



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Comparación de la prueba de tuberculina contra la prueba de liberación de interferón gamma (QuantiFERON®) en la detección de tuberculosis en pacientes oncológicos de la consulta de neumología de la Universidad Nacional de Colombia.

Javier Leonardo Galindo Pedraza

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina
Bogotá D.C., Colombia
2016

Comparación de la prueba de tuberculina contra la prueba de liberación de interferón gamma (QuantiFERON®) en la detección de tuberculosis en pacientes oncológicos de la consulta de neumología de la Universidad Nacional de Colombia.

Javier Leonardo Galindo Pedraza

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de:

Especialista en Neumología clínica.

Director (a):

Dr., Edgar Alberto Sánchez Morales

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina
Bogotá D.C., Colombia

2016

Agradecimientos

Deseo agradecer a Adriana Catalina Galeano Tapias, médica internista y epidemióloga clínica, por toda la colaboración en el análisis estadístico y epidemiológico de este trabajo; sin sus aportes es indudable que no hubiera podido ser posible completar esta labor. Mis agradecimientos no sólo involucran su aporte académico sino su apoyo a mis proyectos en los cuales para mi fortuna ha estado presente.

Agradezco el apoyo recibido de la doctora Ana Margarita Baldión Elorza, médica patóloga del Departamento de Patología y Laboratorios de la Fundación Santa Fe de Bogotá, así como a la Subdirección de Estudios Clínicos de esta institución. Su colaboración permitió llevar a cabo el desarrollo del diseño del estudio, el procesamiento de las muestras y su financiación global.

De igual forma extendiendo mi gratitud a Ana Milena Calleja Gutiérrez y David Alfonso Suárez Zamora por la ayuda en la recolección de los datos de los pacientes incluidos en la cohorte.

Resumen

Antecedentes.

La tuberculosis es un importante problema de salud pública a nivel mundial, se puede desarrollar en 5% a 10% de las personas con infección latente, especialmente en poblaciones a riesgo como los pacientes con cáncer. La tamización oportuna de la tuberculosis latente podría ser crucial para el control de la enfermedad.

Objetivo.

Determinar la concordancia entre la prueba cutánea de tuberculina y una prueba de liberación de interferón-gamma (QuantiFERON®) para el diagnóstico de tuberculosis latente en pacientes con cáncer.

Materiales y métodos.

Se realizó un estudio de corte transversal en adultos con diagnóstico de cáncer sin evidencia de tuberculosis activa. Evaluamos de forma simultánea ambas pruebas. Determinamos la prevalencia de positividad de las pruebas, la concordancia entre las mismas y realizamos una regresión logística para determinar los predictores de discordancia.

Resultados.

Se incluyeron 88 pacientes con diferentes tipos de cáncer, la mayoría fueron neoplasias de piel y tejidos blandos (23.86%) y del tiroides (19.32%). La prevalencia de tuberculosis latente fue de 26.14%. La concordancia entre las pruebas fue moderada ($\kappa = 0.47$, IC 95%

0.23 a 0.7). Tuvimos resultados discordantes en siete pacientes con tuberculina positiva/QuantiFERON® negativo y en siete pacientes con tuberculina negativa/QuantiFERON® positivo. En el análisis univariado ninguna variable se asoció con la posibilidad de tener un resultado discordante.

Conclusión.

Encontramos una concordancia moderada entre las pruebas para la detección de tuberculosis latente, por lo que sus resultados no son asimilables. Los datos actuales se deben tener presentes para realizar nuevos estudios que evalúen el desempeño de estas pruebas.

Palabras clave: Tuberculosis Latente, Prueba de Tuberculina, Ensayos de Liberación de Interferón gamma.

Abstract

Background.

Tuberculosis is a major public health problem worldwide; it can develop in 5% to 10% of persons with latent infection, especially in populations such as patients with cancer. Early screening for latent tuberculosis could be crucial for the control of the disease.

Objective.

To determine the concordance between tuberculin skin test and an interferon-gamma release assay (QuantiFERON®) for diagnosing latent tuberculosis in patients with cancer.

Materials and methods.

We conducted a cross-sectional study in adults diagnosed with cancer with no evidence of active tuberculosis. We evaluate simultaneously both tests. We determined the prevalence of positive tests, the correlation between them, and performed a logistic regression to determine predictors of discordance.

Results.

We included 88 patients with different types of cancer, most were skin and soft tissue (23.86%) and thyroid (19.32%) malignancies. Prevalence of latent tuberculosis was 26.14%. Agreement between tests was moderate ($\kappa= 0.47$, CI 95% 0.23 to 0.7). We had discordant results in seven patients with positive tuberculin/negative QuantiFERON® and in seven patients with negative tuberculin/positive QuantiFERON®. In univariate analysis, no variable was associated with the possibility of having a discordant result.

Conclusion.

We found moderate agreement between tests for detection of latent tuberculosis infection, so its results are not comparable. Current data must be present for further studies to evaluate the performance of these tests.

Keywords: Latent Tuberculosis, Tuberculin Test, Interferon-gamma Release Tests.

Contenido

	Pág.
Resumen	VII
Antecedentes.	VII
Objetivo.	VII
Materiales y métodos.	VII
Resultados.	VII
Conclusión.	VIII
Abstract	IX
Background.	IX
Objective.	IX
Materials and methods.	IX
Results.	IX
Conclusion.	X
Lista de figuras	XIII
Lista de tablas	XIV
Introducción	1
1. Marco teórico	3
1.1 Carga global y epidemiología de la tuberculosis	3
1.2 Fisiopatología de la tuberculosis latente	5
1.3 Diagnóstico de la infección latente.....	6
1.4 Tuberculosis y cáncer	9
2. Pregunta de investigación	13
3. Objetivos	15
3.1 Objetivo general.....	15
3.2 Objetivo secundario	15
3.3 Objetivos específicos	15
4. Materiales y métodos	17
4.1 Diseño del estudio	17
4.2 Criterios de inclusión y exclusión	19
4.3 Cálculo del tamaño de la muestra.....	20
4.4 Análisis estadístico de los datos	20
4.5 Control de los datos y sesgos	21

5. Consideraciones éticas	23
6. Resultados	25
7. Conclusiones y recomendaciones	37
7.1 Conclusiones.....	37
7.2 Recomendaciones.....	41
A. Anexo: Tabla operacional de variables	43
B. Anexo: Formato de consentimiento informado	47
C. Anexo: Formato del instrumento de recolección de datos.....	53
Bibliografía	57

Lista de figuras

	Pág.
Figura 6-1: Curva ROC de la prueba tuberculina para predecir el resultado de la prueba de QuantiFERON®.....	35

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 6-1: Características demográficas, clínicas y paraclínicas de la cohorte.	26
Tabla 6-2: Distribución de los resultados de las pruebas de tuberculina y QuantiFERON® en la cohorte.	29
Tabla 6-3: Distribución de las características de la cohorte estratificadas por resultados de las pruebas de tuberculina y QuantiFERON®.	30
Tabla 6-4: Factores de riesgo asociados en el análisis univariado con la obtención de resultados discordantes entre las pruebas diagnósticas.	33
Tabla 6-5: Exactitud de la prueba de tuberculina con diferentes puntos de corte para predecir el resultado de la prueba de QuantiFERON®.	36

Introducción

La tuberculosis continúa siendo un problema de salud pública de importancia debido a la morbilidad y mortalidad que acarrea en el contexto mundial. Cerca de una tercera parte de la población es portadora del microorganismo y un 10% de ellos presentará en algún momento de su vida la manifestación de la enfermedad. La disminución global de la frecuencia de la infección se encuentra dentro de los Objetivos de Desarrollo del Milenio dictados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el año 2050.

La transmisión se produce mediante contacto directo persona a persona por gotas aerosolizadas. La infección tiene tres posibles desenlaces, el de una enfermedad aguda denominada tuberculosis activa primaria, el de una respuesta inmune adquirida que logra controlar la infección sin erradicarla denominada tuberculosis latente y el de una reactivación tardía luego del control inicial denominada tuberculosis postprimaria.

Las formas latentes presuponen un grupo de riesgo para el control de la enfermedad ya que su detección y, por ende, su tratamiento puede no definirse ante la ausencia de una clínica manifiesta que permita su identificación.

En la tuberculosis latente algunos microorganismos sobreviven dentro del huésped en un estado de baja tasa metabólica y replicación que les permite subsistir y evadir la respuesta inmune. Ciertos factores de riesgo que alteran la inmunidad celular, dentro de los que se encuentra al cáncer, pueden inducir a la reactivación de la infección. La identificación de los casos de tuberculosis latente en las poblaciones a riesgo es primordial para disminuir los casos incidentes de la enfermedad.

Debido a que el cáncer es una condición que ha aumentado su frecuencia la asociación con la tuberculosis es cada vez más probable. El cáncer implica grados variables de inmunosupresión secundarios a la propia neoplasia y al uso de tratamientos inmunosupresores que pueden activar la infección, por lo que determinar el

comportamiento de la tuberculosis latente en el cáncer resulta ser de gran relevancia. Aunque existen datos sobre la asociación entre cáncer y tuberculosis la información es escasa, particularmente en la detección y el manejo de las formas latentes.

Los ensayos diagnósticos para identificar la tuberculosis latente no son óptimos y varían notoriamente en sus costos. En la población oncológica estos ensayos no se han evaluado a plenitud, los estudios son escasos y han involucrado casi exclusivamente a pacientes con neoplasias hematológicas, por lo que se desconoce cuál estrategia diagnóstica debe ser la de elección, más aún en países en vía de desarrollo.

No existe un estándar de oro para el diagnóstico del estado de latencia de la infección tuberculosa por lo que la evaluación directa de las pruebas diagnósticas mediante estudios de concordancia es una de las aproximaciones más usadas para evaluar su desempeño.

Debido a sus altos costos la OMS ha recomendado el uso de los ensayos de liberación de interferón-gamma sólo para países de altos ingresos económicos, por tal razón la tuberculina mantiene un papel preponderante dentro del diagnóstico de esta condición en países con bajos ingresos a pesar de ser una prueba con mayores posibilidades de tener falsos positivos.

En consideración a la prevalencia de ambas patologías, al uso extensivo de la vacunación con BCG (bacilo de Calmette-Guérin) en nuestro medio y al costo que acarrea cada una de las intervenciones se debe ampliar el estudio sobre el rendimiento de estas pruebas para definir protocolos de tamización aplicables a nuestra realidad en este grupo específico de pacientes.

Este proyecto busca determinar a través de un estudio de concordancia, en ausencia de un patrón diagnóstico de referencia, si existen diferencias en el rendimiento diagnóstico de estos ensayos para la detección de tuberculosis latente en pacientes con diferentes tipos de neoplasias, sólidas o hematológicas, en distintos estadios clínico-patológicos de la enfermedad.

