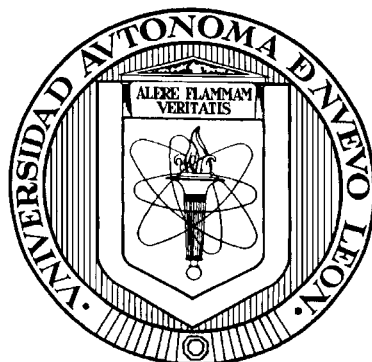


UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**PREVALENCIA DE INFECCION LATENTE TUBERCULOSA EN
CONTACTOS DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR ACTIVA**

POR

JOSE HERIBERTO FABELA RODRIGUEZ

**Como requisito parcial para obtener el Grado de
DOCTOR EN MEDICINA**

Febrero , 2008

**“PREVALENCIA DE INFECCION LATENTE TUBERCULOSA
EN CONTACTOS DE PACIENTES CON
TUBERCULOSIS PULMONAR ACTIVA “**

Aprobación de la Tesis:

Dr. C. MARIO CESAR SALINAS CARMONA
Director de Tesis

Dr. C. GERARDO VELASCO CASTAÑON
Miembro de la Comisión de Tesis

Dr. med. SANTOS GUZMÁN LÓPEZ
Miembro de la Comisión de Tesis

Dr. med. ELOY CÁRDENAS ESTRADA
Miembro de la Comisión de Tesis

Dr. med. JOSÉ MANUAL RAMÍREZ ARANDA
Miembro de la Comisión de Tesis

DR. DIONICIO A. GALARZA DELGADO
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA:

A mi esposa **Eugenia** y a mis hijas **Flor, Graciela y Rocio**
por compartir su amor y porque han sido mi luz y motivo en mi camino

a mis padres **Maria de la Luz y José Heriberto**
por ser siempre el ejemplo; por el cariño, la perseverancia y sabiduría que me
infundieron

a mi familia
por su apoyo incondicional

a mis maestros y colegas
de la **Facultad de Medicina y**
del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”
por el tiempo y dedicación que compartimos

a mis amigos
por ser siempre eso, mis amigos

a mi Alma Mater,
la **Universidad Autónoma de Nuevo León**

AGRADECIMIENTOS:

a mis maestros que formaron parte del Comité de Tesis: el Dr. C. **Mario César Salinas Carmona**, Dr. C. **Gerardo Velasco Castañón**, Dr. med. **Santos Guzmán López**, Dr. med. **Eloy Cárdenas Estrada** y al Dr. med. **José Manuel Ramírez Aranda**; por sus valiosas sugerencias e interés, en la revisión del presente trabajo.

al **Programa de Apoyo a la Investigación Científica y Tecnológica de la Universidad Autónoma de Nuevo León** y al **Fondo de Fomento a la Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social** por el apoyo económico para la realización de esta investigación.

a los maestros del **Departamento de Inmunología de la Facultad de Medicina** de nuestra Universidad por permitirme el uso de su equipo y su invaluable ayuda en el desarrollo de este estudio.

a los maestros del **Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública** de la Facultad de Medicina de nuestra Universidad por su apoyo para la realización de este trabajo.

a **mi familia** por el apoyo moral que siempre me ha brindado

a **todas las personas** que contribuyeron de una forma u otra en la realización de este trabajo.

y **sobre todo a Dios** por permitirme llegar a este momento.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo	Página
1. INTRODUCCION.	1
2. ANTECEDENTES	3
2.1 Tuberculosis Pulmonar.	3
2.1.1 Epidemiología.	3
2.1.2 Transmisión.	5
2.1.3 Manifestaciones.	7
2.1.4 Diagnóstico.	7
2.2 Infección Latente Tuberculosa.	7
2.2.1 Definición.	7
2.2.2 Diagnóstico.	8
2.2.2.1. PPD.	8
2.2.2.2 .Prueba de ELISPOT.	9
2.2.3 Tratamiento.	13
3. ORIGINALIDAD, JUSTIFICACIÓN Y META DEL ESTUDIO.	14
3.1 Originalidad.	14
3.2 Justificación.	16
3.3 Meta del Estudio.	17
4. HIPÓTESIS Y VARIABLES.	18
4.1 Hipótesis.	18
4.2 Variables.	18
5. OBJETIVOS.	19
5.1 Objetivo General.	19
5.2 Objetivos Especificos.	19

Capítulo	Página
6. SUJETOS, METODOS, RECURSOS MATERIALES Y ASPECTOS ETICOS.	20
6.1 Sujetos.	20
6.2 Métodos.	20
6.2.1 Método Estadístico.	23
6.2.2 Criterios de Inclusión.	24
6.2.3 Criterios de Exclusión.	24
6.3 Recursos Materiales.	24
6.4 Aspectos Éticos.	25
7. RESULTADOS.	26
8. DISCUSIÓN.	39
9. CONCLUSIONES, PERSPECTIVAS.	41
9.1 Conclusiones.	41
9.2 Perspectivas.	42
BIBLIOGRAFÍA.	43
GLOSARIO.	47
APÉNDICES.	49

LISTA DE TABLAS

Tabla	Página
1. Distribución de 27 Casos de Tuberculosis Pulmonar Activa por Municipio.	26
2. Distribución de 27 Casos de Tuberculosis Pulmonar Activa por Grupo de Edad y Género.	27
3. Condición Bacteriológica de 27 Casos de Tuberculosis Pulmonar Activa al momento del Diagnóstico.	27
4. Manifestaciones Clínicas de 27 Casos de Tuberculosis Pulmonar Activa.	28
5. Análisis de Diferencia según la Reactividad de Contactos y la Condición Bacteriológica del Enfermo con Tuberculosis Pulmonar Activa.	36
6. Análisis de Diferencia de Reactividad de Contactos y Tiempo de Exposición con el Enfermo con Tuberculosis Pulmonar Activa.	36
7. Análisis de Riesgo de Infección Latente Tuberculosa en Contactos del Enfermo con Tuberculosis Pulmonar Activa Según Tiempo de Exposición.	37
8. Participación de Edad, Nivel de Escolaridad, Parentesco y Tiempo de Exposición en la Reactividad de Contactos del Enfermo con Tuberculosis Pulmonar Activa. Regresión Logística.	37
9. Análisis de Riesgo de Infección Latente Tuberculosa según Tipo de Población.	38
10. Análisis de Diferencia de Prevalencia de Infección Latente Tuberculosa en Contactos de Pacientes con Tuberculosis Pulmonar Activa y una Población Sana.	38

LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
1. Contactos Identificados y Estudiados a partir de Casos de Tuberculosis Pulmonar Activa según grupo de edad.	28
2. Reactividad en Contactos Estudiados.	29
3. Reactividad (Infección) en Contactos Estudiados según su Grupo de Edad.	29
4. Reactividad (Infección) en Contactos Estudiados según su Nivel de Escolaridad.	30
5. Reactividad (Infección) en Contactos Estudiados según Parentesco con el Enfermo de Tuberculosis Pulmonar Activa	31
6. Reactividad de Contactos y Tiempo de Exposición con el Enfermo con Tuberculosis Pulmonar Activa.	32
7. Distribución de Vecinos Estudiados según Grupo de Edad.	33
8. Reactividad en los Vecinos Estudiados.	33
9. Reactividad (Infección) en Vecinos Estudiados según Grupo de Edad.	34
10. Reactividad (Infección) en Vecinos Estudiados según su Nivel de Escolaridad.	35

RESUMEN

José Heriberto Fabela Rodríguez

Fecha de Graduación: Feb, 2008

Universidad Autónoma de Nuevo León
Facultad de Medicina

**Título del estudio: PREVALENCIA DE INFECCION LATENTE
TUBERCULOSA EN CONTACTOS DE PACIENTES
CON TUBERCULOSIS PULMONAR ACTIVA**

Número de páginas: 52

**Candidato para el grado:
DOCTOR EN MEDICINA**

Área de estudio: Salud Pública, Epidemiología

Propósito y Método del estudio: Medir la prevalencia de Infección Latente Tuberculosa (ILT) en los contactos de pacientes con Tuberculosis Pulmonar activa mediante la prueba de ELISPOT y compararla con una población sana. Se realizó un estudio transversal, analítico y comparativo, en varias etapas. Se estudiaron 89 contactos de pacientes con tuberculosis pulmonar activa y 102 individuos sanos. Se determinó edad, género, parentesco con el caso, tipo de contactos, escolaridad, reactividad al ELISPOT y condición bacteriológica del caso.

Contribuciones y Conclusiones: Se observó de manera similar a la literatura (30%), que un 37% de los contactos en este estudio se identificaron como infectados. En México, Rafael Vidal, encontró una relación de la reactividad a la Tuberculina y la condición Bacteriológica del enfermo, mientras que esto, no tuvo significancia estadística en nuestros resultados. El ser esposo(a) del enfermo se encontró la mayor proporción de reactividad, pero debido al azar, lo que pueda ser motivo de otra medición. La reactividad a la Tuberculina (Sosa Mtz. 1967) es desde un 51% hasta un 80% en población mexicana de mayores de 18 años, contrario a los que se encuentra con la reactividad al ELISPOT la cual fue de un 37%, expresando esto sobrediagnóstico. No existe experiencia en México con la reactividad al ELISPOT que nos permita comparar resultados. Se demostró de manera relevante que se tiene 4.5 veces más riesgo de presentar ILT en los contactos que conviven con el enfermo más de 6 hrs. diarias en comparación con aquellos que se exponen menor tiempo. El riesgo de presentar ILT es 3.16 veces más en aquellas personas (contactos) que conviven con un enfermo de Tuberculosis Pulmonar Activa en comparación con una población sana. No se encontró relación entre la Reactividad en los Contactos y su Escolaridad, Edad y Parentesco. Es mas de un 80 % la diferencia entre la prevalencia de la ILT encontrada en los contactos (37.1%) de pacientes con TBP que la encontrada en una población sana (15.7%). Los hallazgos anteriores permiten priorizar el apego al estudio de contactos enfatizando en aquellos que tengan más de 6 hrs. diarias de exposición con el enfermo, sin importar la condición bacteriológica del paciente. Esto trae por consecuencia el poder modificar la cadena de transmisión sobre todo dentro del núcleo familiar.

FIRMA DEL ASESOR: _____

Dr. C. Mario Cesar Salinas Carmona

CAPITULO 1

INTRODUCCIÓN

En el año 1993 la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud, declararon a la tuberculosis como una emergencia para la salud pública, esto se ha agravado por varios factores: las crisis económicas, diabetes, desnutrición, la presencia del virus de inmunodeficiencia humana y la aparición de cepas multifármacorresistentes, esto ha originado que en la actualidad la tuberculosis sea un grave problema de salud.

El Huésped o reservorio principal de la Tuberculosis es el ser Humano , sobre quien deben de desarrollarse las acciones de control.

La respuesta inmune protectora en tuberculosis incluye una serie de mecanismos complejos, que involucran a macrófagos alveolares, monocitos, diferentes poblaciones de linfocitos CD4, CD8 y otras subpoblaciones, El conocimiento actual de la secuencia del genoma de *Mycobacterium tuberculosis* ayuda, sin duda, en la interpretación de la biología de este patógeno hacia nuevas opciones profilácticas y terapéuticas.

Hoy se sabe que la tuberculosis es Diagnosticable, Curable y Prevenible y por lo tanto se puede identificar y tratar la tuberculosis activa, identificar y tratar las personas infectados recientemente (contactos), vigilar los grupos de riesgo y vacunar grupos específicos.

El seguimiento de la transmisibilidad de la tuberculosis en la población se efectúa teniendo en cuenta la identificación de contactos infectados.

Para diagnosticar a las personas infectadas se tiene el uso del PPD desde 1934, no obstante, presenta falsas positivas en una población expuesta a la vacuna BCG.

