de la NOM-006-SSA2-1993, Para la Prevención y Control de la Tuberculosis en la Atención Primaria a la Salud.

VII

**SUSCEPTIBILIDAD ANTITUBERCULOSA**

**Nota:** Este apartado no es obligatorio para todos los casos, solo se llenará cuando se sospeche farmacoresistencia al momento del diagnóstico.

**Se realizó estudio de susceptibilidad antimicrobiana:**  1 = Sí, 2 = No, 9 = Ignorado. Si la respuesta es sí, indicar el resultado en cada uno de los fármacos:

**Isoniacida:**  **Rifampicina:**  **Pirazinamida:**  **Estreptomicina:**  **Etambutol:**

Opciones de resultado para cada uno de los fármacos: 1 = Sensible, 2 = Resistente, 3 = No realizado, 9 = Se ignora

Otros fármacos:  1 = Protionamida, 2 = Kanamicina, 3 = Amikacina, 4 = Capreomicina, 5 = Ofloxacina, 6 = Ciprofloxacina, 7 = Etionamida.

**Fue analizado por el Comité Estatal de Farmacoresistencia:**  1 = Sí, 2 = No, 9 = Ignorado.

\_\_\_\_\_  
FIRMA DEL MÉDICO NOTIFICANTE

\_\_\_\_\_  
NOMBRE Y FIRMA DEL EPIDEMIOLOGO JURADICIONAL



## ANEXO 2

### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACION MÉDICA

Titulo del estudio: Estimación de la validez y confiabilidad de QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) para detectar infección tuberculosa en población pediátrica de un hospital del Estado de Sonora, México

Investigador Principal: Dr. Gerardo Álvarez Hernández

Sede donde se realizará el estudio: Hospital Infantil del Estado de Sonora y Universidad de Sonora

Nombre del participante: \_\_\_\_\_

Esta es una invitación para que autorice la participación de su hijo (a): \_\_\_\_\_ en una investigación médica. Antes de autorizar la participación, debe conocer y comprender cada uno de los puntos de la investigación. Este proceso se conoce como *Consentimiento Informado*. Siéntase en absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted autoriza la participación de: \_\_\_\_\_, entonces le pediremos que firme esta *Hoja de Consentimiento Informado*, así como a dos testigos.

#### JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

En Sonora existe un número de niños y adolescentes que padecen tuberculosis (TB). La TB es una enfermedad difícil de identificar en las personas menores de 18 años y por lo tanto, algunos pacientes sufren la enfermedad sin saberlo. Existen algunas técnicas nuevas que permiten la detección temprana de la TB en adultos, pero no se sabe qué tan efectivas puedan serlo en niños y adolescentes. Una de esas técnicas, es el estudio de la respuesta defensiva del cuerpo (respuesta inmune) contra la bacteria productora de la TB, a través de la determinación de una sustancia indicadora de la respuesta defensiva de nuestro cuerpo (interferón gamma) en una muestra de sangre y PCR en una muestra en jugo gástrico. Por tal razón, en el presente estudio se pretende identificar la utilidad de medir el interferón gamma y PCR en tres grupos de niños y adolescentes, comparar su nivel de respuesta, y examinar su relación con la presencia de signos y síntomas sospechosos de TB

## Consentimiento informado (Continuación)

### OBJETIVO DEL ESTUDIO

Determinar la utilidad de la determinación de interferón gamma, mediante el empleo de un kit comercialmente disponible, llamado QuantiFERON-TB Gold, para detectar infección tuberculosa en niños y adolescentes que acuden al Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) durante el período 1 de Enero de 2012 al 30 de Junio de 2013.

### BENEFICIOS DEL ESTUDIO

El estudio puede ayudar a su hijo (a) pues permitiría la identificación oportuna de infección por la bacteria de la tuberculosis, lo que ayudaría a brindarle un tratamiento adecuado y oportuno de la enfermedad. Esta investigación también proporcionará información acerca de un padecimiento que es relativamente frecuente en Sonora y cómo puede detectarse más tempranamente, lo que puede ayudar a proponer alternativas para la prevención y control de ambas enfermedades.

### PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de autorizar la participación de: \_\_\_\_\_, se le realizarán algunas preguntas acerca de sus condiciones generales de vida como su domicilio, edad, escolaridad, ocupación e ingresos mensuales. Para ello le pediremos que Usted responda un cuestionario que en promedio toma 20 minutos. Además, a: \_\_\_\_\_ se le tomarán medidas de peso y talla, así como una muestra de sangre de aproximadamente 3 ml para estudiar los niveles de interferón gamma y una muestra de jugo gástrico, que se tomará por medio de una manguerita flexible (sonda) que se introducirá por la boca para realizar PCR. En caso de que \_\_\_\_\_ resultara positivo a la prueba, se le canalizará con personal médico pediatra del servicio de infectología del Hospital Infantil del Estado de Sonora para que le brinde atención y seguimiento de su enfermedad. Su autorización para la inclusión de \_\_\_\_\_ en este estudio, no incluye ninguna compensación financiera o material.

Acepto la participación de mi hijo

Nombre y firma

\_\_\_\_\_

Testigo 1 \_\_\_\_\_ Testigo 2 \_\_\_\_\_

## ANEXO 3

### Cuestionario Sociodemográfico

Validez del QuantiFERON TB-G  
Cuestionario sociodemográfico para sujetos de estudio

Información Personal

Expediente: \_\_\_\_\_

Nombre (s)

Apellido Paterno

Apellido Materno

Sexo      Femenino       Masculino

Edad

Años	Meses	Días

Fecha de Nacimiento

--	--	--

Lugar de Nacimiento

Localidad

Municipio

Estado

Habla una lengua adicional al español

Sí

No

¿Cuál?

Vive en:

Casa de huéspedes  Casa propia  Casa rentada  Casa prestada

Cuántas personas habitan en la misma casa

Cuántas habitaciones tienen para dormir

Nivel Máximo de estudios de la madre

Sin estudios       Secundaria       Preparatoria       Posgrado

Primaria       Estudios Técnicos       Licenciatura

Ocupación Actual

Cuánto tiempo tiene laborando en último empleo:

## Cuestionario Sociodemográfico (Continuación)

Cuánto tiempo tiene laborando en último empleo:

Nivel máximo de estudios de su padre

Sin estudios  Secundaria  Preparatoria  Posgrado   
Primaria  Estudios Técnicos  Licenciatura

Ocupación Actual

Cuánto tiempo tiene laborando

El ingreso familiar semanales:

No recibe ingresos

Hasta un salario mínimo (\$418.74)

Más de uno y hasta dos salarios mínimos (>\$418.74 hasta \$837.48)

Más de dos y hasta 3 salarios mínimos (>\$837.48 hasta \$1256.22)

Más de 3 y hasta 5 salarios mínimos (>\$1256.22 hasta \$2093.70)

Más de 5 salarios mínimos (>\$2093.70)