1. Marco teórico

1.1 Carga global y epidemiología de la tuberculosis

La tuberculosis es la mayor causa de mortalidad relacionada a enfermedades infecciosas en el mundo. De acuerdo a la organización mundial de la salud (OMS), en el año 2014 se estima que 9.6 millones de personas desarrollaron tuberculosis y que 1.5 millones murieron a causa de la enfermedad [1]. Aunque la mortalidad ha disminuido un estimado de 45% entre los años de 1990 y de 2014 su frecuencia actual sigue siendo inaceptablemente alta dado que la mayoría de las muertes por tuberculosis son prevenibles. Es un objetivo para la OMS lograr el control definitivo de esta enfermedad, por lo que se encuentra incluido dentro de los Objetivos de Desarrollo del Milenio para el año 2050 [1].

Las restricciones en el acceso al servicio médico, el debilitamiento de los programas de salud, el desarrollo de multidrogorresistencia, la infección por el VIH y las limitaciones de las pruebas diagnósticas son obstáculos en el control de la infección [2, 3].

América tiene un 3% de los casos reportados en el mundo, en el año 2011 se produjeron 268.400 casos nuevos de tuberculosis (28 casos/100.000 habitantes) la mayoría de ellos en Sudamérica [4]. En general la frecuencia de la enfermedad ha disminuido en el mundo y la región de las Américas ha mantenido esta tendencia en los últimos años, a pesar de ello las metas de control no son óptimas [1, 4].

De las personas expuestas al bacilo de la tuberculosis un 30% adquirirá la infección, no obstante la mayoría de ellos no presentaran la enfermedad, algunos eliminarán del todo al germen y otros lo mantendrán en un estado de latencia [3]. La reactivación de la tuberculosis que se establece como latente se presenta en un 10% de los casos a lo largo de la vida, la mitad de ellos se manifiestan en los primeros 5 años posteriores al contacto

inicial; la tasa de reactivación es mucho mayor en pacientes con VIH, alcanzando un 10% por año [3, 5].

Se han encontrado múltiples factores de riesgo que benefician la reactivación de la enfermedad, todos ellos involucrados en la disrupción de la actividad inmune contra el microorganismo. Dentro de ellos se destaca a la infección por VIH, la desnutrición, el tabaquismo, la polución del aire, el alcoholismo, la silicosis, la diabetes, la falla renal, el cáncer y el uso terapéutico de inmunosupresores, de todos ellos la infección por VIH es la que acarrea el mayor riesgo y, por lo tanto, es el grupo que presupone mayor atención y necesidad de tratamiento [5, 6].

La OMS en su plan global para el control de la tuberculosis ha propendido por la detección temprana de los casos mediante la implementación de ensayos diagnósticos, especialmente en países con alta prevalencia de tuberculosis [1]. La infección latente es un peligro para el control global de la tuberculosis ya que al no manifestarse clínicamente dificulta la detección y el tratamiento de los casos, por lo tanto, una estrategia de erradicación de la tuberculosis requiere de mejores herramientas para la identificación y el tratamiento oportuno de individuos con la infección latente a riesgo de desarrollar la enfermedad activa [7].

En Colombia la incidencia de la tuberculosis ha disminuido progresivamente, pero aún representa una carga epidemiológica relevante en mortalidad y morbilidad. Colombia ocupa el quinto lugar en casos incidentes de toda las Américas, siendo el segundo de la región andina luego de Perú [4]. En el año 2015 se reportaron 12.912 casos nuevos de tuberculosis, con una tasa de 25 casos/100.000 habitantes, un 81.4% de los casos correspondieron a una presentación pulmonar [2]. La mortalidad atribuida a la enfermedad en el año 2015 fue de 2.5 muertes/100.000 habitantes, correspondiendo a la cuarta causa de mortalidad por enfermedades transmisibles en Colombia, lo que equivale al 10% de las muertes por este tipo de patologías [2, 8].

1.2 Fisiopatología de la tuberculosis latente

El contagio con el *Mycobacterium tuberculosis* ocurre una vez el bacilo entra al alvéolo pulmonar, allí es fagocitado por los macrófagos alveolares y las células dendríticas que inician la respuesta inmune contra el germen invasor [3]. La interacción inicial del germen es mediada por receptores que reconocen principalmente moléculas de su pared lipídica, dentro de ellos se encuentran los receptores de la familia C-tipo lectina (DC-SIGN), de manosa y los Toll-like (TLR 2, TLR 4 y TLR 9), en otros; el reconocimiento del *M. tuberculosis* da inicio a la acción efectora de la inmunidad celular innata [3, 9].

Algunas de las células presentadoras de antígenos migran por el sistema linfático al sistema retículoendotelial, principalmente a los ganglios linfáticos de las estaciones mediastinales, donde se inicia la respuesta celular de tipo adaptativo estimulando a los linfocitos T [3, 10]. La respuesta inmune que se desencadena por los linfocitos es predominantemente de tipo TH1, la cual usa como mediadores bioquímicos al interferón (IFN) γ , el factor de necrosis tumoral (TNF) α , la IL-2, la IL-12 y la IL-15 que promueven la proliferación e invasión de células mononucleares al parénquima pulmonar para eliminar la infección; el proceso concluye con la conformación de un granuloma que actúa como barrera inmunológica contra la propagación de la infección [5, 10]. En el granuloma el *M. tuberculosis* es sometido a condiciones de hipoxia, a un pH ácido y a especies reactivas de oxígeno, ante esta clase de retos el germen puede expresar una variada cantidad de genes que condicionan un estado de dormancia que le permiten minimizar su actividad metabólica para subsistir [5, 10]. Si bien el granuloma es el medio para evitar la propagación de la infección, puede ser insuficiente para erradicar al microorganismo.

Los linfocitos T CD4 dirigen la acción contra el *M. tuberculosis* induciendo a la apoptosis de los macrófagos infectados por interacción de la vía Fas/FasL y estimulan la función citotóxica de los linfocitos CD8 para destruir directamente el microorganismo dentro de las células por granulinas [7, 10]. El microorganismo puede evitar la apoptosis celular e inducir la muerte por necrosis que facilita la liberación de bacilos a nuevos macrófagos susceptibles de ser infectados [9].

La producción de IFN γ por los linfocitos T CD4 tiene un papel necesario en la activación del macrófago y en la formación del granuloma, sin embargo, no es suficiente para lograr

el control de la infección, se ha demostrado que en personas con VIH independiente de su conteo de las células CD4 se aumenta la posibilidad de reactivar la tuberculosis latente y de presentar formas de tuberculosis extrapulmonar [3, 9]. En general cualquier proceso que altere la inmunidad celular puede favorecer la desintegración del granuloma y la reactivación de la infección [7].

El estado de latencia de la tuberculosis refleja una adaptación del *M. tuberculosis* a condiciones extremas y una incapacidad del sistema inmune para erradicar definitivamente a la infección [7, 10].

1.3 Diagnóstico de la infección latente

Para el diagnóstico de la tuberculosis latente se dispone de dos tipos de pruebas diagnósticas, la prueba cutánea de tuberculina y los ensayos de liberación de IFN γ (Interferon Gamma Release Assay - IGRA), además, para la condición de latencia se requiere de la ausencia de síntomas y de signos radiológicos que impliquen enfermedad activa [7]. Las pruebas diagnósticas deben tener idealmente la suficiente certeza para identificar a quienes verdaderamente hospedan al microorganismo, evitando así un tratamiento innecesario en los casos de falsos positivos o la ausencia de un tratamiento oportuno en los casos de falsos negativos en pacientes con factores de riesgo para la progresión a la enfermedad [11].

La prueba cutánea de tuberculina se basa en una respuesta de hipersensibilidad retardada tipo IV a antígenos del microorganismo, fue desarrollada inicialmente como una posible opción terapéutica por Robert Koch pero ante su incapacidad para controlar la infección tomó una nueva utilidad como prueba diagnóstica al desarrollarse el derivado purificado de proteínas (PPD) del *M. tuberculosis* hace cerca de 70 años, convirtiéndose así en el estándar para la evaluación de tuberculosis latente [7, 12]. En esta prueba se inyecta intradérmicamente la PPD, una mezcla de cientos de antígenos extraídos de cepas de *M. tuberculosis* en cultivo, valorando el desarrollo de inflamación local que pudiera indicar memoria inmunológica por una exposición previa del huésped a la tuberculosis [12]. El método de aplicación más comúnmente usado es el de Mantoux, en el que se inyecta en

el antebrazo 5 U de tuberculina en un solo tiempo, inspeccionando el sitio 48 a 72 horas después para medir el desarrollo de induración [5, 12].

El resultado de la prueba se interpreta a la luz de la prevalencia de la enfermedad en la población evaluada, a los antecedentes clínicos del huésped en estudio y a su estado inmune, se usan de forma arbitraria los puntos de corte ≥ 5 mm, ≥ 10 mm y ≥ 15 mm para definir positividad en cada una de las poblaciones conforme a su riesgo de reactivación [5, 12, 13].

La prueba tiene limitaciones técnicas a nombrar, por ejemplo debe ser aplicada por personal con experiencia, el paciente debe retornar al laboratorio para la lectura de la prueba y la lectura de la induración debe ser correcta [12].

Una causa común de falsos positivos de la tuberculina se debe a la vacunación previa con BCG (bacilo de Calmette-Guérin, un extracto atenuado de *Mycobacterium bovis*) y en menor medida a la exposición a micobacterias no tuberculosas [12]. El *M. bovis* comparte varios antígenos con el *M. tuberculosis*, así pues la vacunación con BCG al ser de uso frecuente (en el año 2008 en Colombia la cobertura de vacunación con BCG en niños y niñas menores de un año en Colombia fue de 92.6%) aumenta el riesgo de falsos positivos de 3.8 a 24.7 veces, siendo más probable en aquellos que han recibido la vacunación en los 10 años previos a la medición [8, 14]. La prueba también puede hacerse positiva si se hacen aplicaciones frecuentes de la PPD por un fenómeno de amplificación, principalmente en ancianos [12].

Los falsos negativos de la prueba se presentan en los pacientes con algún grado de inmunocompromiso, debido a que no se produce respuesta inmune contra la PPD [3, 12].

A pesar de las anteriores limitaciones, la tuberculina sigue siendo la prueba más usada en el diagnóstico de la tuberculosis latente principalmente por su costo [7]. Se ha identificado que su sensibilidad para la detección de infección latente es del 77% y su especificidad es del 88.7% a 97%, con resultados ampliamente heterogéneos en la especificidad particularmente en las poblaciones previamente vacunadas con BCG [14, 15]. En pacientes con cáncer algunas observaciones no han documentado diferencias en el desempeño diagnóstico de la tuberculina en comparación a pacientes sin cáncer [16].