La secuenciación por primera vez de *M. Tuberculosis* en 1998, expresa que esta compuesto por 4;411,529 partes de bases que conforman aproximadamente 4,000 genes. La región del genoma RD1 está presente en *M. tuberculosis* y *M. bovis* patógeno pero ausente en *M. bovis*, cepa que contiene la vacuna BCG y en casi todas las micobacterias del medio ambiente.^{1,2,3.}

Dentro de esta región se encuentran a dos antígenos:

ESAT-6 (early secretory antigenic target) y CFP-10 (culture filtrate protein). Actualmente los Antígenos ESAT-6 Y CFP-10 se emplean para determinar la presencia de Interferón Gama producido por las células T Sensibilizadas (ELISPOT). El Interferón Gama es una importante citocina que interviene en la activación de los macrófagos y además posee efectos bactericidas del 90 % de la concentración bacilar en los tejidos.

La Prueba de ELISPOT es una prueba diagnóstica in vitro para la detección de linfocitos T productores de interferón gamma (IFN γ) en respuesta a la estimulación por antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* que está diseñada para facilitar el diagnóstico de la infección tuberculosa.

CAPITULO 2

ANTECEDENTES

2.1 Tuberculosis Pulmonar

2.1.1 Epidemiología

La tuberculosis en la actualidad es una enfermedad de alto impacto en todos los países. La OMS informa que una tercera parte de la población en todo el mundo se encuentra infectada por el *Mycobacterium tuberculosis*; cada año se estima una ocurrencia de más de 10 millones de casos nuevos y 3.5 millones de defunciones por tuberculosis.⁴ Se estima que cada 3 segundos se da un caso nuevo de infección.⁵

La tuberculosis es causa del 5% de todas las defunciones mundiales y del 9,6% de las defunciones en adultos del grupo de edad de 15 a 59 años. La enfermedad se concentra en países de bajos ingresos. Un 80% de todos los casos de tuberculosis se encuentran en 22 países, y más de la mitad de estos casos ocurren en cinco países de Asia Sudoriental. Nueve de los 10 países que tienen las tasas de incidencia más altas están en África, donde la prevalencia de infección por VIH ha contribuido a intensificar la epidemia y a complicar más el diagnóstico.

En América Latina se establecen de 250 a 300 mil nuevos casos y de 20 a 25 mil muertes por año, por lo que se coloca en tercer lugar de incidencia por

debajo de África y Asia, número uno y dos, respectivamente, mientras que se ubica Brasil, México y Perú como los de mayor incidencia.⁵

La Morbilidad en México es de 14.26 casos, la cual varía de acuerdo a los diferentes estados, va de entre 4.2 y 37 casos por cada 100,000 habitantes en el año de 2006.

Asimismo, en México al igual que en otros países, el problema de VIH/SIDA, la diabetes, desnutrición, las adicciones y la resistencia a fármacos antituberculosos ha venido a agravar el perfil de la tuberculosis, particularmente, por la falta de seguimiento y control de los programas y la falta de adhesión de los pacientes, lo cual ha favorecido la emergencia de cepas resistentes a los tratamientos convencionales.⁴

En México cada año hay 16 mil casos nuevos de tuberculosis con casi 3 mil defunciones. La morbilidad y mortalidad por tuberculosis en el estado de Nuevo León ha estado por arriba de lo observado a nivel nacional. En el 2006, en Nuevo León se tuvo una morbilidad de 29.25 casos por cada 100 mil habitantes, en comparación al nivel nacional con una tasa de 14.26, lo que lo ubicó en un tercer lugar nacional; la mortalidad ubicó a nuestro estado, en un décimo lugar ya que fue de 3.67 por 100 mil habitantes en comparación con el nivel nacional con una tasa de 2.06⁶

2.1.2 Transmisión

Los individuos con TB activa contagian con mayor facilidad a las personas con las que conviven habitualmente, es decir, familiares cercanos, amigos y compañeros de trabajo. Por lo que es importante que una vez diagnosticado un caso de TB activa, se recomiende que todas las personas cercanas a él se realicen las pruebas pertinentes para establecer si ya se han infectado y si su condición es infecciosa.⁷

Se estima que 30% de las personas que mantienen contacto continuo con un paciente bacilífero se infectan. Del total de personas infectadas, de 5 a 15 % desarrollarán TB activa, la que puede condicionar un curso prolongado y causar la muerte en 2 ó 3 años si no se da tratamiento médico apropiado.⁸

Se admite que de cada 20 contactos infectados, dos de ellos tendrán TB y uno de ellos será bacilífero, con lo que se establece la cadena epidemiológica de transmisión de la enfermedad. Hasta 30% de los enfermos reconoce haber estado en contacto con un caso activo en los años previos, sin que se hayan realizado ninguna recomendación o estudio. Todas las personas del entorno de un paciente tuberculoso bacilífero pueden contagiarse, el riesgo de infección depende de factores como la proximidad con el caso fuente, su estado bacteriológico, la duración y la cercanía del contacto, etcétera.⁹

Se considera que se está produciendo una microepidemia o brote epidémico cuando se diagnostican 3 casos o más de TB relacionados en el espacio y el tiempo, o cuando aparecen 2 enfermos o más generados por el mismo caso índice.^{10,11} En estos casos existen condiciones de mayor riesgo de transmisión de la enfermedad y deben tomarse apego en las medidas diagnósticas y preventivas.

Durante años se ha considerado que alrededor del 90% de los casos nuevos de TB en el adulto se debían a reactivación endógena de una infección previamente existente; sin embargo, el estudio sistemático con epidemiología molecular, ha permitido conocer que en ciertas zonas una parte importante de los nuevos casos se deben a una reinfección reciente, a partir de casos especialmente contagiosos^{12,13}.

Para que un programa de control de TB funcione adecuadamente, debe de incluir, no solo diagnóstico temprano y un tratamiento completo y adecuado, de los pacientes sino también medidas eficaces de prevención. El estudio convencional de contactos (ECC), debe realizarse sistemáticamente, aplicado tanto a los convivientes como a las personas con relación estable con un enfermo de TB, debe llevarse a cabo antes de comenzar el tratamiento y es una de las actividades sanitarias más eficaces para el control de la TB porque permite la detección temprana de infección tuberculosa (IT) y de la enfermedad, lo que permite interrumpir la cadena de transmisión.

2.1.3 Manifestaciones de la Tuberculosis Pulmonar

Los síntomas más frecuentes de tuberculosis pulmonar incluyen malestar general y cansancio, pérdida de peso y de apetito, sudoración nocturna, fiebre, tos productiva persistente a veces con sangre.

2.1.4 Diagnóstico

Para el diagnóstico de tuberculosis pulmonar activa, se tiene la microscopia del esputo a través de la tinción de Ziehl-Neelsen o con Auramina Rodamina. El rango de sensibilidad de la baciloscopia es 50 a 80 %. Puede ser que haya un resultado falso negativo porque, el microorganismo a menudo es escaso en el esputo, la muestra pudo haberse desecado y no descubrirse el agente. El método más sensible es el cultivo de esputo en el medio de Löwenstein-Jensen o bien en el medio BACTEC, con un valor hasta de un 90 %. Sin embargo, *Mycobacterium tuberculosis* tiene un crecimiento muy lento y un resultado positivo no es evidente por muchas semanas.

2.2 Infección Latente Tuberculosa

2.2.1 Definición

Se denomina tuberculosis latente a los casos de pacientes que se infectan y permanecen asintomáticos. Estos individuos no son contagiosos pero están en mayor riesgo de desarrollar tuberculosis en el futuro, el riesgo más alto es durante los primeros 2 años de la infección.¹⁴ por lo que es importante la identificación de las personas o grupos con alto riesgo de infectarse y desarrollar TB.

2.2.2 Diagnóstico de la Infección Latente Tuberculosa

2.2.2.1. PPD

El diagnóstico de infección latente depende hasta ahora solamente de la prueba cutánea de tuberculina. Esta prueba se ha usado desde hace más de 70 años, se utiliza la técnica de Mantoux para la aplicación intradérmica de PPD, el cual estimula la población específica de linfocitos T para producir citocinas (interferón), Factor de Necrosis Tumoral, interleucinas así como células de respuesta inflamatoria, dando por resultado una área con eritema e induración a las 48 – 72 hrs. posteriores. Esta prueba tiene como una limitación el no presentar reacción entre el 10 – 20 % de las personas con tuberculosis activa.¹⁴

La aplicación de PPD, actualmente se lleva a cabo en:

1. Estudio de contactos
2. Apoyo al diagnóstico diferencial de tuberculosis
3. Estudios epidemiológicos.

La prueba de PPD puede también dar falsos positivos, hasta un 80 % en personas vacunadas con BCG ó bien en personas que estuvieron expuestas a otro tipo de micobacterias del medio ambiente. Esto debido a que los antígenos presentes en el PPD son compartidos por las micobacterias del medio ambiente y por la cepa de *Mycobacterium bovis* de la vacuna de BCG, lo que da como

resultado, un resultado positivo en la prueba de PPD sin que exista infección o enfermedad.^{1, 15,16}

Por otro lado, pueden existir resultados falsos negativos en personas inmunosuprimidas debido a que la prueba de PPD depende del sistema inmune celular, tal como sería el caso de un individuo infectado por VIH, enfermo de SIDA ó bien por el uso de algunas drogas inmunosupresoras; así mismo los falsos negativos pueden ocurrir en las fases tempranas de la enfermedad, donde hay un retraso para la detección entre 2-10 semanas de la infección mientras ocurre la respuesta de los linfocitos T para producir una respuesta al PPD.

2.2.2.2 Prueba de ELISPOT

En este momento son varias las técnicas que se están desarrollando con la finalidad de poder detectar la infección latente por *Mycobacterium tuberculosis*, esto debido a la importancia que tiene el realizar el diagnóstico con una técnica que ofrezca mayor sensibilidad y especificidad para poder iniciar un tratamiento oportuno¹⁷.

En la actualidad y debido a que se ha descifrado el genoma completo de *Mycobacterium tuberculosis*, se han encontrado dos antígenos de 6 KDa, los cuales se han designado como Proteína ESAT-6 y Proteína CFP-10^{18,19} Estas proteínas tienen la característica de que solamente se encuentran en

Mycobacterium tuberculosis y *Mycobacterium bovis* patógena, pero no se encuentran en las mycobacterias del medio ambiente ni en la cepa de micobacteria contenida en la vacuna de la BCG ^{2,3,20}.

Los primeros estudios con estas proteínas para el diagnóstico inmunológico de la tuberculosis se hicieron en primates ²¹. En otros estudios, estas proteínas (ESAT-6 y la CFP-10) se utilizaron para medir la respuesta de los linfocitos T en ganado infectado con *Mycobacterium bovis* y en ganado que fue sensibilizado con una micobacteria del medio ambiente, la prueba pudo diferenciar entre el ganado que sí estaba infectado, del que solamente había estado expuesto a la micobacteria del medio ambiente ^{22,23}.

En humanos, existen estudios donde los linfocitos T se han puesto en contacto con ESAT-6 y CFP-10, se encontró que las células estimuladas con ESAT-6 respondieron siempre ^{24,25,26,27,28} y que al ser estimuladas con ambas proteínas ESAT-6 y CFP-10 ^{29,30,31} también daban un resultado positivo, esto en pacientes en los cuales estaba por descubrirse un foco activo de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar.

De acuerdo con estos resultados, se ha establecido un ensayo que utiliza estas dos proteínas, para la detección de infección latente tuberculosa. Esta prueba es el ELISPOT, ésta es una de las pruebas que más se utiliza actualmente para detectar la infección latente por *Mycobacterium tuberculosis*. ³²

En un estudio realizado en 50 contactos saludables de pacientes con tuberculosis activa, se realizaron las pruebas de PPD y ELISPOT, y se encontró que los contactos que ya padecían tuberculosis latente se identificaron con mayor precisión, ELISPOT tuvo una relación fuertemente positiva con el grado de exposición (IC de 95 % 2·6 - 31·6, $p= 0·001$), a lo contrario con el caso del PPD (IC 95% 1·0 - 3·5, $p= > 0·05$), además, ELISPOT no tuvo correlación con el estado vacunal (BCG) de los contactos ($p= 0·7$), mientras que con el PPD si hubo correlación ($p= 0·03$).¹²

En otros estudios clínicos realizados en pacientes con TB activa y cultivo positivo comparado con pacientes con enfermedades no-tuberculosas se validó el ELISPOT comparándose con el PPD ; dando como resultado una sensibilidad de 96%, significativamente más alta que el 69% por PPD.³³ Otro dato muy importante de la prueba es que en enfermedades que no eran causadas por *Mycobacterium tuberculosis* no hubieron resultados falsos positivos. Comparando la prueba de PPD con ELISPOT, ésta última no da resultados falsos negativos en pacientes con tuberculosis diseminada y mantiene también una alta sensibilidad en pacientes con infección por VIH, a diferencia de PPD que presenta resultados falsos negativos en ambas situaciones.³⁴ La prueba de ELISPOT debe ser útil en la evaluación diagnóstica de pacientes sospechosos de tener TB activa en regiones de baja prevalencia, además por su alta sensibilidad podría apoyar en particular en el diagnóstico de TB extrapulmonar³⁴

La prueba de ELISPOT ha sido probada en 7 países en aproximadamente tres mil pacientes^{33,34,35} los resultados indican que la prueba de ELISPOT es un marcador más exacto de ILT que PPD. No obstante, las numerosas limitaciones del PPD, desde hace varias décadas, se sabe que un resultado fuertemente positivo al PPD en individuos asintomáticos expuestos tiene un valor predictivo para el desarrollo subsecuente de TB activa.

Se podría considerar al ELISPOT como una prueba mas adecuada que PPD, puesto que éste se debe complementarse con algunos datos longitudinales para confirmar que los individuos expuestos están realmente en riesgo de adquirir TB. Un resultado positivo en la prueba de ELISPOT, indica un alto riesgo de tener verdaderamente una infección de TB activa. A pesar del largo período de incubación de *Mycobacterium tuberculosis*, los resultados clínicos de esta clase empiezan ya a emerger de varios estudios longitudinales de todo el mundo.

Por lo tanto la alta especificidad de la prueba de ELISPOT, permitirá diferenciar a poblaciones vacunadas con BCG, detectará poblaciones en riesgo y se puede dar un tratamiento para ILT con más confianza y sin temor sobre resultados falsos positivos, debido a la vacunación anterior con BCG. También evitaría quimioprofilaxis innecesaria y su toxicidad acompañante. La elevada sensibilidad permitirá que menor número de pacientes infectados pasen sin ser detectados.

2.2.3 Tratamiento de la ILT

Desde el año 2002 se introdujo el término “tratamiento de la infección tuberculosa” (TIT)¹⁰ que es equiparable al de quimioprofilaxis secundaria (QPS), por lo que se utiliza en forma indistinta. Se sigue utilizando de forma exclusiva la expresión quimioprofilaxis primaria (QPP), para describir la administración de medicación a los individuos cuyo resultado de la prueba de tuberculina es negativo, pero que han tenido contacto muy intenso, de dos a tres meses de duración con un caso de tuberculosis activa. Dentro de la Norma Oficial Mexicana 006 para la Prevención y Control de la Tuberculosis con fecha de Sep 2005 recomienda el manejo de la ILT mediante el uso de Isoniazida , diariamente durante 6 meses para los contactos menores de 5 años con o sin BCG así como a los contactos de 5 -1 4 años sin BCG; así como una duración de 12 meses a los contactos mayores de 15 años con VIH o cualquier inmunosupresión.

CAPITULO 3

ORIGINALIDAD, JUSTIFICACIÓN Y META DEL ESTUDIO

3.1. Originalidad

El conocimiento de la proporción de reactores al PPD es el dato más importante en la epidemiología de la tuberculosis en cualquier país. Según la OMS "El mejor índice de la sobrecarga de la tuberculosis en una población, es la tasa de infección latente sobre todos en niños." ya que siendo receptores extraordinarios a las infecciones de los mayores, reflejan fielmente su diseminación en la comunidad.

Un caso bacilífero infecta alrededor de 10 contactos nuevos en un año, por lo tanto si se tiene una sobrevida como fuente de infección de alrededor de 2 años infectará a 20 contactos nuevos durante este tiempo, de éstos 2 desarrollarán la enfermedad. Estos individuos no son contagiosos pero están en mayor riesgo de desarrollar tuberculosis en el futuro, el riesgo mas alto ocurre durante los primeros 2 años después de la infección.

El número acumulado de individuos latentes infectados es más grande que el número de casos de TB activa, e incluye también a los contactos infectados de casos TB pulmonar.

La alta especificidad de la prueba ELISPOT significará diferenciar a poblaciones BCG vacunadas, detección en población de riesgo y posiblemente dar tratamiento a los casos de ILT en forma más oportuna y sin el riesgo de tratar casos cuyo diagnóstico se basa en un resultado falso positivo por el antecedente de vacunación con BCG. También se evitará quimioprofilaxis innecesaria y su toxicidad acompañante.

No existe una “prueba de oro” para determinar infección tuberculosa latente (ILT) contra la que se pueda evaluar con exactitud comparativa otros métodos sin embargo es posible acercarse al problema indirectamente.

Aunque la respuesta al PPD es una ayuda importante en el diagnóstico de la ILT y puede dar una indicación de exposición a micobacterias, a menudo es imposible distinguir TB de la exposición a BCG o de la infección por micobacterias no tuberculosas.

En México no existe experiencia con la prueba ELISPOT (ESAT-6) la cual podría diferenciar pacientes con Tuberculosis por *M. tuberculosis* de aquellos vacunados con BCG y pacientes con *M. avium*.

3.2 Justificación

A nivel mundial cada 3 segundos se da un caso nuevo de infección.

En México cada año hay 16 mil casos nuevos de tuberculosis con casi 3 mil defunciones. La tasa de mortalidad para el género masculino en población con

Seguridad Social en Nuevo León durante 1999-2002 fue de 58.1 defunciones por cada 100 mil derechohabientes, mientras que en el género femenino fue de 29.1, ubicando entre los estados del norte del país, en un primero y tercer lugar respectivamente.

La razón de casos de tuberculosis por cada defunción (ideal 8 casos por cada defunción) en 1990 fue de 3.37 y en 1997 fue de 5.3.

El PPD está en uso desde 1934, los falsos positivos están dados por la aplicación de BCG y presencia de mycobacterias ambientales

El seguimiento de la transmisibilidad de la tuberculosis en la población se efectúa teniendo en cuenta los contactos habidos entre los pacientes.

3.3 Meta del Estudio

Medir la magnitud de la Infección Latente Tuberculosa en contactos de los enfermos con tuberculosis pulmonar activa e identificar factores relacionados con un mayor riesgo de infección a través de utilizar una nueva prueba de detección de casos en etapas tempranas de la infección de manera que el tratamiento oportuno mejore o permita el control de la tuberculosis.

CAPITULO 4

HIPÓTESIS Y VARIABLES

4.1 Hipótesis

Existe una diferencia mayor del 80 % en la prevalencia de la Infección Latente Tuberculosa (ILT) encontrada en los contactos de pacientes con Tuberculosis Pulmonar Activa en comparación con una población sana en el área metropolitana de Monterrey.

4.2 Variables

Dentro de éstas se midieron edad, género, lugar de residencia, parentesco con el caso, tipo de contacto: menor de 6 hrs. diarias, de 6 a 8 hrs. diarias y esporádico ; escolaridad: primaria completa e incompleta, secundaria completa e incompleta, técnico, preparatoria, profesional, solo leer y escribir ; resultado de la prueba ELISPOT: reactor y no reactor; la condición bacteriológica del caso (BAAR):+, ++ y +++.

CAPITULO 5

OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Medir la prevalencia de Infección Latente Tuberculosa (ILT) en los contactos de pacientes con Tuberculosis Pulmonar activa y en una población aparentemente sana.

5.2 Objetivos Específicos

1.-Identificar casos nuevos de Tuberculosis Pulmonar Activa que acuden a los Servicios de Salud en el área Metropolitana de Monterrey y sus contactos

2.-Determinar la reactividad a la prueba de ELISPOT en los contactos de los pacientes con Tuberculosis Pulmonar Activa y en una población aparentemente sana.

3.-Comparar la Prevalencia de la Infección Latente Tuberculosa en los contactos de pacientes con Tuberculosis Pulmonar activa con una población aparentemente sana.

CAPITULO 6

SUJETOS, METODOS, RECURSOS MATERIALES Y ASPECTOS ETICOS

6.1 Sujetos

Se estudiaron 89 contactos de 27 pacientes con tuberculosis pulmonar activa y 102 individuos sanos.

6.2 Métodos

Se realizó un estudio Transversal, Analítico y Comparativo, en varias etapas, estratificado en bloques. Como una primera etapa se identificó a los pacientes con Seguridad Social que se les realizó diagnóstico de tuberculosis pulmonar en las Unidades Medicas del área Metropolitana de Monterrey a través del Departamento de Medicina Preventiva.

Dentro de esta primera etapa se desarrolló un mapeo histórico de casos ubicándolos por colonias.

En la segunda etapa se estableció una Sistema de Notificación Inmediata de Casos con Tuberculosis Pulmonar de donde se construyó un censo nominal y se realizó estudio epidemiológico de caso. Al momento de ingresar al censo nominal se aleatorizó el caso a través de un sorteo Bola Blanca y Bola Negra para ingresar al estudio o no ingresar respectivamente.

De los casos que resultaron seleccionados se identificó a las personas que estuvieron en contacto con el caso y se solicitó el consentimiento informado a estas personas (contactos) al participar en el estudio. El formato de consentimiento fue aprobado por el comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Se planificó el acercamiento a los contactos de cada enfermo bacilífero, y se dio el estudio de seguimiento, esto fue a través de la aplicación del sistema de círculos concéntricos (Anexo1), en cuyo centro se encontró el caso índice o fuente; en el primer círculo se encontraron las personas de mayor riesgo, es decir, los convivientes con un contacto íntimo diario mayor de 6 h, por los que se inició el estudio, el segundo círculo correspondió a los convivientes con contactos frecuente diario de menos de 6 hrs. y el tercer círculo a los contactos esporádico no diario. Si en algún círculo se detectaba la presencia de un nuevo caso bacilífero, entre sus contactos se inició un nuevo estudio en círculos concéntricos.

A cada contacto, se le realizó una historia clínica y se le solicitó que firmara una carta de consentimiento informado ya sea mediante una visita al domicilio o bien al acudir a consulta (Anexo 2), y a continuación se les tomó muestra de sangre venosa periférica con anticoagulante EDTA , donde se realizó la prueba ELISPOT.

La muestra se procesó con la prueba ELISPOT y se clasificó a los contactos en infectados y no infectados. A los contactos infectados se les realizó el procedimiento que normalmente se haría para este tipo de resultados (se les

solicitó estudios en base a interrogatorio para descartar enfermedad y decidir quimioprofilaxis primaria o secundaria o bien inicio de tratamiento).

Las actividades mencionadas con los contactos que se identificaron, se realizaron también con la población aparentemente sana, ubicada frente al domicilio de los casos o en su defecto al lado derecho o izquierdo de la vivienda identificada, es decir la historia clínica negativa para tuberculosis así como el estudio microbiológico, si así correspondiera.