El segundo tipo de pruebas corresponden a los IGRA, en la actualidad están avalados para uso el QuantiFERON® (QFT) y el T-SPOT®.TB [17]. Estas pruebas usan antígenos expresados por el *M. tuberculosis* buscando estimular la producción de IFN y por células mononucleares aisladas en sangre periférica, para ello se obtiene una muestra de sangre por flebotomía que es centrifugada hasta que las células mononucleares periféricas puedan ser aisladas para incubación [3, 17]. El QuantiFERON-TB® Gold In-Tube (tercera generación de la prueba) mide por técnica de ELISA en UI/mL el IFN y liberado por las células mononucleares al exponerse a los antígenos ESAT-6, CFP-10 y TB7.7; por su parte el T-SPOT®.TB usa una técnica de enzima ligada a inmunospot (ELISPOT) que contabiliza el número de células mononucleares capaces de producir IFN y en respuesta a los antígenos ESAT-6 y CFP-10 [17]. Los resultados de ambas pruebas se comparan contra controles negativos y positivos para su interpretación, están disponibles en 12 a 18 horas después de ser tomada la muestra y se reportan como positivas, negativas o indeterminadas [7, 17].

Los IGRA ofrecen algunas ventajas sobre a tuberculina, ya que el resultado es numérico, los antígenos usados no son expresados por *M. bovis* y no requieren de una segunda visita al laboratorio por el paciente para su lectura [17]. Sin embargo, los IGRA pueden tener falsos positivos con otras micobacterias (*M. kansasii*, *M. marinum* y *M. szulgai*), falsos negativos en personas inmunocomprometidas y como mayor limitante su costo [17].

En estudios de costo-efectividad realizados en países desarrollados se ha encontrado un mejor desempeño de los IGRA solos o de forma conjunta a la tuberculina comparado con la medición aislada de la tuberculina en la población general [18, 19]. A pesar de ello, en consideración a los costos habituales de los IGRA y a que la mayoría de sus estudios se han realizado en países de altos ingresos, la OMS no recomienda su uso extensivo en países de ingresos intermedios o bajos [11].

El QFT® Gold In-Tube tiene una sensibilidad de 70% y una especificidad de 99% a 100% para determinar el estado de tuberculosis latente, mientras que el T-SPOT®.TB tiene una sensibilidad de 90% y una especificidad de 93% a 98% [14, 15]. Los IGRA tienen en general un valor predictivo positivo de 95% y un valor predictivo negativo de 97.8%, estos ensayos parecen tener una mejor capacidad de predicción para el desarrollo de

tuberculosis activa comparado con la tuberculina, particularmente en pacientes de alto riesgo, sin embargo, resultan ser similares en la predicción de no desarrollo de la enfermedad en quienes tienen resultados negativos [7, 14, 20].

Una limitante de la tuberculina y de los IGRA es que no pueden definir verdaderamente la existencia de tuberculosis latente, ya que en realidad son un reflejo de la memoria inmunológica de quienes hacen la respuesta y no es posible establecer con certeza con sus resultados si persisten bacilos vivos o no en el huésped [7, 21]. Además, ya que no existe un estándar de oro para el diagnóstico de la infección latente, la estimación del desempeño de estos exámenes diagnósticos se ha hecho por medio de la comparación directa entre ellas, usando pacientes con factores de riesgo para tuberculosis latente como población objetivo, realizando un seguimiento de las poblaciones hasta el desarrollo de tuberculosis activa o evaluándolas en pacientes con enfermedad tuberculosa activa [17, 21].

1.4 Tuberculosis y cáncer

El cáncer ha aumentado su carga epidemiológica de forma progresiva en el tiempo, principalmente en países en vía de desarrollo en la medida que ha incrementado su expectativa de vida. En Colombia en el período 2000 a 2006 se presentaron cerca de 70.887 casos anuales de cáncer, teniendo como principales localizaciones próstata, estómago, pulmón, recto y linfomas no Hodking en hombres, y seno, cuello uterino, tiroides, estómago, colon y recto en mujeres [22].

En la medida que la sobrevivencia de los pacientes con cáncer ha aumentado también lo ha hecho el número de pacientes en riesgo de tener tuberculosis activa primaria o de presentar reactivación de una tuberculosis latente [23].

El cáncer y la tuberculosis tienen tres posibles interacciones, la primera, el incremento del riesgo de cáncer pulmonar en pacientes con tuberculosis, la segunda, la promoción de la reactivación de la infección latente por el cáncer, y la tercera, la promoción de la reactivación secundaria al uso de terapias inmunosupresoras usadas para el control de las neoplasias [23, 24].

La tuberculosis latente en pacientes con cáncer pulmonar tiene una prevalencia de 28.2% a 29.6% en estudios realizados en Taiwan e Italia respectivamente, la infección se presenta más en neoplasias de tipo no adenocarcinoma, más frecuentemente en hombres ancianos, con antecedente de tratamiento contra la tuberculosis, de tabaquismo, de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y con ausencia de vacunación con BCG [24, 25].

La tasa de cánceres de pulmón es 11 veces más frecuente en pacientes con tuberculosis que en quienes no la tienen (26.3 vs. 2.41 por 10,000 personas/año), la infección implica un mayor riesgo para el desarrollo de cáncer independiente de otras variables (HR= 3.32, IC 95% 2.7 a 4.09; RR= 1.31, IC 95% 1.03 a 1.56) posiblemente por la inflamación crónica desencadenada en el parénquima [26, 27].

Respecto a otros tipos de neoplasias, quienes tienen la infección presentan una mayor incidencia de cánceres de cabeza y cuello, esófago, hígado, melanomas, linfomas Hodgkin, leucemias y cáncer de esófago, estas neoplasias se detectan en mayor proporción luego del primer año de diagnóstico de la infección [28]. No hay una claridad fisiopatológica para el desarrollo de las neoplasias por la tuberculosis fuera del pulmón, por lo que se cree que estos casos podrían corresponder a diagnósticos de la infección en quienes ya tienen una neoplasia no manifiesta.

En lo concerniente al desarrollo de tuberculosis activa en cáncer, un estudio realizado sobre registros históricos en Nueva York encontró que la incidencia de tuberculosis en pacientes con cáncer es mayor que en el resto de la población, siendo más frecuente en pacientes con malignidades hematológicas (240 casos/100.000 habitantes, cerca de 40 veces mayor a la incidencia general), particularmente en quienes se les realizaba trasplante de células hematopoyéticas, seguido por los pacientes con linfoma no Hodgkin, y menos frecuente en neoplasias sólidas (39 casos/100.000 habitantes) [29].

El desempeño de los ensayos usados para el diagnóstico de tuberculosis latente también se ha puesto a prueba en unos pocos estudios desarrollados en esta población, la mayoría en pacientes con neoplasias hematológicas. En uno de ellos se comparó la tuberculina contra el QFT® Gold In-Tube en pacientes con neoplasias hematológicas previo a la realización de trasplante de médula ósea, encontrando que 15% de los pacientes tuvieron

una reacción a la tuberculina ≥ 5 mm, un 10% una reacción ≥ 10 mm y 16% un test de QFT® positivo; a pesar de la frecuencia de detección similar, la concordancia entre las pruebas fue baja (entre una induración ≥ 5 mm y un QFT® positivo un $\kappa = 0.08$, IC 0.06 a 0.24, y entre ≥ 10 mm y un QFT® positivo un $\kappa = 0.15$, IC -0.004 a 0.31) [30]. En ese estudio 2 pacientes desarrollaron infección activa, uno de ellos tuvo QFT® positivo y ninguno tuberculina positiva, sin que el estudio hubiera podido definir la capacidad de predicción de infección activa de las pruebas por el escaso número de casos.

Otro estudio realizado en pacientes con neoplasias hematológicas con T-SPOT®.TB encontró un resultado positivo con esta prueba en un 44.2% de los casos, mientras la tuberculina sólo en un 17.4% de ellos, con una concordancia baja entre las pruebas ($\kappa = 0.34$, $p < 0.0001$) y un menor desempeño en la medida que los casos tenían mayor leucopenia [31].

Finalmente, otra observación comparó los tres métodos en pacientes inmunocomprometidos, algunos de ellos con neoplasias hematológicas, encontrando un 10.5% de resultados positivos con tuberculina, un 26.3% con T-SPOT®.TB y un 17.9% con QFT®, con una concordancia moderada entre tuberculina con los IGRA (entre tuberculina y QFT® un $\kappa = 0.65$, y entre tuberculina y T-SPOT®.TB un $\kappa = 0.4$) [32].

Detectar acertadamente la tuberculosis latente en pacientes con inmunocompromiso por cáncer es relevante dado el riesgo elevado de reactivación de la enfermedad que tiene esta población, particularmente en pacientes con neoplasias hematológicas, de pulmón, de cabeza y de cuello, y en consideración a que el tratamiento ha demostrado ser efectivo en la prevención de la reactivación [13].

2.Pregunta de investigación

¿Cuál es la concordancia entre la prueba de tuberculina y la prueba de liberación de interferón γ (QuantiFERON-TB® Gold In-Tube) para el diagnóstico de tuberculosis latente en pacientes con cáncer sólido o hematológico que asisten a la consulta de neumología oncológica de la Universidad Nacional de Colombia?.

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

- Determinar la concordancia entre la prueba de tuberculina y la prueba de liberación de interferón y (QuantiFERON-TB® Gold In-Tube) para el diagnóstico de tuberculosis latente en pacientes con cáncer sólido o hematológico que asisten a la consulta de neumología oncológica de la Universidad Nacional de Colombia.

3.2 Objetivo secundario

- Evaluar la relación entre los resultados de las pruebas diagnósticas, las variables asociadas con el contacto con tuberculosis y aquellas que posiblemente alteran el rendimiento de los pruebas, como la edad, el estado actual de la neoplasia, el estado nutricional, el tabaquismo, el diagnóstico de diabetes, de artritis reumatoidea o de silicosis, el conteo celular de linfocitos y el uso de tratamientos inmunosupresores.

3.3 Objetivos específicos

- Describir el perfil sociodemográfico y de comorbilidad de la población objetivo.
- Describir el tipo de neoplasia y su estadio clínico en la población estudiada.
- Medir las pruebas de tuberculina y QuantiFERON-TB® Gold In-Tube en la población objetivo.
- Identificar el punto de corte en el cual la prueba de tuberculina obtiene la mayor concordancia con la de QuantiFERON-TB® Gold In-Tube en esta población.

4. Materiales y métodos

4.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio de corte transversal de concordancia de pruebas diagnósticas en una única cohorte, teniendo como unidad de análisis los pacientes que asisten a la consulta externa de neumología de la Universidad Nacional de Colombia con diagnóstico confirmado de cáncer sólido o hematológico. Se buscó evaluar el desempeño diagnóstico comparativo de dos pruebas para identificar la existencia de tuberculosis latente a través de los siguientes métodos:

- Inicialmente se realizó la identificación de los sujetos que cumplían los criterios de inclusión y exclusión. Se revisó la historia clínica referida y las imágenes de tórax disponibles de cada paciente para descartar signos de tuberculosis activa que indicaran exclusión del caso para el estudio.
- Se le explicó el objetivo del estudio a través del consentimiento informado a cada uno de los pacientes susceptibles de ser incluidos (Anexo B). Se tuvo acceso a los datos clínicos y a la toma de las muestras luego de obtener su aprobación.
- Una vez obtenido el consentimiento de los pacientes o sus familiares para su inclusión, se procedió a implementar el formato de recolección de datos para caracterizar cada una de las variables de interés en la muestra de pacientes (Anexo C). Los datos demográficos y clínicos se obtuvieron directamente de los pacientes y/o sus familiares así como de la historia clínica consignada, la información de los paraclínicos fue recolectada de la historia clínica.
- Se direccionó a cada sujeto del estudio a la Fundación Santa Fe de Bogotá a las áreas de Laboratorio clínico, para la realización de la prueba de QFT® Gold In-Tube, y de

Terapia respiratoria, para la realización de la prueba de tuberculina. El personal encargado de realizar cada uno de los exámenes correspondía a distintas dependencias de la Fundación Santa Fe de Bogotá, en ningún momento existió conocimiento de su parte de los datos aportados por los pacientes en el formato de recolección de datos ni tampoco de los resultados de las pruebas.