PRUEBA DE ELISPOT

La prueba de ELISPOT se efectuó de la siguiente forma:

1. Se obtuvo sangre venosa periférica con anticoagulante EDTA y se separaron las células mononucleares con Ficoll Diatrizoato con una densidad de 1.077.
2. Las células se lavaron y se resuspendieron en RPMI y posteriormente se ajustaron a la concentración de 0.5×10^7 células/mL.
3. Se añadió 2.5×10^5 células a cada pozo de la placa que está recubierta con un anticuerpo monoclonal para interferón gamma.
4. Posteriormente se añadieron los antígenos ESAT-6 y CPF-10, los cuales van a estimular a las células a producir interferón gamma.
5. La placa se incubó por 12-24 horas a una temperatura de 37°C .
6. Se removieron las células y las proteínas que no se unieron con $100 \mu\text{l}$ de solución de lavado por 3 veces.

7. Si las células estimuladas liberaron interferón gamma éste se fijará al anticuerpo que está unido a la placa dando la reacción antígeno-anticuerpo
8. Se añadió un segundo anticuerpo contra el interferón gamma, el cual está marcado con biotina, se incubó por 1 hora a temperatura ambiente.
9. Se lavó la placa con 100 μ l de solución de lavado 5 veces
10. Se añadió la Streptavidina-fosfatasa alcalina y se incubó aproximadamente 15-20 minutos a temperatura ambiente.
11. Se lavó con agua destilada 5 veces.
12. Se precipitó el sustrato con NBT/BCIP el cual reaccionó con la fosfatasa alcalina produciendo color.
13. Se dejó secar la placa al aire y se contaron los spots en el microscopio.
14. Se consideró positivo si el pocillo de la muestra contiene una media de 5 puntos o *spot-forming cells* más que el control negativo

6.2.1. Método Estadístico

Se calcularon frecuencias y porcentajes para las variables nominales. En la estadística inferencial se trabajó con una p menor o igual a 0.05.

Se obtuvo Tasa de Ataque , así como Diferencia de Proporciones de dos poblaciones independientes, Medición de Riesgo (OR) y la Regresión Logística.

6.2.2. Criterios de Inclusión

El paciente identificado tuvo los siguientes criterios de inclusión:

- Criterio bacteriológico (cultivo positivo)
- Mayor de 15 años de edad
- Residente del área Metropolitana de Monterrey en: Monterrey, San Nicolás de los Garza, Apodaca, Guadalupe, San Pedro Garza García, Santa Catarina

6.2.3. Criterios de Exclusión

- Pacientes embarazadas
- Pacientes con VIH
- Pacientes bajo tratamiento inmunosupresor o quimioterapia

6.3. Recursos Materiales

El estudio se realizó a través de:

*la selección de pacientes con seguridad social quienes se les diagnosticó tuberculosis pulmonar activa y radicaban en las Unidades Médicas en Monterrey y su área metropolitana.

*la realización de las visitas domiciliarias donde se identificaron los contactos así como la población aparentemente sana.

*Las muestras se procesaron en el Laboratorio del Departamento de Inmunología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"

6.4. Aspectos Éticos

Se solicitó y aprobó el permiso correspondiente al Comité de Ética tanto de la Coordinación de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social como de la Subdirección de Investigación de la Facultad de Medicina de nuestra Universidad; así mismo se les informo a cada persona seleccionada que el estudio no representaría riesgo a su salud. Por otra parte se respeto la confidencialidad de la información y se proporcionó por escrito la información a cada persona. Así mismo se le informó que pueden negarse a participar en este estudio sin que repercuta esto en su calidad de atención.

Además se Estableció una Coordinación con las Unidades Médicas para el manejo de los Casos que así lo requirieron. (Infección Latente Tuberculosa, Tuberculosis Pulmonar).

CAPITULO 7

RESULTADOS

En el estudio “Prevalencia de Infección Latente Tuberculosa en contactos de pacientes con Tuberculosis pulmonar activa “ la muestra fue de 89 contactos y 102 personas aparentemente sanas.

Los 89 contactos se identificaron a través de los pacientes con diagnóstico de tuberculosis pulmonar activa que acudieron a las Unidades Médicas del área Metropolitana de Monterrey los cuales correspondieron a 27 enfermos. La distribución de estos enfermos según su municipio se muestran en la Tabla 1, observaron 10 (37%) que correspondieron a Monterrey, 7 (26%) a Guadalupe y 3 (11%) a San Nicolás de los Garza.

Tabla 1

DISTRIBUCIÓN DE 27 CASOS DE TUBERCULOSIS PULMONAR ACTIVA POR MUNICIPIO.

MUNICIPIOS	Casos	%
Monterrey	10	37
Guadalupe	7	26
San Nicolás de los Garza	3	11
Escobedo	2	7
Apodaca	2	7
Sta. Catarina	2	7
San Pedro Garza García	1	4
Total	27	100

La edad de estos casos se muestra en la Tabla 2, donde en promedio fue de 46.7 años, se encontró que 13 (48%) correspondieron al grupo de 18 a 44 años.

Tabla 2

DISTRIBUCIÓN DE 27 CASOS DE TUBERCULOSIS PULMONAR ACTIVA POR GRUPO DE EDAD Y GENERO

Gpo. de edad	Masc		Fem		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
18 – 44 años	10	37.03	3	11.11	13	48
45 – 59 años	4	14.81	3	11.11	7	26
60 y mas	4	14.81	3	11.11	7	26
Total	18	66.66	9	33.33	27	100
Promedio	45.5		48.1		46.7	
Desv Estándar	17.9		21.1		18.1	

La condición bacteriológica de estos enfermos se muestra en la Tabla 3, donde 14 (52%) de ellos presentaron al momento del diagnóstico BAAR + y 6 (22%) tuvieron BAAR +++

Tabla 3

CONDICIÓN BACTERIOLÓGICA DE LOS 27 CASOS DE TUBERCULOSIS PULMONAR ACTIVA AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO.

BAAR	No.	%
+	14	52
++	7	26
+++	6	22
Total	27	100

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en los pacientes se muestra en la Tabla 4, donde la tos fue el mas frecuente en 24 (89%) de ellos.

Tabla 4

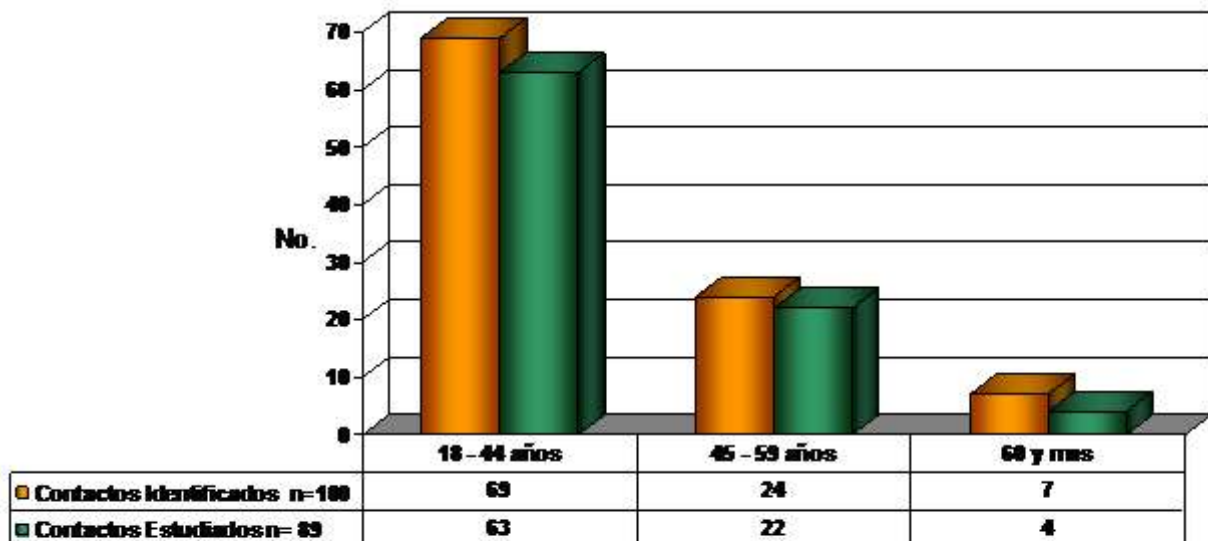
MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS 27 CASOS DE TUBERCULOSIS PULMONAR ACTIVA

Manifestaciones	No.	%
Tos	24	89
Fiebre	19	71
Pérdida de peso	19	71
Diseña	9	34
Hemoptisis	8	30

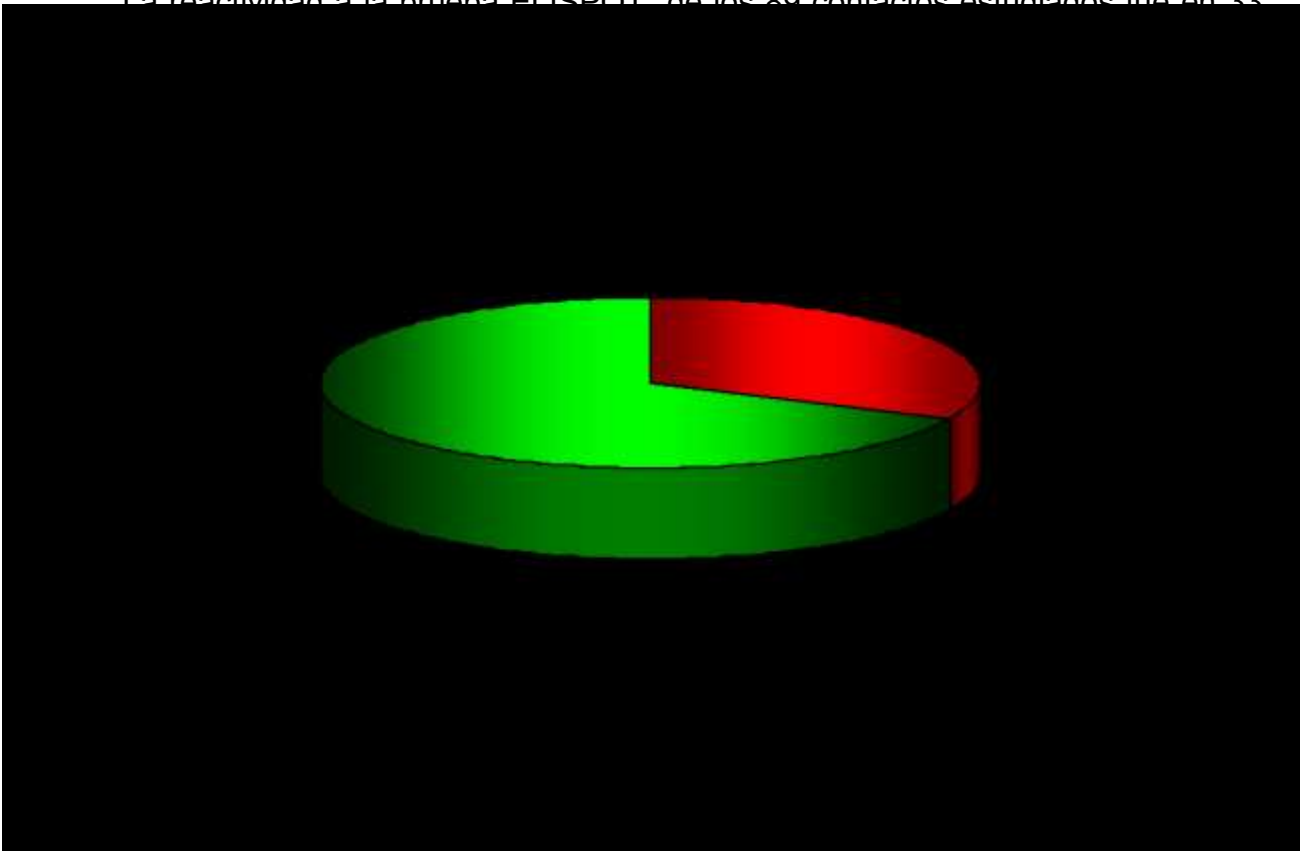
Se identificaron 100 contactos de los 27 pacientes, de los cuales fueron estudiados 89 de ellos. En la Figura 1, se muestra los grupos de edad de los contactos estudiados, donde se observa que el mayor fue de 18 a 44 años con 63 (70.7%) del total.

FIGURA 1

CONTACTOS IDENTIFICADOS Y ESTUDIADOS A PARTIR DE LOS CASOS DE TUBERCULOSIS PULMONAR ACTIVA SEGÚN GRUPO DE EDAD



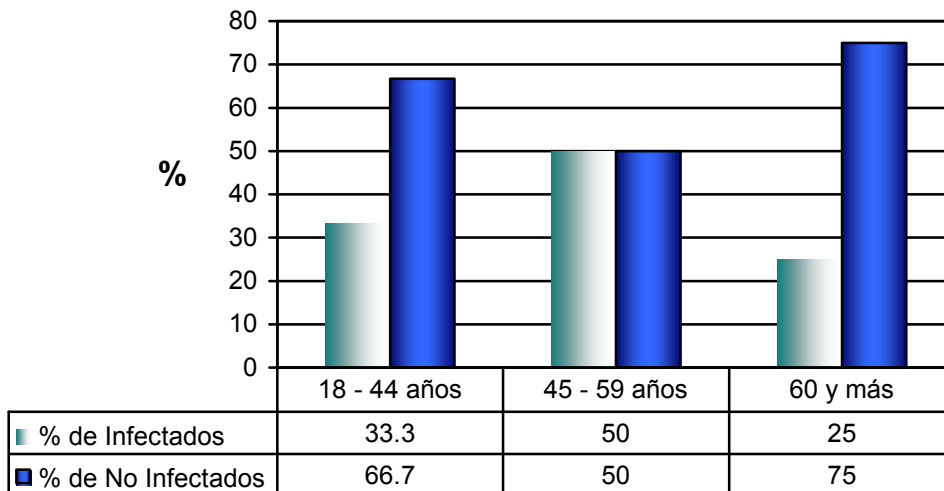
La reactividad a la prueba ELISPOT de los 89 contactos estudiados fue en 33



en la Figura 3, donde las diferencias observadas no se encontraron significativas, entre los infectados y los no infectados.

FIGURA 3

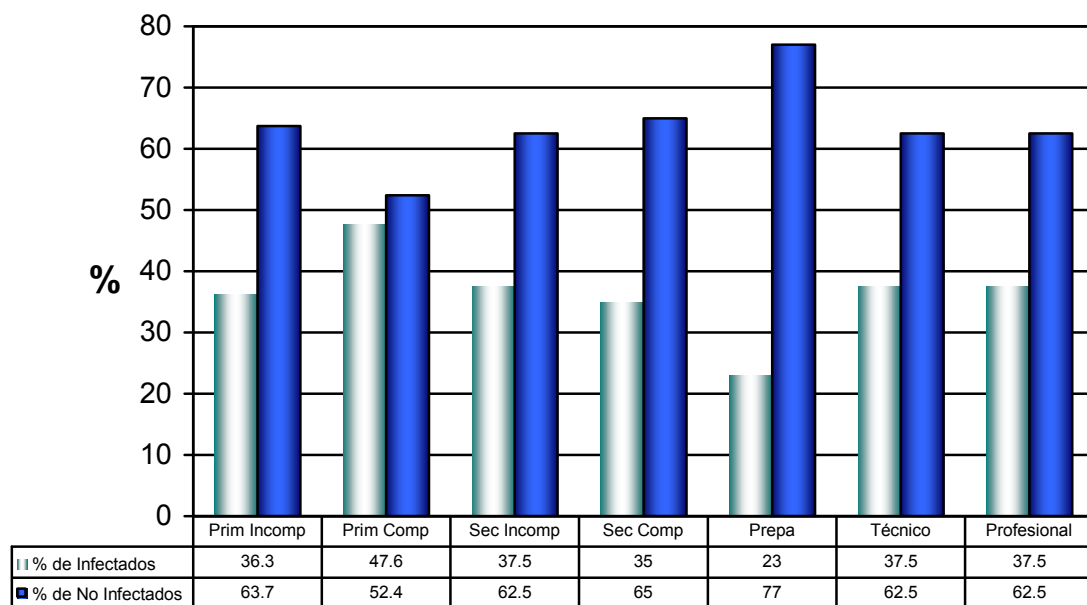
REACTIVIDAD (INFECCIÓN) EN LOS CONTACTOS ESTUDIADOS SEGÚN SU GRUPO DE EDAD.



Otras de las variables que se midieron fue el nivel de escolaridad. En la Figura 4 se muestra esta variable y la Reactividad (infección) en los contactos estudiados, donde las diferencias encontradas en sus diferentes categorías no fueron significativas.

FIGURA 4

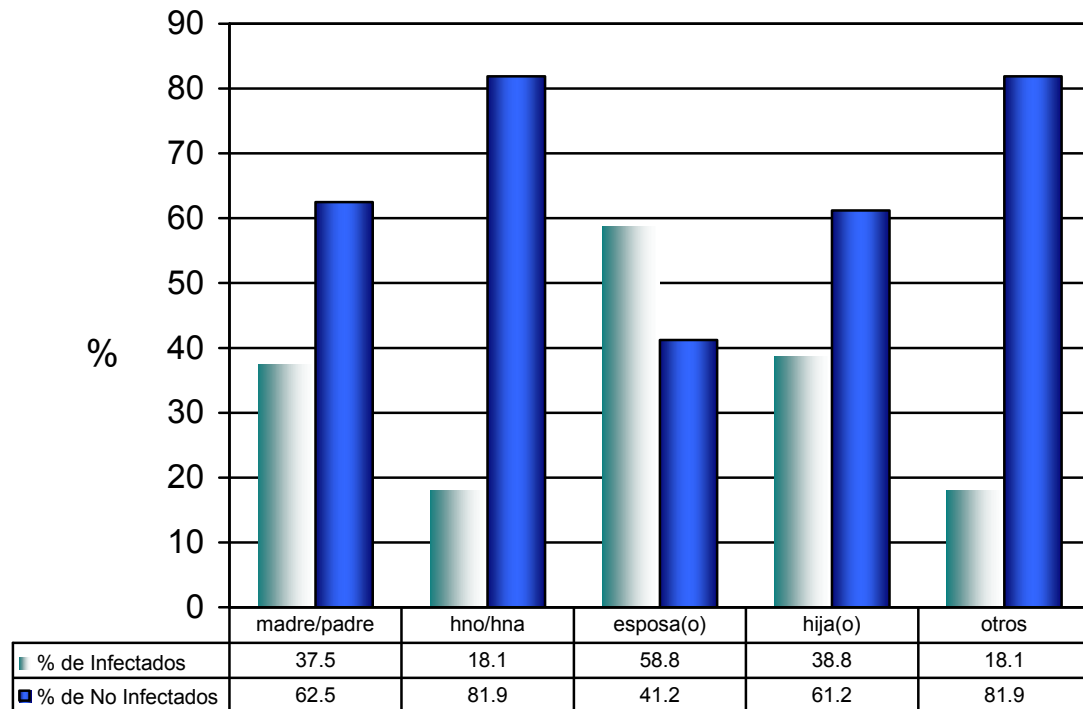
REACTIVIDAD (INFECCIÓN) EN LOS CONTACTOS ESTUDIADOS SEGÚN SU NIVEL DE ESCOLARIDAD.



Además se midió el tipo de parentesco de los contactos, en la Figura 5, se observa un mayor porcentaje de reactividad en los contactos solo cuando corresponden al esposo(a) del enfermo, al analizar la relación de esta categoría para la presencia de infección se obtuvo una $p= 0.03$ con un IC del 95 % de 1.02 – 9.01

FIGURA 5

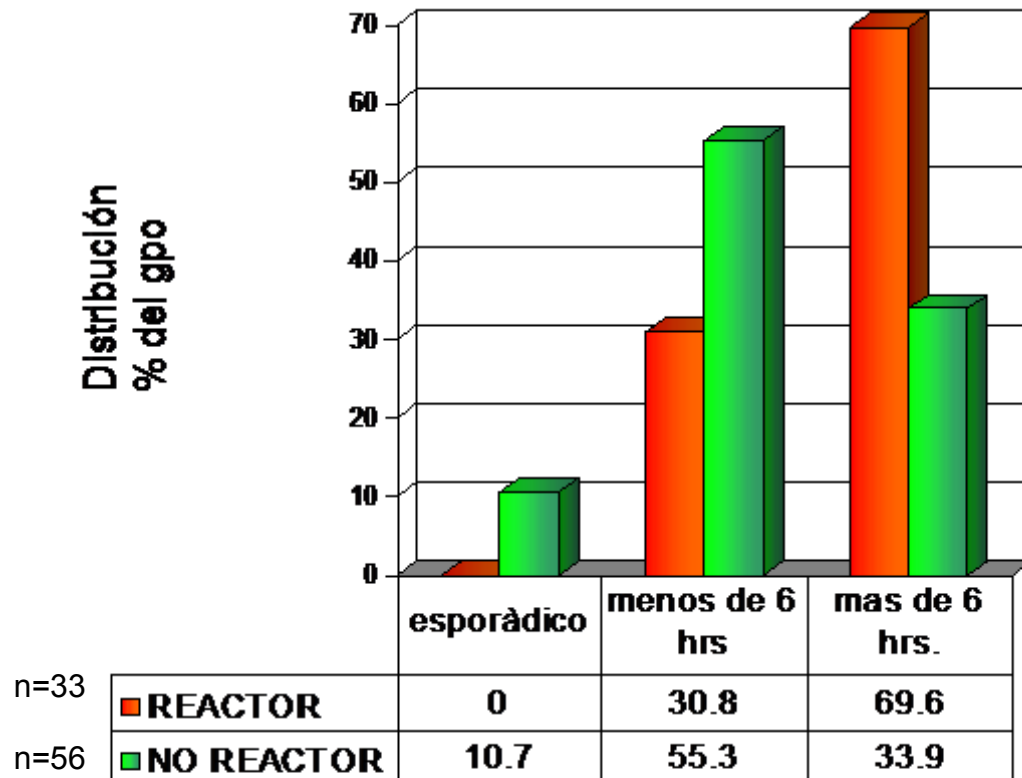
REACTIVIDAD (INFECCIÓN) EN LOS CONTACTOS ESTUDIADOS SEGÚN PARENTESCO CON EL ENFERMO DE TUBERCULOSIS PULMONAR ACTIVA.



En relación a la reactividad de los contactos y el tiempo de exposición con el enfermo, en la Figura 6 , identifica que aquellos contactos con más de 6 hrs. diarias de exposición con el enfermo tienen una mayor reactividad, esta diferencia no es debida al azar.