- Se llevó a cabo la medición de ambas pruebas en los pacientes objeto, primero la medición del QFT® Gold In-Tube y posteriormente la de tuberculina para evitar un posible efecto de amplificación de la tuberculina sobre el IGRA.
- Se estableció una codificación para cada variable al integrar la información en la base de datos en Excel. Se almacenó la información de los resultados y de la base de datos en una cuenta de correo electrónico a la cual sólo tuvo acceso el grupo investigador con el fin de mantener la confidencialidad de la información de los pacientes.
- Por consideraciones éticas el resultado de cada prueba fue informado al médico tratante. Los pacientes fueron direccionados a la consulta para definir la necesidad de tratamiento profiláctico.

La prueba de tuberculina se realizó utilizando la técnica de Mantoux, con una inyección de 5 U de tuberculina de la PPD (0.1 mL) por vía intradérmica en cara anteroexterna del antebrazo izquierdo. El criterio para definir una tuberculina positiva fue el de un diámetro de induración detectado por palpación mayor o igual a 10 mm en su eje transversal a las 72 horas de haberse aplicado la PPD, acorde con las recomendaciones de la ATS/CDC para la población oncológica [13]. Además, se realizó la anotación de los milímetros medidos en la reacción cutánea y no sólo la identificación de positividad para el análisis de esta medición como una variable continua.

El procesamiento y análisis de la muestra usada para la medición del QFT® Gold In-Tube se realizó cumpliendo los estándares de calidad establecidos en el Laboratorio clínico de la Fundación Santa Fe de Bogotá para esta prueba diagnóstica. La interpretación de la prueba fue definida por las recomendaciones señaladas por el fabricante. Se aceptaron como positivos resultados de IFN γ ≥ 0.35 IU/mL y $\geq 25\%$ del tubo del antígeno respecto al nulo con valores del nulo ≤ 8.0 IU/mL, se aceptaron como resultados negativos resultados

de IFN γ <0.35 IU/mL o ≥ 0.35 IU/mL con $<25\%$ del tubo del antígeno respecto al nulo teniendo valores del nulo ≤ 8.0 IU/mL, cualquier respuesta del tubo del mitógeno <0.5 IU/mL o del nulo >8.0 IU/mL se definió como indeterminada.

Los resultados se clasificaron como discordantes si existía una prueba de tuberculina positiva con un ensayo de QFT® negativo o una prueba de tuberculina negativa con un ensayo de QFT® positivo.

Se incluyeron posibles variables de confusión demográficas, clínicas y paraclínicas respaldadas en la literatura para el análisis posterior.

4.2 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Adultos mayores de 18 años.
- Diagnóstico de cáncer por histopatología.
- Pacientes con disponibilidad de imágenes del tórax en los últimos 3 meses.

Criterios de exclusión:

- Sintomáticos respiratorios (Tosadores recurrentes en los últimos quince días) al momento de la evaluación, sin estudios pertinentes que excluyan tuberculosis pulmonar activa (baciloscopias y/o cultivos de esputo o BAL negativos).
- Pérdida involuntaria de peso o fiebre reciente no atribuible a la neoplasia.
- Radiografía o tomografía de tórax con hallazgos sugestivos de tuberculosis pulmonar activa (cavitaciones o micronódulos de distribución aleatoria).
- Antecedente de tuberculosis diagnosticada y/o tratada.
- Infección por VIH o inmunodeficiencias hereditarias.
- Tener alguna clase de terapia de reemplazo renal.
- Neoplasias urológicas en manejo actual o previo con BCG.
- Estado de gestación.
- No desear participar en el estudio.

4.3 Cálculo del tamaño de la muestra

Se realizó el cálculo de la muestra conociendo a partir de los estudios científicos publicados en la literatura la prevalencia de tuberculosis latente en los pacientes con cáncer pulmonar, el desempeño diagnóstico de las pruebas de tuberculina (sensibilidad de 77% y especificidad de 88.7% a 97%) y de QFT® Gold In-Tube (sensibilidad de 70% y especificidad de 99% a 100%) para definir la infección tuberculosa latente, así como el grado de concordancia reportado entre estas pruebas en pacientes con cáncer ($\kappa = 0.15$, IC -0.004 a 0.31 y $\kappa = 0.65$, DE 0.10).

Suponiendo en nuestra población una prevalencia de tuberculosis latente de alrededor del 30% y en ausencia de estudios de calidad que hayan detectado un valor aceptable del índice Kappa de Cohen (κ) entre estas pruebas diagnósticas, se estableció un κ estimado para nuestro estudio de 0.5 para de esta forma intentar identificar una concordancia al menos moderada entre las pruebas. Se estableció una precisión de 0.12 con un intervalo de confianza de 90% obteniendo un tamaño de muestra de 171 sujetos, con el que se logra un 80% de poder y un nivel de significancia estadística de 0.05.

El cálculo del tamaño muestral se obtuvo por medio del programa para análisis epidemiológico de datos Epidat versión 4.1 de octubre de 2014 [33].

4.4 Análisis estadístico de los datos

El análisis de la información se inició con la obtención de estadísticas descriptivas de las variables de interés. Para los datos categóricos la descripción se realizó por medio de la distribución de frecuencias, frecuencias relativas y proporciones. En el caso de las variables continuas, según su forma de distribución, se reportaron por su mediana y el rango intercuartil o por su media y la desviación estándar.

Para la comparación de las pruebas se hizo el cálculo del índice de concordancia Kappa de Cohen entre sus resultados. Los resultados indeterminados del QTF® se excluyeron para el análisis de concordancia, para de esta forma cotejar resultados positivos y negativos entre ambas pruebas. Acorde a la clasificación propuesta por Landis y Koch [34],

se aceptó una interpretación de la concordancia como leve o pobre si el κ es menor que 0.2, escasa si está entre 0.21 y 0.4, moderada si está entre 0.41 y 0.6, buena o sustancial si está entre 0.61 y 0.8, y casi perfecta si está entre 0.81 y 1.

Se realizó el análisis univariado para evaluar la relación entre los diferentes resultados de las pruebas diagnósticas y las variables que posiblemente alteran su rendimiento, incluyendo la edad, el estado actual de la neoplasia, el estado nutricional, el tabaquismo, el diagnóstico de diabetes, de artritis reumatoidea o de silicosis, el conteo celular de linfocitos y el uso de tratamientos inmunosupresores; también se incluyeron variables asociadas con el contacto con tuberculosis, como el contacto cercano con casos de tuberculosis activa y ser trabajador del área de la salud. Se seleccionaron las variables que se relacionaron de forma estadísticamente significativa con el desenlace (en el análisis univariado un valor de $p < 0.2$) para realizar un análisis multivariado por el método de regresión logística.

Para el caso de la tuberculina se buscó el punto de corte de mejor desempeño diagnóstico en correspondencia a los resultados de QFT® Gold In-Tube con el área bajo la curva (AUC) en esta población.

Todos los análisis estadísticos se realizaron en Stata versión 12.0 (StataCorp LP, TX).

4.5 Control de los datos y sesgos

El principal sesgo a considerar estuvo relacionado con la selección de los sujetos de investigación. Se buscó plantear adecuadamente los criterios de inclusión y exclusión de nuestra investigación con el fin de evitar errores en la selección de los participantes.

Ya que los pacientes incluidos pertenecen a la consulta de neumología de la Universidad Nacional de Colombia y presentan en mayor frecuencia patologías respiratorias infecciosas y/o no infecciosas, puede producirse un sesgo de selección al tener esta población una mayor prevalencia de enfermedades respiratorias asociadas con tuberculosis así como de tuberculosis pulmonar no diagnosticada. Para mitigar este sesgo se planteó como criterio de exclusión a los pacientes sintomáticos respiratorios, de acuerdo

a la definición de la OMS, sin estudios microbiológicos suficientes para descartar tuberculosis activa o con imágenes de tórax sugestivas de tuberculosis pulmonar.

Otro sesgo en la selección de los sujetos podría corresponder a la inclusión de pacientes con hallazgos clínicos e imagenológicos sugestivos de cáncer que en realidad presentaran alguna patología benigna, para ello se estableció como criterio de inclusión que todos los sujetos del estudio debían tener confirmación histológica de algún tipo de patología neoplásica.

Un posible sesgo de información podría presentarse en la medición de las pruebas diagnósticas al inducir un falso valor positivo de QFT® por fenómeno de amplificación inmune secundario al uso previo de la prueba cutánea de tuberculina, para evitarlo se garantizó la realización secuencial de las pruebas, tomando primero la de QFT® y aplicando posteriormente la tuberculina. Para evitar un cambio en el estadio clínico de la neoplasia que pudiese modificar los resultados de los ensayos ambos se realizaron el mismo día.

Las pruebas diagnósticas fueron realizadas por personal capacitado, respetando los protocolos de la Fundación Santa Fe de Bogotá para cada una de las intervenciones. La interpretación del QFT® se realizó en el Laboratorio clínico y la tuberculina en el área de Terapia respiratoria de la Fundación Santa Fe de Bogotá, el personal no conocía el resultado de la otra prueba ni los datos clínicos de los pacientes de tal forma que existió independencia y cegamiento en cada una de las lecturas.

Debe tenerse presente que la población con cáncer tiene una condición de inmunosupresión que puede favorecer una alta tasa de falsos negativos en los ensayos diagnósticos. Se intentó evitar otras posibles causas de inmunosupresión como la infección por VIH y la terapia de reemplazo renal, por lo que se excluyeron a estos pacientes. Se tuvo presente el estadio de manejo de la enfermedad neoplásica así como el conteo celular de linfocitos para realizar ajuste de los resultados por estas variables.

Para evitar errores de medición secundarios al procesamiento de los datos se realizó un proceso de doble digitalización con posterior verificación por dos investigadores distintos, garantizando así información precisa sin ausencia de datos.

5. Consideraciones éticas

Este estudio se encuentra destinado a ampliar el conocimiento de la tuberculosis latente en una población de alto riesgo como son los pacientes con cáncer, se determinó la realización de un estudio de concordancia como mejor medida para evaluar el desempeño comparativo de las pruebas diagnósticas en ausencia de un estándar de oro para el diagnóstico.