FIGURA 6

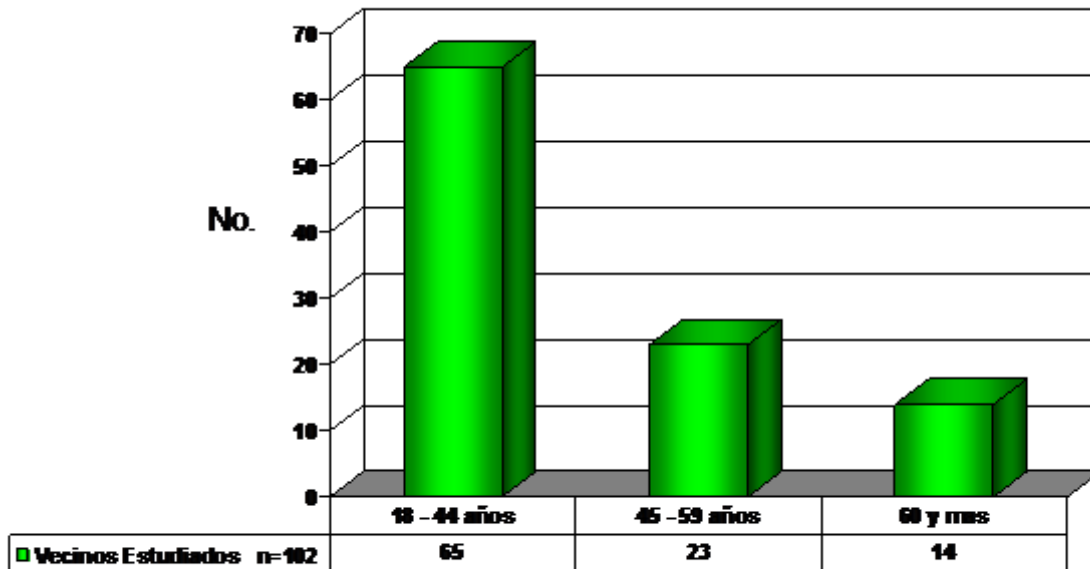
REACTIVIDAD DE LOS CONTACTOS Y EL TIEMPO DE EXPOSICIÓN CON EL ENFERMO CON TUBERCULOSIS PULMONAR ACTIVA



Se estudió a 102 personas que correspondieron a una población de Vecinos aparentemente sanos, de estos 65 (63.7%) correspondieron al grupo de 18 a 44 años de edad (Figura 7)

FIGURA 7

DISTRIBUCIÓN DE LOS VECINOS ESTUDIADOS SEGÚN GRUPO DE EDAD



De estas 102 personas estudiadas, solo 16 (15.7%) presentaron reactividad a la prueba de ELISPOT (Figura 8), donde 14 (87.5 %) de ellos correspondían al grupo de 18 a 44 años de edad. (Figura 9)

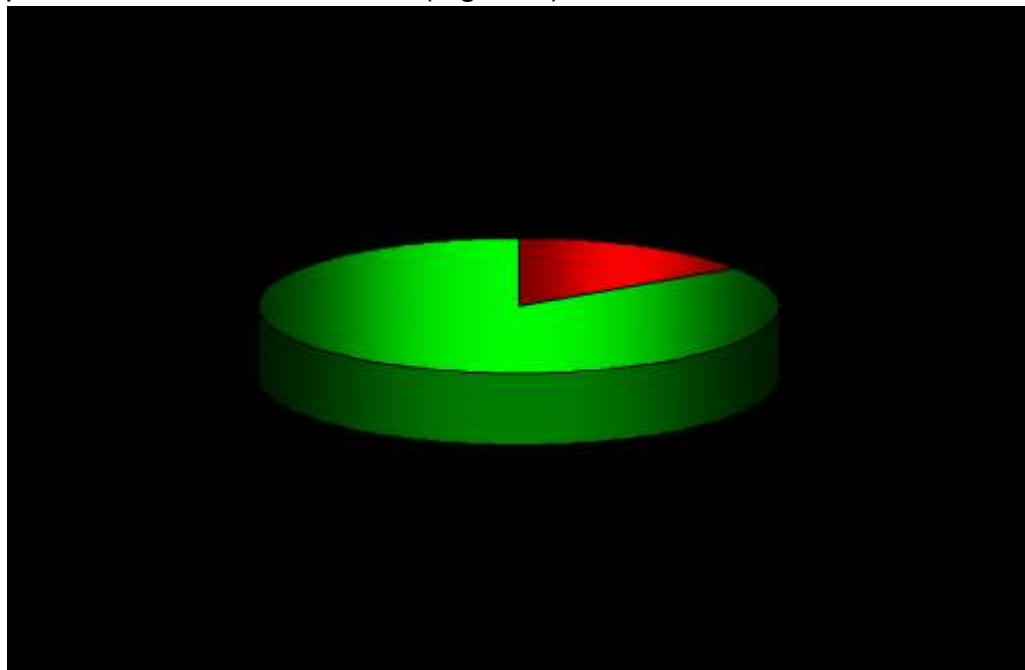
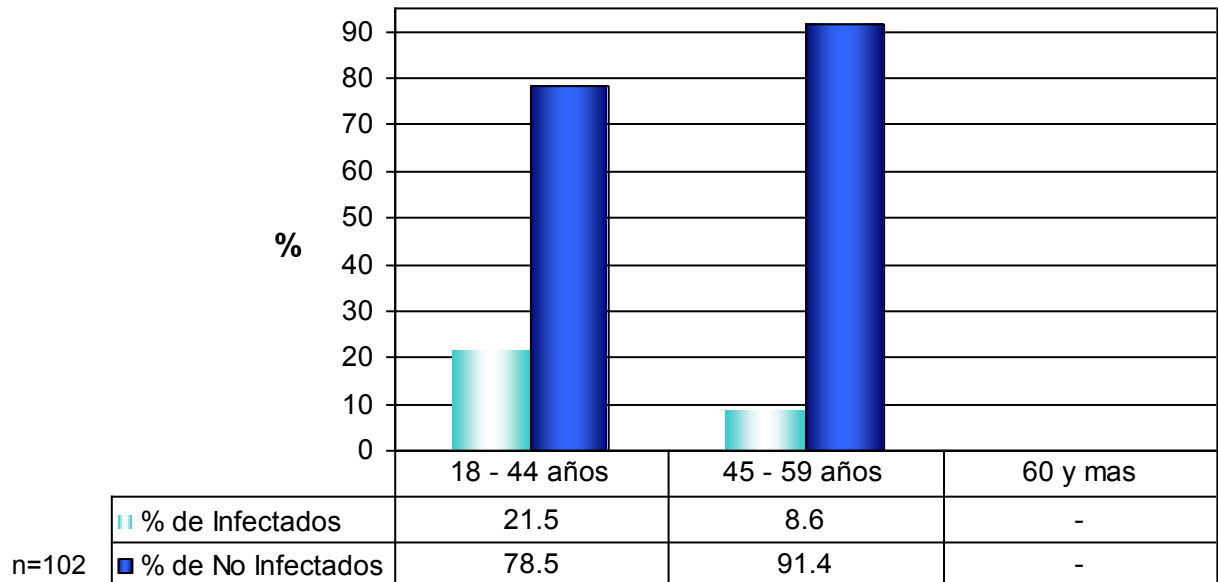


FIGURA 9

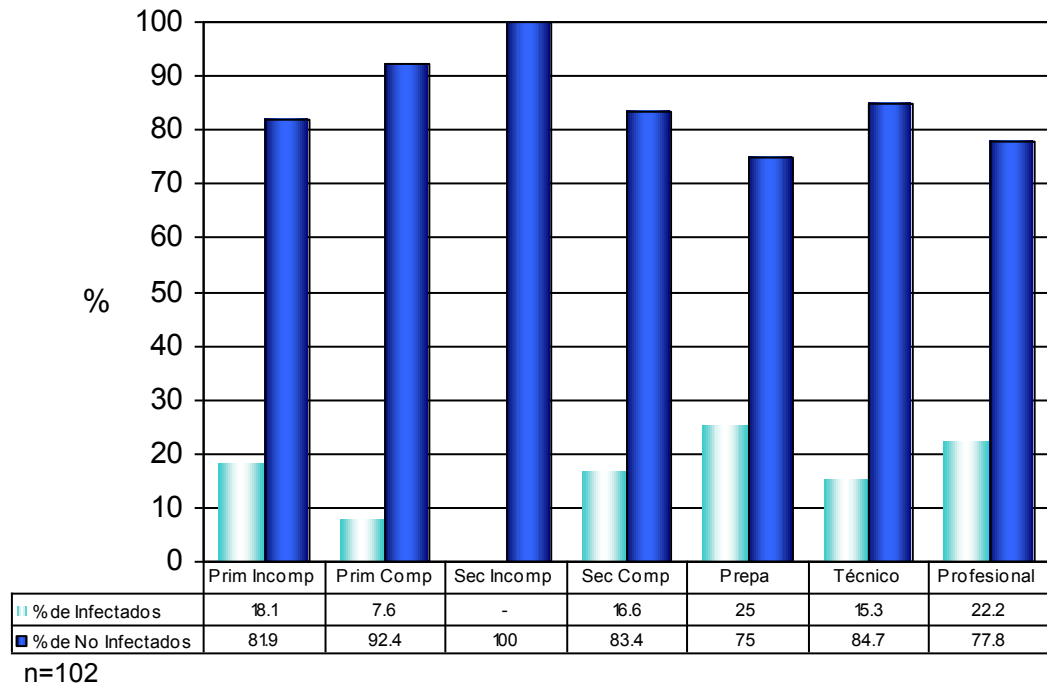
**REACTIVIDAD (INFECCIÓN) EN LOS VECINOS ESTUDIADOS
SEGÚN GRUPO DE EDAD**



También se midió el nivel de escolaridad en este grupo de personas (102) donde predominó en todas los niveles de escolaridad la no reactividad a la prueba ELISPOT (no infección) (Figura 10)

FIGURA 10

REACTIVIDAD (INFECCION) EN LOS VECINOS ESTUDIADOS SEGÚN SU NIVEL DE ESCOLARIDAD



n=102

Se realizó una diferencia de proporciones para analizar la diferencia encontrada de la reactividad de los contactos con la condición bacteriológica del enfermo con tuberculosis pulmonar activa al momento del diagnóstico, en la Tabla 5, se señala que la diferencias encontradas son debidas al azar al obtener una Chi cuadrada de tendencia o gradiente con valor de $p= 0.93$

TABLA 5

ANÁLISIS DE LA DIFERENCIA SEGÚN LA REACTIVIDAD DE LOS CONTACTOS Y LA CONDICION BACTERIOLÓGICA DEL ENFERMO CON TUBERCULOSIS PULMONAR ACTIVA.

BAAR	Reactor		No Reactor		Valor Z	Valor p
	No.	%	No.	%		
+	13	39.4	26	46.4	0.42	0.67
++	13	39.4	15	26.8	1	0.31
+++	7	21.2	15	26.8	0.33	0.73

De igual manera se realizó una diferencia de proporciones para analizar la disparidad encontrada de la reactividad de los contactos con el tiempo de exposición con el enfermo con tuberculosis pulmonar activa, en la Tabla 6, se señala que la diferencias encontradas son significativas al obtener una Chi cuadrada de tendencia o gradiente con valor de $p= 0.002$

TABLA 6

ANÁLISIS DE LA DIFERENCIA DE LA REACTIVIDAD DE LOS CONTACTOS Y EL TIEMPO DE EXPOSICIÓN CON EL ENFERMO CON TUBERCULOSIS PULMONAR ACTIVA.

	Reactor		No Reactor		Valor Z	Valor p
	No.	%	No.	%		
Esporádico	0	0	6	10.7	-	-
Menos de 6 hrs	10	30.3	31	55.4	2.07	0.03
Mas de 6 hrs	23	69.6	19	33.9	3.08	0.002

Además, al analizar el riesgo de Infección Latente Tuberculosa en los contactos de un enfermo con Tuberculosis Pulmonar Activa según el tiempo de exposición, se obtuvo en la Tabla 7, que aquel contacto que tiene exposición de mas de 6 hrs diarias con el enfermo tiene un riesgo (OR) de 4.48 veces mas probabilidad de infectarse que aquel que no cumple con este tiempo, lo anterior con un IC 95 % = 1.77 – 11.30 , con un valor de $p= 0.001$.

TABLA 7

ANÁLISIS DE RIESGO DE INFECCIÓN LATENTE TUBERCULOSA EN LOS CONTACTOS DE UN ENFERMO CON TUBERCULOSIS PULMONAR ACTIVA SEGÚN EL TIEMPO DE EXPOSICIÓN.

		Infectados (reactor)	No Infectados (no reactor)
Tiempo de exposición con el enfermo	Mas de 6 hrs. diarias	23	19
	Menos de 6 hrs. diarias	10	37

De las variables edad, escolaridad, parentesco y tiempo de exposición sometidas a un análisis de regresión logística, se encontró que solo esta última tiene relación para la presencia de reactividad (infección) en los contactos de un enfermo con tuberculosis pulmonar, con un valor de $p= 0.0142$ (Tabla 8)

TABLA 8

PARTICIPACIÓN DE LA EDAD, NIVEL DE ESCOLARIDAD, PARENTESCO Y TIEMPO DE EXPOSICIÓN EN LA REACTIVIDAD DE LOS CONTACTOS DE UN ENFERMO CON TUBERCULOSIS PULMONAR ACTIVA. REGRESIÓN LOGÍSTICA

Variable	OR	IC 95 %		Valor Z	Valor p
Edad	0.99	0.92	1.05	- 0.25	0.79
Escolaridad	0.89	0.52	1.52	-0.39	0.69
Parentesco	1.18	0.68	2.02	0.60	0.54
Tiempo de Exposición	3.63	1.29	10.22	2.45	0.01

En la Tabla 9 se observa el riesgo (OR) de infección latente tuberculosa según el tipo de población , contactos y personas sanas, donde se muestra que los contactos de un enfermo con tuberculosis pulmonar activa tienen un Riesgo (OR) de 3.16 veces mas probabilidad de infectarse en comparación con la población sana, esto con un IC= 1.59 – 6.28 y un valor de $p= 0.007$

TABLA 9

**ANÁLISIS DE RIESGO DE INFECCIÓN LATENTE TUBERCULOSA
SEGÚN TIPO DE POBLACIÓN.**

		Infectados (reactor)	No Infectados (no reactor)
Tipo de población	Contactos de un enfermo con TBP activa	33	56
	Población aparentemente sana(vecinos)	16	86

De manera relevante se comparó la prevalencia de infección latente tuberculosa que se obtuvo en este estudio: en los contactos (37.7%) y en un población sana (15.7%), donde las diferencias encontradas son estadísticamente significativas , ya que se obtuvo un valor de $p= 0.001$

TABLA 10

**ANÁLISIS DE LA DIFERENCIA DE LA PREVALENCIA DE INFECCIÓN
LATENTE TUBERCULOSA EN CONTACTOS DE PACIENTES CON
TUBERCULOSIS PULMONAR ACTIIVA Y UNA POBLACIÓN SANA**

	Contactos	Población Sana (vecinos)
n =	89	102
Infectados	33 (37.7%)	16 (15.7%)
No Infectados	56 (62.9%)	86 (84.3%)

CAPITULO 8

DISCUSIÓN

Este estudio Transversal, Analítico y Comparativo, demostró de manera relevante que se tiene 4.48 veces más riesgo de presentar Infección Latente Tuberculosa (ILT) en los contactos que conviven con el enfermo más de 6 hrs. diarias en comparación con aquellos que se exponen menor tiempo. Además, el riesgo de presentar ILT es de 3.16 veces más en aquellas personas (contactos) que conviven con un enfermo de Tuberculosis Pulmonar Activa en comparación con una población sana.

En relación a la hipótesis se identificó que existe una diferencia significativa entre la prevalencia de ILT de los contactos (37.1 %) de pacientes con Tuberculosis Pulmonar Activa en relación con una población sana (15.7%).

Se identifica mas de un 80 % de la diferencia entre la prevalencia de infección latente tuberculosa en los contactos en relación a un población sana.

El presente trabajo concuerda con la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica quienes expresan que se infectan el 30 % de los contactos, en el presente estudio, fue de un 37%.

Lo anterior habrá que contraponer a lo que García Reza y Molina Gamboa en México han encontrado en relación a la Tuberculina utilizada en Personal de Salud, de un 43 % hasta un 54 % de personas infectadas. Sosa Martínez ha encontrado hasta entre un 60 – 80 % de reactividad en diferentes grupo de

población mexicana. Estos hallazgos deben de dimensionar la importancia en el diagnóstico de personas infectadas, dado que en nuestro país se aplica de manera obligatoria la vacuna BCG desde 1973, a diferencia de la Sensibilidad (96%) y Especificidad (100%) de la prueba de ELISPOT publicada por Lalvani Ajit.

El presente estudio concuerda tanto con Lalvani Ajit y Zellweger J. quienes también identificaron con significancia estadística, una correlación entre el tiempo de exposición y la reactividad al ELISPOT.

Se tiene publicado por Vidal R. que hay una relación entre la reactividad (infección) de los contactos a la Tuberculina con la densidad bacilar en el esputo del enfermo, sin embargo, en el presente estudio donde la reactividad de los contactos fue a través de la prueba ELISPOT no se obtuvo relación significativa entre estas variables.

En lo que respecta a la población sana, Lalvani Ajit publicó un 8% de reactividad a la prueba de ELISPOT, aquí se fue de un 16%. Lo anterior pudiera estar dado por la prevalencia de la Tuberculosis en los países de referencia : Inglaterra 11.0; México 36.5 casos por cada 100 mil habitantes.

Los hallazgos anteriores permiten priorizar el apego al estudio de contactos enfatizando en aquellos que tengan más de 6 hrs. diarias de exposición con el enfermo, sin importar la condición bacteriológica del paciente. Esto trae por consecuencia el poder modificar la cadena de transmisión sobre todo dentro del núcleo-familiar.

CAPITULO 9

CONCLUSIONES, PERSPECTIVAS

9.1. Conclusiones

PRIMERA. Un 37% de los contactos de personas con Tuberculosis Pulmonar en este estudio, se identificaron como infectados en comparación a los sanos.

SEGUNDA. Existe en la literatura un relación de la reactividad a la TST y la condición Bacteriológica del enfermo, mientras que no hubo significancia en nuestros resultados.

TERCERA. El riesgo de presentar ILT es de 3.16 veces más en aquellas personas (contactos) que conviven con un enfermo de Tuberculosis Pulmonar Activa en comparación con una población sana .

CUARTA. En población sana la reactividad al ELISPOT reportada (Lalvani 2001), es de 8%, mientras que en este estudio se obtuvo un 15.7%

QUINTA . No hay relación entre la Reactividad en los Contactos y su Escolaridad, Edad y Parentesco.

SEXTA. La mayor proporción de reactividad no debida al azar en nuestro estudio se encontró asociado a la condición de ser esposo(a) del enfermo.

SEPTIMA. La reactividad a la TST en población mexicana mayor de 18 años va de un 51 % hasta un 80%, contrario a los que se encuentra con la reactividad al ELISPOT, la cual fue de un 37%, expresando esto sobrediagnóstico.

OCTAVA. Es más de un 80 % la diferencia entre la prevalencia de la Infección Latente Tuberculosa (ILT) encontrada en los contactos (37.1%) de pacientes con TBP que la encontrada en una población sana (15.7%).

9.2. Perspectivas

PRIMERO. Informar a las autoridades sanitarias para que dentro de las acciones de control de la Tuberculosis Pulmonar se de particular atención al tiempo de exposición de los contactos (mas de 6 hrs. diarias) como un parámetro de riesgo de infección que a futuro lo puede transformar hacia un enfermo de tuberculosis.

SEGUNDO. Implementar el manejo de la Infección Latente Tuberculosa y evaluar su impacto en la ruptura de las microepidemias principalmente intradomiciliaria.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Cole, S. T., Brosch R., Parkhill J., Garnier T., Churcher C., Harris D., and et al. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature* 1998;393:537–544.
- 2.-Mahairas, G. G., Sabo P. J., Hickey M. J., Singh D. C., and Stover C. K... Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis*. *J. Bacteriol.* 1996 ; 178:1274–1282.
- 3.-Harboe, M., Oettinger T., Wiker H. G., Rosenkrands I., and Andersen. P.. Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in *Mycobacterium tuberculosis* and virulent *Mycobacterium bovis* and for its absence in *Mycobacterium bovis* BCG. *Infect. Immun.* 1996 ; 64:16–22.
- 4.-Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA2-1993, para la Prevención y Control de la Tuberculosis en la Atención Primaria a la Salud. 23 Marzo 2000.
- 5.-Guevara A, Juárez A, Zenteno R. Tuberculosis y la importancia de incorporar nuevas tecnologías diagnósticas. *MEDUNAB* 2003; 6(16): 46 – 51
- 6.-Diagnostico Situacional de Salud. Coordinación de Información en Salud. 2000-2003. IMSS Nuevo León
- 7.-Ewer Katie, Deeks Jonathan. Comparasion of t-cell-based assy with tuberculin skin test for diagnosis of Micobaterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak. *The Lancet.* 2003; 361: 1168-1173
- 8.-Lennette EH, Balows A, Hasuler WJ, Truant JP. *Microbiología Clínica.* México: Interamericana, 3 ed, 1983.
- 9.- Singh M., Mynak M. L., Kumar L.. Prevalence and risk factors for transmission of infection among children in houdehold contact with adults having pulmonary tuberculosis. *Arch Dis Child,* 2005: 90 ; 624-628
- 10.-SEPAR Guidelines. Guidelines for tuberculosis prevention *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 441 - 451
- 11.-Vidal R, Miravittles M, Cayla JA, Torrella M, De Gracia J, Forell F. Increased risk of TB transmission in families whit microepidemia. *Eur Respir J* 1997 ;10:1327-31.

-
- 12.-Onorato IM. TB outbreaks in the United States. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:S121-S6
 - 13.-Caminero JA, Pena MJ, Campos-Herrero I, Rodríguez JC, Alfonso O, Martín XC, et al. Exogenous reinfection with tuberculosis on a European island with a moderate incidence of disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:717-20
 - 14.- Lalvani Ajit .Tuberculosis and tuberculin skin testing . *Lancet* 2001; 357 : 20 17-21
 - 15.-Arend Sandra M., Engelhard Anrik C. F. , Tuberculin Skin Testing Compared with T-Cell Responses to Mycobacterium tuberculosis-Specific and Nonspecific Antigens for Detection of Latent Infection in Persons with Recent Tuberculosis Contact. *Clinical And Diagnostic Laboratory Immunology*, 2001 : 8 – 6 ; 1089-1096
 - 16.-Huebner, R. E., Schein M. F., and Bass J. B., Jr.. The tuberculin skin test. *Clin. Infect. Dis.* 1993; 17:968–975.
 - 17.-American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *AmJ Respir Crit Care Med* 2000;161(4 Pt 2):S221– 47.
 - 18.-Pollock, J. M., and Andersen P. The potential of the ESAT-6 antigen secreted by virulent mycobacteria for specific diagnosis of tuberculosis. *J. Infect. Dis.* 1997; 175:1251–1254.
 - 19.- Demangel Caroline, Brodin Priscille, Cockle Paul J.. Cell Envelope Protein PPE68 Contributes to Mycobacterium tuberculosis RD1 Immunogenicity Independently of a 10- Kilodalton Culture Filtrate Protein and ESAT 6 . *Infection and Immunity*, 2004 ; 72: 4; 2170 -2176
 - 20.- Soysal A, Millington KA, Bakir M, Dosanjh D, Aslan Y, Deeks JJ, Efe S, Staveley I, Ewer K, Lalvani A. . Effect of BCG vaccination on risk of Mycobacterium tuberculosis infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study. *The Lancet* , 2005, 366: 1443-1451
 - 21.- Kanaujia G. V. , Motzel S., Garcia M. A. . Recognition of ESAT 6 sequences by antibodies in sera of Tuberculosis Nonhuman primates. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* , 2004., 11-1; 222-226