Dada la naturaleza del estudio se consideró a esta una investigación con riesgo mínimo (registro de datos a través de procedimientos comunes: examen físico, extracción de sangre por punción venosa única en adultos y prueba intradérmica) que respeta íntegramente las disposiciones éticas para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de la Asociación Médica Mundial de Helsinki y la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia.

En cumplimiento con los aspectos mencionados en el Artículo 6 de la Resolución 8430, este estudio se desarrollará ajustado a los principios éticos que lo justifican.

Se elaboró un formato de consentimiento informado para autorizar la recolección de datos por medio de la entrevista inicial, el acceso a la historia clínica y el procesamiento de la información obtenida (Anexo B). En el consentimiento informado se hizo notar los riesgos y beneficios virtuales del estudio, así como la capacidad que tiene el paciente de conocer la información obtenida y su libertad de retirar el consentimiento en cualquier momento que lo desee.

No existió ninguna influencia directa en las decisiones clínicas de los médicos tratantes para los propósitos de este estudio. No obstante, dado el potencial valor preventivo que puede tener el resultado de las pruebas al identificar un riesgo de desarrollar tuberculosis

activa, se hizo efectiva la consignación de los resultados en la historia clínica de los pacientes, de tal forma que los médicos a cargo de cada caso individual tuvieron la posibilidad de decidir la pertinencia de establecer un tratamiento contra la tuberculosis latente ajustado al riesgo.

La información aportada por el paciente y/o familiares fue totalmente confidencial a los investigadores, por lo que se protegió en todo momento la privacidad del paciente. Se obtuvieron sólo los datos relevantes para el estudio respecto a los antecedentes y la atención en la institución.

Las pruebas diagnósticas se encuentran aprobadas por el Instituto Nacional de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) para la indicación a usar en nuestro estudio.

No existe ninguna relación de los investigadores con las casas farmacéuticas que distribuyen las pruebas, por lo que no existe ningún conflicto de interés al respecto.

La investigación se llevó a cabo una vez fue aprobada por parte del Comité de Ética y autorizada tácitamente por los participantes a través del consentimiento informado.

Los resultados obtenidos serán publicados en revistas de índole académica, preservando la exactitud de los mismos, haciendo referencia a datos globales y no a pacientes particulares. El propósito con el que está diseñado este estudio no es de carácter comercial, es meramente investigativo y busca el beneficio colectivo tanto de la comunidad científica y la población general a largo plazo.

6. Resultados

Durante los meses de marzo de 2015 a marzo de 2016 se recolectaron 89 pacientes, fueron incluidos 88 de ellos para este análisis ya que se diagnosticó tuberculosis activa en uno de los pacientes por estudios broncoscópicos luego de haberse recolectado para el estudio. Los 88 pacientes corresponden a un 51% del total la muestra calculada. La recolección de pacientes presentó retrasos por limitaciones en la consecución de la prueba de tuberculina en el mercado colombiano durante los meses referidos, ya que la tuberculina es un producto de importación.

La cohorte está conformada por sujetos con una edad mínima de 18 años y una máxima de 91 años, para una mediana de 62 años y un rango intercuartil de 54.5 a los 70 años (Tabla 6-1). Un 40.9% de los pacientes fueron mayores de 65 años. El 61.4% de la muestra fueron mujeres.

Las neoplasias más comunes fueron de tejidos blandos y/o piel, correspondientes al 23.9% de la cohorte, seguido de los diagnósticos de neoplasia de tiroides con 19.3% y neoplasias hematológicas con 14.8%; existieron cinco casos de pacientes con diagnósticos de dos neoplasias concurrentes o con el antecedente de una neoplasia primaria previa a la actual. La mayoría de los pacientes se encontraban en un estado de remisión parcial o completa de su enfermedad (47.7%), cerca de una tercera parte se encontraban en tratamiento bien sea con quimioterapia paliativa (19.3%), quimioterapia curativa (3.4%) u otros tratamientos diferentes a quimioterapia (11.4%), que correspondían principalmente al uso de terapia supresora con levotiroxina para los cánceres del tiroides.

Dentro de la cohorte, se documentó como factor de exposición a la tuberculosis el antecedente de un contacto cercano con casos de tuberculosis activa en 11.4% de los pacientes y ser trabajador del área de la salud en 5.7% de la población.

Unos 30 pacientes (34.1%) presentaban condiciones asociadas a inmunosupresión dentro de las que se identificaron el tratamiento con otros inmunosupresores (principalmente inhibidores selectivos de receptores tirosin quinasa y hormonoterapia), uso crónico de corticoides, diabetes y antecedente de trasplante de médula ósea.

La media del conteo de linfocitos fue de 1728.87/mm³. La linfopenia (definida como un recuento linfocitario total menor a 1000/mm³) estuvo presente en 12 casos (14.6%), con un valor mínimo de 210/mm³. En seis pacientes no se tuvo dato del recuento de linfocitos de los tres meses previos a la realización de los ensayos.

Tabla 6-1: Características demográficas, clínicas y paraclínicas de la cohorte.

Edad (años).	62 (54.5-70) *
Sexo - n (%).	
▪ Mujer.	54 (61.4)
▪ Hombre.	34 (38.6)
Estado nutricional según IMC - n (%).	
▪ Bajo peso: < 18.5 kg/m ² .	4 (4.5)
▪ Normal: 18.5-24.9 kg/m ² .	36 (40.9)
▪ Sobrepeso u obesidad: ≥ 25 kg/m ² .	48 (54.6)
Clase de diagnóstico oncológico por localización - n (%).	
▪ Piel y tejidos blandos.	21 (24)
▪ Tiroides.	17 (19.3)
▪ Hematológico.	13 (14.8)
▪ Gastrointestinal.	12 (13.6)
▪ Renal y de vías urinarias.	6 (6.8)
▪ Pulmón.	4 (4.5)
▪ Ginecológicos.	3 (3.4)
▪ Otros.	7 (7.9)

Tabla 6-1: (Continuación)

Clase de diagnóstico oncológico por localización - n (%).	
Casos con dos neoplasias:	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Piel y tejidos blandos/Hematológico. ▪ Piel y tejidos blandos/Renal y de vías urinarias. ▪ Renal y de vías urinarias/Hematológico. ▪ Ginecológicos/Hematológico. ▪ Ginecológicos/Pulmón. 	5 (5.7)
Estado actual de la neoplasia - n (%).	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ En remisión parcial o completa. 	42 (47.7)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ En manejo actual con quimioterapia paliativa. 	17 (19.3)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ En manejo actual con otros tratamientos diferentes a quimioterapia. 	10 (11.4)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ En progresión, con plan de seguimiento clínico. 	9 (10.2)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ En estudio, previo al inicio de tratamiento. 	7 (7.9)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ En manejo actual con quimioterapia curativa. 	3 (3.4)
Contacto con caso de tuberculosis - n (%).	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ No. 	78 (88.6)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Si. 	10 (11.4)
Ocupación relacionada con el área de la salud - n (%).	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ No. 	83 (94.3)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Si. 	5 (5.7)
Tabaquismo (>10 paquetes/año) - n (%).	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ No. 	68 (77.3)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Si. 	20 (22.7)
Cicatriz de BCG - n (%).	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Si. 	58 (65.9)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ No. 	29 (33)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sin información. 	1 (1.1)
Condiciones asociadas a inmunosupresión - n (%).	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tratamiento con otros inmunosupresores (últimos tres meses). 	18 (20.4)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Uso de corticoides por más de 90 días (> 15mg). 	2 (2.3)

Tabla 6-1: (Continuación)

Condiciones asociadas a inmunosupresión - n (%).	
▪ Diabetes insulinorequiriente.	2 (2.3)
▪ Antecedente de trasplante de células madre.	2 (2.3)
▪ Enfermedad renal crónica.	2 (2.3)
Casos con dos condiciones:	
▪ Tratamiento con otros inmunosupresores (últimos tres meses)/Diabetes insulinorequiriente.	
▪ Antecedente de trasplante de células madre/Diabetes insulinorequiriente.	
▪ Uso de corticoides por más de 90 días (> 15mg)/Tratamiento con otros inmunosupresores (últimos tres meses).	
▪ Diabetes insulinorequiriente/Enfermedad renal crónica.	4 (4.5)
▪ Ninguna.	58 (65.9)
Patologías respiratorias asociadas - n (%).	
▪ Ninguna.	64 (72.7)
▪ Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).	9 (10.2)
▪ Asma.	5 (5.7)
▪ Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID).	4 (4.5)
▪ Silicosis.	3 (3.4)
▪ Otras neumoconiosis.	3 (3.4)
Conteo de linfocitos (/mm³).	1728.87 (756.94) ⁺
Tuberculina - n (%).	
▪ Negativo.	72 (81.8)
▪ Positivo.	16 (18.2)
QuantiFERON® - n (%).	
▪ Negativo.	72 (81.8)
▪ Positivo.	16 (18.2)

* Mediana (Rango intercuartil).

+ Media (Desviación estándar).

Los prueba cutánea de tuberculina fue positiva en 16 pacientes (18.2%) y negativa en 72 (81.8%), lo cual fue proporcional a los resultados positivos (n=16, 18.2%) y negativos (n=72, 81.8%) de la prueba de QTF®. Unos ocho pacientes presentaron reacción cutánea a la tuberculina sin alcanzar a cumplir el criterio de positividad establecido (≥ 10 mm). No se presentó ningún resultado de QTF® indeterminado en esta cohorte.

La prevalencia de tuberculosis latente de la cohorte fue de 26.14%, se estimó con los resultados positivos de cualquiera de las dos pruebas independiente de su concordancia en el total de la población.

Del total de 16 pacientes con resultados de tuberculina positiva y 16 con QTF® positivo se encontraron 14 resultados discordantes entre las pruebas, distribuidas en siete casos de tuberculina positiva con QTF® negativo y siete casos de QTF® positivo con tuberculina negativa (Tabla 6-2). La concordancia simple de los resultados fue de 84%, la concordancia entre las pruebas diagnósticas ajustada al azar fue moderada con un $\kappa = 0.47$ (IC 95% 0.23 a 0.7).

De los ocho pacientes con reacción cutánea a la tuberculina sin criterio de positividad dos presentaron un resultado de QTF® positivo.

Es de anotar que el paciente excluido del análisis por documentarse tuberculosis activa había presentado un resultado negativo de QTF® y de tuberculina en 0 mm.

Tabla 6-2: Distribución de los resultados de las pruebas de tuberculina y QuantiFERON® en la cohorte.

Tuberculina.	QuantiFERON®.		Total.
	Negativo.	Positivo.	
Negativa.	65 (73.8%)	7 (8%)	72 (81.8%)
Positiva.	7 (8%)	9 (10.2%)	16 (18.2%)
Total.	72 (81.8%)	16 (18.2%)	88 (100%)

No existió una diferencia en la distribución de los casos de pacientes con ensayos positivos de tuberculina o QTF® por el tipo de neoplasia o por el estado actual de la misma en análisis de regresión logística (Tabla 6-3). Tampoco se encontraron diferencias en la distribución respecto a factores que podrían alterar el rendimiento de estos ensayos, como la edad, el estado nutricional, la presencia de condiciones asociadas a inmunosupresión, el uso de tratamientos inmunosupresores o la linfopenia. Aunque fue frecuente la documentación de cicatriz de BGC, no se presentó una diferencia en la frecuencia de los resultados de las pruebas diagnósticas según esta variable, a pesar de que este factor podría teóricamente producir falsos positivos de la prueba de tuberculina.

No hubo variación en la frecuencia de resultados positivos de las pruebas respecto a variables asociadas con el contacto con tuberculosis, como el contacto cercano con casos de tuberculosis activa y ser trabajador del área de la salud.

Tabla 6-3: Distribución de las características de la cohorte estratificadas por resultados de las pruebas de tuberculina y QuantiFERON®.

	Tuberculina.			QuantiFERON®.		
	Positiva	Negativa	p	Positivo	Negativo	p
Edad - n (%).						
Menores 65 años.	10 (11.4)	42 (47.7)	0.76	7 (8)	45 (51.1)	0.42
65 años o más.	6 (6.8)	30 (34.1)		9 (10.2)	27 (30.7)	
Sexo - n (%).						
Mujer.	8 (9.1)	46 (52.3)	0.3	7 (8)	47 (53.4)	0.11
Hombre.	8 (9.1)	26 (29.5)		9 (10.2)	25 (28.4)	
Estado nutricional según IMC - n (%).						
Bajo peso.	1 (1.1)	3 (3.4)	0.67	0 (0)	4 (4.5)	0.63
Normal.	5 (5.7)	31 (35.2)		6 (6.8)	30 (34.1)	
Sobrepeso u obesidad.	10 (11.4)	38 (43.2)		10 (11.4)	38 (43.2)	
Tabaquismo (>10 paquetes/año) - n (%).						
No.	13 (14.8)	55 (62.5)	0.67	11 (12.5)	57 (64.8)	0.38
Si.	3 (3.4)	17 (19.3)		5 (5.7)	15 (17)	

Tabla 6-3: (Continuación)

	Tuberculina.			QuantiFERON®.		
	Positiva	Negativa	<i>p</i>	Positivo	Negativo	<i>p</i>
Clase de diagnóstico oncológico por localización - n (%).						
Piel y tejidos blandos.	3 (3.4)	18 (22.5)	0.99	3 (3.4)	18 (22.5)	0.96
Tiroides.	3 (3.4)	14 (15.9)		3 (3.4)	14 (15.9)	
Hematológico.	2 (2.3)	11 (12.5)		3 (3.4)	10 (11.4)	
Gastrointestinal.	2 (2.3)	10 (11.4)		2 (2.3)	10 (11.4)	
Renal y de vías urinarias.	1 (1.1)	5 (5.7)		2 (2.3)	4 (4.5)	
Pulmón.	1 (1.1)	3 (3.4)		1 (1.1)	3 (3.4)	
Ginecológicos.	1 (1.1)	2 (2.3)		1 (1.1)	2 (2.3)	
Otros.	1 (1.1)	6 (6.8)		0 (0)	7 (8)	
Casos con dos neoplasias.	2 (2.3)	3 (3.4)		1 (1.1)	4 (4.5)	
Estado actual de la neoplasia - n (%).						
En remisión parcial o completa.	7 (8)	35 (39.8)	0.97	9 (10.2)	33 (37.5)	0.81
Tratamiento con quimioterapia paliativa.	4 (4.5)	13 (14.8)		3 (3.4)	14 (15.9)	
Otros tratamientos diferentes a quimioterapia.	2 (2.3)	8 (9.1)		1 (1.1)	9 (10.2)	
En progresión, con plan de seguimiento clínico.	2 (2.3)	7 (8)		1 (1.1)	8 (9.09)	
En estudio, previo al inicio de tratamiento.	1 (1.1)	6 (6.8)		2 (2.3)	5 (5.7)	
Tratamiento con quimioterapia curativa.	0 (0)	3 (3.4)		0 (0)	3 (3.4)	
Contacto con caso de tuberculosis - n (%).						
No.	16 (18.2)	62 (70.5)	Δ	15 (17)	63 (71.6)	0.45
Si.	0 (0)	10 (11.4)		1 (1.1)	9 (10.2)	

Tabla 6-3: (Continuación)

	Tuberculina.			QuantiFERON®.		
	Positiva	Negativa	<i>p</i>	Positivo	Negativo	<i>p</i>
Ocupación relacionada con el área de la salud - n (%).						
No.	16 (18.2)	67 (76.1)	Δ	16 (18.2)	67 (76.1)	Δ
Si.	0 (0)	5 (5.7)		0 (0)	5 (5.7)	
Cicatriz de BCG - n (%).						
Si.	11 (12.5)	47 (53.4)	0.54	8 (9.1)	50 (56.8)	0.24
No.	4 (4.5)	25 (28.4)		7 (8)	22 (25)	
Sin información.	0 (0)	1 (1.1)		0 (0)	1 (1.1)	
Condiciones asociadas a inmunosupresión - n (%).						
Tratamiento con otros inmunosupresores.	3 (3.4)	15 (17)	0.84	1 (1.1)	17 (19.3)	0.67
Uso de corticoides por más de 90 días (>15mg).	0 (0)	2 (2.3)		0 (0)	2 (2.3)	
Diabetes insulino-requiriente.	0 (0)	2 (2.3)		0 (0)	2 (2.3)	
Antecedente de trasplante de células madre.	1 (1.1)	1 (1.1)		0 (0)	2 (2.3)	
Enfermedad renal crónica.	0 (0)	2 (2.3)		0 (0)	2 (2.3)	
Casos con dos condiciones.	1 (1.1)	3 (3.4)		3 (3.4)	1 (1.1)	
Ninguna.	11 (12.5)	47 (53.4)		12 (13.6)	46 (52.3)	
Patologías respiratorias asociadas - n (%).						
Ninguna.	10 (11.4)	54 (61.4)	0.33	9 (10.2)	55 (62.5)	0.1
EPOC.	3 (3.4)	6 (6.8)		4 (4.5)	5 (5.7)	
Asma.	1 (1.1)	4 (4.5)		0 (0)	5 (5.7)	
EPID.	2 (2.3)	2 (2.3)		2 (2.3)	2 (2.3)	
Silicosis.	0 (0)	3 (3.4)		1 (1.1)	2 (2.3)	
Otras neumoconiosis.	0 (0)	3 (3.4)		0 (0)	3 (3.4)	

Tabla 6-3: (Continuación)

	Tuberculina.			QuantiFERON®.		
	Positiva	Negativa	<i>p</i>	Positivo	Negativo	<i>p</i>
Linfopenia (recuento linfocitario total <1000/mm³) - n (%).						
No.	12 (13.6)	58 (65.9)	0.97	10 (11.4)	60 (68.2)	0.13
Si.	2 (2.3)	10 (11.4)		4 (4.5)	8 (9.1)	

Δ *p* no estimada por ausencia de casos con resultados positivos de la prueba.

Ninguna de las variables tuvo una asociación estadísticamente significativa con obtener un resultado discordante entre los ensayos en el análisis univariado (Tabla 6-4). De igual forma se evaluó la relación entre las variables evaluadas y el tipo de discordancia obtenida, bien sea de tuberculina positiva/QTF® negativo o de QTF® positivo/tuberculina negativa, sin encontrar alguna asociación significativa. Dado que ninguna de las variables tuvo una asociación significativa no se llevó a cabo el análisis multivariado.

Tabla 6-4: Factores de riesgo asociados en el análisis univariado con la obtención de resultados discordantes entre las pruebas diagnósticas.

Variables	OR (IC 95%)	<i>p</i>
Edad (años).		
Menores de 65 años.	1 [∞]	0.87
65 años o más.	1.1 (0.35-3.49)	
Hombres.	0.86 (0.26-2.83)	0.81
Estado nutricional según IMC.		
Bajo peso.	2.07 (0.18-24)	0.84
Normal.	1 [∞]	
Sobrepeso u obesidad.	1.24 (0.37-4.17)	
Clase de diagnóstico oncológico por localización.		
Hematológico.	1 [∞]	0.34
No hematológico. ♦	0.4 (0.47-3.33)	

Tabla 6-4: (Continuación)

Variables	OR (IC 95%)	p
Estado actual de la neoplasia.		
En remisión parcial o completa.	1 [∞]	0.82
En estudio, previo al inicio de tratamiento.	1 (0.1-9.84)	
Tratamiento con quimioterapia curativa.	Δ	
Tratamiento con quimioterapia paliativa.	1.29 (0.28-5.86)	
Otros tratamientos diferentes a quimioterapia.	2.57 (0.52-12.8)	
En progresión, con plan de seguimiento clínico.	0.75 (0.07-7.13)	
Contacto con caso de tuberculosis.	0.56 (0.06-4.77)	0.57
Ocupación relacionada con el área de la salud.	Δ	
Tabaquismo (>10 paquetes/año).	1.45 (0.4-5.24)	0.58
Cicatriz de BCG.	0.88 (0.27-2.92)	0.84
Condiciones asociadas a inmunosupresión.		
Antecedente de trasplante de células madre.	7.28 (0.41-130.07)	0.55
Uso de corticoides por más de 90 días (> 15mg).	3.64 (0.29-45.6)	
Tratamiento con otros inmunosupresores.	1.94 (0.5-7.54)	
Diabetes insulino-requiriente.	2.49 (0.22-26.69)	
Enfermedad renal crónica.	Δ	
Patologías respiratorias asociadas.		
Enfermedad pulmonar intersticial difusa.	6.11 (0.76-49.05)	0.57
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.	0.76 (0.09-6.86)	
Asma.	1.53 (0.15-15.27)	
Silicosis y otras neumoconiosis.	1.22 (0.13-11.71)	
Linfopenia (recuento linfocitario total <1000/mm³).	1.2 (0.23-6.31)	0.83