-
- 22.-Lein, A. D., Reyn C. F. Von, Ravn P., Horsburgh C. R., Jr., L. N. Alexander, and Andersen P... Cellular immune responses to ESAT-6 discriminate between patients with pulmonary disease due to *Mycobacterium avium* complex and those with pulmonary disease due to *Mycobacterium tuberculosis*. Clin. Diagn. Lab. Immunol. 1999 ; 6:606–609.
- 23.- Waters W. R., Nonnecke B. J. , Palmer M. V... Use of Recombinant ESAT 6 : CFP – 10 Fusion Protein for Differentiation of Infections of Cattle by *Mycobacterium bovis* and by *M. avium* subsp. *Avium* and *M. avium* subsp. *Paratuberculosis*. Clinical and diagnostic Laboratory Immunology , 2004; 11-4; 729-735
- 24.-Mustafa, A. S., Amoudy H. A., Wiker H. G., Abal A. T., Ravn P., Oftung F., and Andersen P... Comparison of antigen-specific T-cell responses of tuberculosis patients using complex or single antigens of *Mycobacterium tuberculosis*. Scand. J. Immunol. 1998 ; 48:535–543.
- 25.-Ravn, P., Demissie A., Eguale T., Wondwosson H., Lein D., Amoudy H. A., Mustafa A. S., Jensen A. K., Holm A., Rosenkrands I., Oftung F., Olobo J., Von Reyn F., and Andersen P... Human T cell responses to the ESAT-6 antigen from *Mycobacterium tuberculosis*. J. Infect. Dis. 1999 ; 179:637–645.
- 26.-Ulrichs, T., Munk M. E., Mollenkopf H., Behr-Perst S., Colangeli R., M. L. Gennaro, and Kaufmann S. H. E... Differential T cell responses to *Mycobacterium tuberculosis* ESAT6 in tuberculosis patients and healthy donors. Eur. J. Immunol. 1998 ; 28:3949–3958.
- 27.-Arend, S. M., Andersen P., Van Meijgaarden K. E., Skjøt R. L. V., Subronto Y. W., Van Dissel J. T., and Ottenhoff T. H. M... Detection of active tuberculosis infection by T cell responses to early-secreted antigenic target 6-kDa protein and culture filtrate protein 10. J. Infect. Dis. 2000 ; 181:1850–1854.
- 28.- Ravn Pernillo, Munk Martin E., Andersen Ase B. . Prospective of a Wole-Blood test using *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigens ESAT – 6 and CFP – 10 for Diagnosis of Active Tuberculosis. Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology, 2005 ; 12 : 4; 91-496
- 29.- Munk, M. E., Arend S. M., Brock I., Ottenhoff T. H., and Andersen P... Use of ESAT-6 and CFP-10 antigens for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. J. Infect. Dis. 2001 ; 183:175–176.

- 30.-Skjøt, R. L. V., Oettinger T., Rosenkrands I., Ravn P., Brock I., Jacobsen S., and Andersen P... Comparative evaluation of low-molecular-mass proteins from *Mycobacterium tuberculosis* identifies members of the ESAT-6 family as immunodominant T-cell antigens. *Infect. Immun.* 2000 ; 68:214–220.
- 31.- Pinxteren Van, L. A. H., Ravn P., Agger E. M., Pollock J., and Andersen P.. Diagnosis of tuberculosis based on the two specific antigens ESAT-6 and CFP10. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2000 ; 7:155–160.
- 32.- Whalen Christopher C.. Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection. *JAMA*, 2005, 293; 22: 2785-2787
- 33.-Lalvani A, Pathan AA, McShane H, et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163 : 824–8.
- 34.-Chapman AL, Munkanta M, Wilkinson KA, et al. Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of *Mycobacterium tuberculosis*-specific T cells. *AIDS* 2002; 16:2285– 93.
- 35.-Lalvani A, Nagvenkar P, Udwadia Z, et al. Enumeration of T cells specific for RD1-encoded antigens suggests a high prevalence of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in healthy urban Indians. *J Infect Dis* 2001;183 : 469–77.

GLOSARIO

Baciloscopia negativa, a la demostración de ausencia de bacilos ácido-alcohol resistentes, en la lectura de 100 campos del frotis de la expectoración, o cualquier otro espécimen.

Baciloscopia positiva, a la demostración de uno o más bacilos ácido-alcohol resistentes, en la lectura de 100 campos del frotis de la expectoración o de cualquier otro espécimen.

Caso de tuberculosis, a la persona en quien se establece el diagnóstico de tuberculosis y se clasifica en caso confirmado o caso no confirmado, por bacteriología o histopatología.

Caso de tuberculosis confirmado, al enfermo cuyo diagnóstico de tuberculosis ha sido comprobado por Baciloscopia, cultivo o histopatología.

Caso nuevo, al enfermo en quien se establece el diagnóstico de tuberculosis por primera vez.

Caso probable, a toda persona que tiene tos con expectoración o hemoptisis, sin importar el tiempo de evolución y capaz de producir una muestra de esputo. En niñas y niños, tos con o sin expectoración, durante dos o más semanas.

Contacto, a la persona que ha estado en relación directa con una persona enferma de tuberculosis bacilífera y que ha tenido la oportunidad de contraer la infección.

Conversión de PPD, a la reactividad al PPD en una persona previamente PPD negativo.

Curación, al caso de tuberculosis en el que desaparecen los signos clínicos y tiene Baciloscopia negativa en los dos últimos meses o cultivo negativo al final del tratamiento.

Estudio de contactos, a las acciones dirigidas para diagnosticar personas infectadas o enfermas, que han sido contactos de pacientes con tuberculosis.

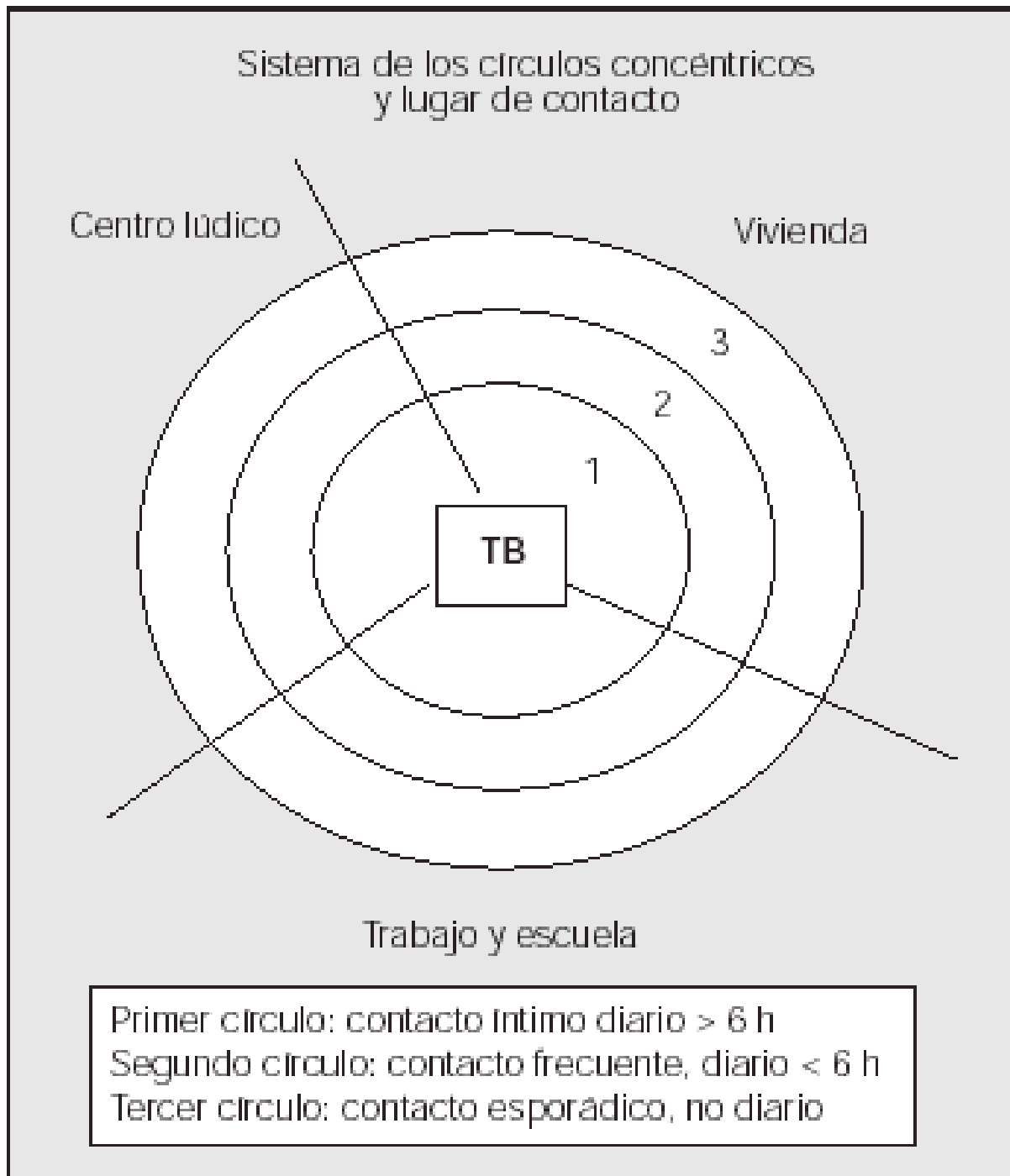
Examen bacteriológico, a la Baciloscopia o cultivo de la expectoración o de otros especímenes.

Infección tuberculosa, a la(s) persona(s) con PPD(+), sin manifestaciones clínicas de enfermedad.

Reactor al PPD, a la persona que a las 72 horas de aplicar el PPD, presenta induración intradérmica de 10 mm o más, en el sitio de la aplicación de 2 UT de PPD RT 23. En menores de cinco años con o sin BCG, recién nacidos, niñas y niños desnutridos y personas inmunodeprimidas, se considera reactor a quien presente induración de 5 mm o más.

APÉNDICE A

SISTEMA DE CIRCULOS CONCÉNTRICOS PARA LA
IDENTIFICACIÓN DE CONTACTOS



APÉNDICE B

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

FORMA DE PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA EN EL PROYECTO**PREVALENCIA DE INFECCION LATENTE TUBERCULOSA (ILT) EN
CONTACTOS DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR ACTIVA
EN EL ARA METROPOLITANA DE MONTERREY**

Fecha: _____ / _____ / _____

A QUIEN CORRESPONDA

Declaro libre y voluntariamente que acepto participar en este proyecto de investigación que se realiza en los departamentos de Medicina Preventiva de las Unidades Medicas del Instituto Mexicano del Seguro Social del área Metropolitana de Monterrey cuyo objetivo es detectar la infección de tuberculosis latente que puede ocurrir en personas que viven con un enfermo que tiene esta enfermedad.

Entiendo que mi participación consistirá únicamente en proporcionar o permitir que se obtengan 2 muestras de sangre y que se realice una prueba en el brazo lo cual no representa riesgo alguno para mi salud.

Entiendo que estoy en mi derecho de solicitar cualquier aclaración y obtener información sobre la investigación en cualquier momento del desarrollo de esta. Además entiendo que estoy en libertad de retirarme en el momento que desee y si tomara esta decisión no me afectara en futuros tratamientos que requiera en ninguna de las instituciones.

Entiendo que la información obtenida de la investigación será manejada en forma confidencial y que en ningún momento se violara mi privacidad.

Firma
Paciente

Firma
Testigo

Nombre: _____
Dirección: _____

Nombre: _____
Dirección: _____

Investigador:
Nombre: _____
Dirección: _____

RESUMEN AUTOBIOGRAFICO

José Heriberto Fabela Rodríguez

Candidato para el Grado:

DOCTOR EN MEDICINA

Tesis: PREVALENCIA DE INFECCION LATENTE TUBERCULOSA EN CONTACTOS DE PACIENTES CON TUBERCULOSIS PULMONAR ACTIVA

Campo de estudio: Salud Pública, Epidemiología

Biografía:

Datos Personales: Nacido en Monterrey Nuevo León, el 26 de Junio de 1961, Hijo de José Heriberto Fabela López y María de la Luz Rodríguez Flores . Casado con María Eugenia Valdez Treviño y con 3 hijas Flor, Graciela y Rocío Fabela Valdez.

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

Grados Obtenidos: Médico Cirujano y Partero 1984.
Especialidad en Medicina Familiar 1985 -1987
Maestría en Salud Pública 1987-1988

Experiencia Profesional:

Maestro del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León desde 1988.

Médico Epidemiólogo del Instituto Mexicano del Seguro Social desde 1990.