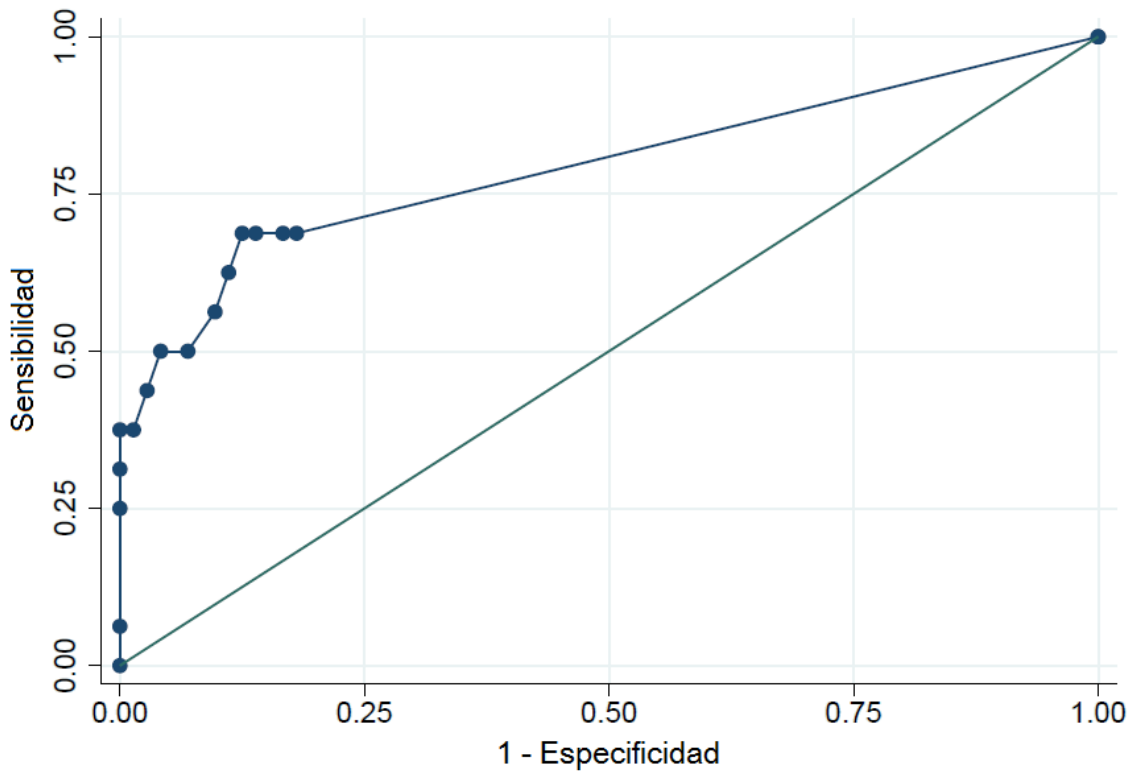
[∞] Variable de referencia.

Δ Sin datos de discordancia.

♦ Por contar con pocos casos de discordancia se agruparon las neoplasias no hematológicas para el análisis.

Realizamos una comparación entre las pruebas diagnósticas usando el QTF® como estándar diagnóstico, en la curva ROC (Receiver Operating Characteristic) el AUC de la tuberculina fue de 0.79 para predecir los resultados del QTF® (Figura 6-1). La tuberculina logra una mejor capacidad de clasificación de los resultados de QTF® cuando se usa un punto de corte igual o mayor a 8 mm, con una sensibilidad de 68.75% y una especificidad de 87.5% (Tabla 6-5). La concordancia entre las pruebas diagnósticas ajustada al azar usando el punto de corte ≥ 8 mm mejora discretamente respecto a la calculada con el punto de corte ≥ 10 mm, sin embargo, continua siendo moderada con un $\kappa = 0.51$ (IC 95% 0.29 a 0.73).

Figura 6-1: Curva ROC de la prueba tuberculina para predecir el resultado de la prueba de QuantiFERON®.



AUC= 0.793 (IC 95% 0.66 - 0.93).

Tabla 6-5: Exactitud de la prueba de tuberculina con diferentes puntos de corte para predecir el resultado de la prueba de QuantiFERON®.

Tuberculina (mm).	Sensibilidad (%).	Especificidad (%).	Correctamente clasificados (%).	LR +	LR -
≥ 0	100	0	18.18	1	-
≥ 3	68.75	81.94	79.55	3.8	0.38
≥ 5	68.75	83.33	80.68	4.13	0.38
≥ 7	68.75	86.11	82.95	4.95	0.36
≥ 8	68.75	87.5	84.09	5.5	0.36
≥ 9	62.5	88.89	84.09	5.63	0.42
≥ 10	56.25	90.28	84.09	5.79	0.48
≥ 11	50	93.06	85.23	7.2	0.54
≥ 12	50	95.83	87.5	12	0.52
≥ 13	43.75	97.22	87.5	15.75	0.58
≥ 14	37.5	98.61	87.5	26.99	0.63
≥ 15	37.5	100	88.64	-	0.63
≥ 16	31.25	100	87.5	-	0.69
≥ 20	25	100	86.36	-	0.75
≥ 23	6.25	100	82.95	-	0.93
> 23	0	100	81.82	-	1

LR (likelihood ratio).

La significancia de estos resultados y su interpretación deben hacerse bajo el hecho de que estos corresponden a información parcial del estudio. En la actualidad se mantiene el reclutamiento de los pacientes con el objetivo de completar la muestra calculada y establecer los resultados definitivos.

7. Conclusiones y recomendaciones

7.1 Conclusiones

Este estudio es uno de los pocos a nivel mundial que ha buscado identificar la concordancia entre dos pruebas diagnósticas usadas en la aproximación de la tuberculosis latente en pacientes con diagnóstico de cáncer. La información disponible a la fecha en la literatura médica acerca de la concordancia entre estas pruebas proviene de estudios hechos principalmente en pacientes con neoplasias hematológicas y con baja calidad metodológica, ya que en ninguno de ellos existe un cálculo definido de la muestra. Para esta investigación se incluyeron pacientes con tumores sólidos para aportar así una información más amplia para este tipo de neoplasias. Considerando las indicaciones indistintas de uso de la tuberculina y de los IGRA en distintas poblaciones y la diferencia de costos que tienen los ensayos decidimos aportar mayor conocimiento sobre las mismas, en este caso sobre esta población en particular.

Los resultados actuales son parciales ya que la recolección de la muestra se encuentra actualmente en proceso, el análisis aquí presentado se deriva de estos datos pero al no tenerse la totalidad de la muestra calculada existen limitaciones en la precisión estadística de los mismos.

En los Estados Unidos la prevalencia de tuberculosis latente, estimada en la población del National Health and Nutrition Examination Survey, es de 0.6% a 2.8% para los nativos y de 9.1% a 20.3% para los nacidos en el extranjero [35]. En Colombia, siendo un país de prevalencia intermedia para la infección tuberculosa, no existen datos globales acerca de la frecuencia de la infección en estado de latencia. Un estudio realizado en dos prisiones masculinas de Antioquia encontró una prevalencia alta de la infección latente de 66%, estimada por la prueba cutánea de tuberculina; en esta población no se describió dentro de las comorbilidades la existencia de casos con diagnóstico de cáncer [36]. Nosotros

estimamos una prevalencia de 26.14% en esta cohorte de pacientes con cáncer, definiendo a la tuberculosis latente como la positividad de cualquiera de las dos pruebas diagnósticas evaluadas.

Tal como se ha observado en otros estudios, la concordancia entre las pruebas fue moderada ($\kappa= 0.47$), sin embargo, con la precisión obtenida no se puede aún establecer estadísticamente la magnitud verdadera de la misma. No obstante la tendencia del resultado sugiere que al finalizar la recolección de la muestra el resultado se mantendrá dentro de la calificación de moderada, necesariamente con un intervalo de confianza más estrecho.

Estos resultados reafirman las limitaciones de las pruebas, ya que cada una de ellas detecta a diferentes pacientes como positivos y como negativos a pesar de evaluar el mismo fenómeno de memoria inmunológica. Al no existir una adecuada concordancia sólo podemos concluir que estos ensayos no son equivalentes, más no que alguno de ellos es superior al otro.

La razón por la cual estas pruebas son discordantes no se conoce, suponiendo que la discordancia se produce por falsos positivos o falsos negativos de cada prueba frente a la otra sería esperable aún encontrar una mejor concordancia considerando que fisiopatológicamente determinan un efecto similar del huésped contra la micobacteria. No obstante, es probable que ambos ensayos evalúen diferentes componentes de la respuesta inmune del huésped; se sugiere que los IGRA detectan una respuesta efectora a una exposición reciente a los antígenos mientras que la tuberculina evalúa una memoria más remota de la exposición [21].

Por otra parte, se ha demostrado que los resultados de QTF® son variables en mediciones repetidas en condiciones idénticas, particularmente cuando el resultado se encuentra alrededor del punto de corte recomendado por el fabricante para definir positividad o negatividad [37]. Esta variabilidad propia del ensayo podría deberse a que pueden existir reversiones debido a la depuración de la infección tuberculosa o a propias variaciones biológicas en la producción de IFN y por el huésped. La falta de reproducibilidad tiene en consecuencia repercusiones al momento de definir el diagnóstico y de seguro al intentar establecer la concordancia con la tuberculina.

El uso de un único punto de corte para definir la positividad de los IGRA y de la tuberculina puede llevar a un error en el diagnóstico de la infección tuberculosa, en especial para los valores limítrofes, lo cual puede afectar la concordancia entre pruebas e intra-pruebas. En el estudio intentamos valorar el mejor punto de corte en el cual se pudiera definir una mejor concordancia entre la prueba de tuberculina y la de QFT®, esta aproximación por supuesto no es ideal siendo que se hace una colación entre las pruebas más no entre cada una de ellas contra un estándar de oro, por las limitaciones ya planteadas. Un punto de corte mayor o igual a 8 mm de tuberculina parece acercarse mejor a los resultados del QFT®, no obstante, el resultado obtenido no logra modificar la interpretación global de la concordancia entre los ensayos que continua siendo moderada.

Parece ser posible que la modificación de los puntos de corte de la prueba cutánea de tuberculina y de QFT® cambie la concordancia en la pruebas [35]. De ser constante esta observación sería necesario que los puntos de corte actualmente usados en estos ensayos para definir positividad sean replanteados, ya en el caso de la tuberculina fueron establecidos de forma arbitraria y en el de QFT® parecen favorecer su falta de reproducibilidad.

En el análisis univariado, ninguna de las variables potencialmente asociadas con alteraciones en el desempeño de las pruebas diagnósticas se asoció con la posibilidad de tener un resultado discordante, esto sugeriría que no parece existir ninguna variación en la capacidad diagnóstica de cada uno de los ensayos respecto a estas variables. Sin embargo, por el número bajo de casos detectados de infección tuberculosa latente esta afirmación no podría generalizarse por ejemplo a los diferentes esquemas de quimioterapia o a los distintos subtipos de neoplasias. Otros estudios han identificado variables asociadas con discordancia en los resultados en poblaciones de baja prevalencia que deben mantenerse en consideración [35].

Nosotros excluimos pacientes con diagnóstico de infección por VIH y otras posibles inmunosupresiones de relevancia para homegeinizar la muestra y hacer extrapolables los datos a la población con cáncer.

La presencia de linfopenia no se relacionó con el resultado de las pruebas, a pesar de que podría implicar una mayor posibilidad de falsos negativos o de resultados indeterminados en el QTF®.

Mientras se estaba llevando a cabo esta investigación encontramos un estudio similar realizado en Egipto en pacientes oncológicos en manejo con quimioterapia [38]. En dicho estudio evaluaron la concordancia entre los ensayos de QFT® y de tuberculina; aquellos pacientes con tuberculina menor a 10 mm se les realizó una prueba de amplificación con una segunda aplicación de tuberculina una a tres semanas después de la primera. En ese estudio la prevalencia de tuberculosis latente fue de 20% y las concordancias entre las pruebas fue pobre ($\kappa= 0.25$, $p 0.007$), aumentando a fuerte cuando se comparaba al QFT® con la prueba de amplificación con tuberculina ($\kappa=0.72$, $p 0.001$). No se presentaron los datos de los intervalos de confianza para el valor κ , ni se presentó el cálculo de la muestra. Sin embargo, el estudio sugiere que la prueba de amplificación podría llegar a ser equiparable al QFT® en pacientes con esta clase de inmunocompromiso.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es que la evaluación de las pruebas diagnósticas en tuberculosis latente no consta de un estándar de oro para el diagnóstico, de tal forma que las pruebas disponibles son tan sólo subrogados de la memoria inmunológica del huésped contra antígenos del bacilo de la tuberculosis, no permiten distinguir entre la curación y la persistencia del germen ni entre un estado de latencia y uno de actividad. Nosotros optamos por realizar un estudio de concordancia para determinar si existía consistencia en el rendimiento diagnóstico de estas pruebas ya que la opción alternativa correspondía a la realización de las pruebas y la evaluación a largo plazo de quienes desarrollaban tuberculosis activa, ese tipo diseño implica un seguimiento de muchos pacientes por varios años hasta el desenlace con la consecuencia de unos elevados costos.

Este es un estudio hecho en una población de un país en vía de desarrollo con prevalencia intermedia de tuberculosis, en donde es casi universal el uso de la vacunación con BCG, por lo que su resultado es único frente a otras observaciones realizadas al respecto y, por lo tanto, su extrapolación debe darse a contextos similares ya que la concordancia de las pruebas, al igual que los valores predictivos, es dependiente de la prevalencia.

En resumen, en esta cohorte de pacientes con cáncer la concordancia entre estas dos pruebas fue moderada, no identificamos factores predictivos para la discordancia de los resultados. Los resultados limítrofes de las pruebas deberían interpretarse con cautela debido a las salvedades que existen sobre el criterio que define la positividad. De acuerdo a nuestros datos la prevalencia de tuberculosis latente en nuestro medio es considerable en los pacientes con cáncer, por lo que las implicaciones potenciales de esta enfermedad sobre la historia natural de la neoplasia seguramente no resultan ser irrelevantes aunque no se hayan estudiado a plenitud.

Para interpretar adecuadamente el resultado de cualquiera de los dos ensayos debe tenerse presente la prevalencia de la enfermedad y el riesgo del paciente para tener contacto con la tuberculosis. Ante la persistencia de dudas sobre la implementación de estos ensayos en algoritmos de tamización para esta población y otras similares se justifican la realización de nuevos estudios que los evalúen a plenitud.

7.2 Recomendaciones

Las conclusiones del actual reporte deberán validarse con la totalidad de la muestra para mejorar su significancia.

Se precisa de mejores herramientas diagnósticas en la tuberculosis, particularmente en el apartado de la tuberculosis latente, con la investigación de ensayos moleculares y el entendimiento de la genómica y metabolómica de la micobacteria es esperable el desarrollo de nuevos biomarcadores diagnósticos.

Por el momento ante la disponibilidad de los IGRA y la tuberculina se hace necesario más estudios que evalúen el desempeño de estas pruebas en otros tipos de poblaciones a riesgo de presentar tuberculosis activa. La reevaluación de los puntos de corte para definir positividad de las pruebas debe reconsiderarse. Así mismo es necesario determinar el desempeño de estrategias diagnósticas como el uso combinado de las pruebas, que han sugerido los árboles de decisiones en estudios de costo-efectividad, o el de la prueba de amplificación con dosis repetida de tuberculina que parece tener una buena concordancia con respecto a los IGRA.

Por otra parte el costo y la variabilidad propia del QTF® amerita una cuidadosa consideración antes de definir su uso extensivo.

Esta clase de estudios deben reproducirse en áreas con una prevalencia media y alta de tuberculosis así como en países con bajos ingresos económicos para poder establecer algoritmos diagnósticos acordes a las necesidades de cada población.

A. Anexo: Tabla operacional de variables

Variables	Definición	Escala	Posibilidades
Variables demográficas.			
Edad.	Años de vida del paciente.	Cuantitativa continua.	Mayor a 18 años.
Sexo.	Sexo biológico del paciente.	Cualitativa dicotómica.	Femenino. Masculino.
Trabajador de la salud.	Ocupación en el cuidado y manejo de pacientes.	Cualitativa dicotómica.	Si. No.
Variables clínicas.			
Índice de masa corporal.	Índice determinado por la relación entre el peso y la talla medida en la evaluación.	Cualitativa ordinal.	Desnutrición. Normal Sobrepeso u obesidad.
Clase de diagnóstico oncológico por localización.	Clase de neoplasia determinada por histología agrupada por órgano.	Cualitativa nominal.	Hematológico. Piel y tejidos blandos. Cabeza y cuello (No tiroides). Tiroides. Gastrointestinal. Renal/Vías urinarias. Ginecológicos. Pulmón. Otros.

Anexo A: (Continuación)

Variables	Definición	Escala	Posibilidades
Estado actual del cáncer.	Definida por médico tratante en última visita por consulta externa.	Cualitativa nominal.	En estudio, previo al inicio de tratamiento. En manejo actual con quimioterapia curativa. En manejo actual con quimioterapia paliativa. En progresión, con plan de seguimiento clínico. En remisión parcial o completa.
Antecedente de trasplante de médula ósea.	En caso de neoplasias hematológicas, haber sido tratado con trasplante de médula ósea.	Cualitativa dicotómica.	Si. No.
Tratamiento con esteroide sistémico.	Uso continuo en últimos 3 meses de esteroide (>15 mg/día de prednisolona o equivalente).	Cualitativa dicotómica.	Si. No.
Tratamiento con otras drogas inmunosupresoras diferentes a quimioterapia o esteroides.	Uso continuo en últimos 3 meses de inmunosupresores distintos a la quimioterapia o esteroides (p. ej, inhibidores de calcineurina, etc).	Cualitativa dicotómica.	Si. No.

Anexo A: (Continuación)

Variables	Definición	Escala	Posibilidades
Tipo de neumopatía crónica (En caso que tenga antecedente de la misma).	Etiología de la neumopatía crónica.	Cualitativa nominal.	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Enfermedad pulmonar intersticial idiopática. Silicosis. Asma. Otros. No tiene. No sabe/No información.
Antecedente de diabetes mellitus tipo 2.	Diagnostico por historia clínica de diabetes mellitus tipo 2.	Cualitativa dicotómica.	Si. No.
Antecedente de artritis reumatoidea.	Diagnostico por historia clínica de artritis reumatoidea.	Cualitativa dicotómica.	Si. No.
Antecedente de enfermedad renal crónica.	Diagnostico por historia clínica de enfermedad renal crónica.	Cualitativa dicotómica.	Si. No.
Antecedente de enfermedad hepática crónica.	Diagnostico por historia clínica de enfermedad hepática crónica.	Cualitativa dicotómica.	Si. No.
Antecedente de tabaquismo.	Tabaquismo mayor a 10 paquetes/año.	Cualitativa dicotómica.	Si. No.
Antecedente de vacunación con BCG.	Presencia de lesión cicatricial atribuible a la vacuna de BCG.	Cualitativa dicotómica.	Si. No.

Anexo A: (Continuación)

Variables	Definición	Escala	Posibilidades
Variables paraclínicas.			
Medición de la tuberculina.	Medición en milímetros de la induración en el diámetro trasverso en la piel del lugar de la aplicación a las 72 horas.	Cuantitativa continua.	
Resultado de prueba de QuantiFERON®.	Resultado de la prueba de acuerdo a laboratorio de referencia.	Cualitativa nominal.	Negativo. Positivo. Indeterminado.
Conteo de linfocitos.	Registro en el hemograma.	Cuantitativa continua.	

B. Anexo: Formato de consentimiento informado

Nombre del proyecto: Comparación de la prueba de tuberculina contra la prueba de liberación de interferón gamma (QuantiFERON®) en la detección de tuberculosis en pacientes oncológicos de la consulta de neumología de la Universidad Nacional de Colombia.

Investigadores: Dr. Javier Galindo Pedraza, Dra. Ana Milena Callejas Gutiérrez, Dra. Ana Margarita Baldión Elorza, Dr. Edgar Sánchez Morales, Dr. Alfredo Saavedra Rodríguez.

Coordinador: Dra. Ana Margarita Baldión Elorza

El Departamento de Patología y Laboratorios del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá y la Universidad Nacional de Colombia, lo invita a participar como voluntario en un estudio de investigación. Este documento de consentimiento informado le proporcionará la información necesaria para ayudarlo a decidir sobre su participación en el estudio. Si este documento no le resulta claro o desea información adicional, solicítela.

Naturaleza y propósito del estudio: La tuberculosis latente es una enfermedad frecuente en los países en vía de desarrollo. Se estima que aproximadamente un tercio de la población mundial tiene tuberculosis latente, de los cuales el 5 a 10% de los casos tienen riesgo de desarrollar la infección activa, debido a un número limitado de bacilos que son incapaces de producir la enfermedad, hasta que se origina un cambio en la respuesta inmunológica del paciente (mecanismos de defensa), permitiendo que estas bacterias aumenten su capacidad de replicación y se originen manifestaciones clínicas.

Nuestro estudio pretende determinar la presencia de tuberculosis latente en pacientes con cáncer y el desempeño de dos pruebas usadas para su diagnóstico en una muestra de pacientes con cáncer que asisten a la consulta de neumología oncológica de la Universidad Nacional de Colombia y la Fundación Santa Fe de Bogotá. Con ello se busca determinar la frecuencia de la enfermedad y cual prueba es mejor para este fin.

Duración esperada del estudio: El estudio iniciará una vez sea aprobado por el Comité Corporativo de Ética en Investigación de la Fundación Santa Fe de Bogotá y concluirá en un periodo de 10 meses.

Para hacer parte del estudio debe cumplir los siguientes requisitos, sin excepción:

- Paciente que acepte hacer parte del estudio y firme el consentimiento informado.
- Paciente mayor de 18 años con diagnóstico de cáncer por histopatología.
- Paciente con disponibilidad de radiografía de tórax previa en los últimos 3 meses.

Si presenta alguna de estas condiciones no podrá hacer parte del estudio:

- Pacientes sintomáticos respiratorios (Tosedores recurrentes en los últimos quince días) al momento de la evaluación, sin estudios pertinentes que excluyan tuberculosis activa (baciloscopias y/o cultivos de esputo o BAL negativos).
- Ausencia de pérdida de peso involuntaria o fiebre reciente no atribuible a la neoplasia.
- Radiografía o tomografía de tórax con hallazgos sugestivos de tuberculosis pulmonar activa (cavitaciones o micronódulos de distribución aleatoria).
- Antecedente de tuberculosis diagnosticada y/o tratada.
- Infección por VIH o inmunodeficiencias hereditarias.
- Estar en algún tipo de terapia de reemplazo renal.
- Neoplasias urológicas en manejo actual o previo con BCG.
- Estado de gestación.
- No desear participar en el estudio.

Procedimientos: Se me ha explicado que haré parte de un estudio donde será necesario la extracción de sangre por punción venosa para la realización de la prueba de QuantiFERON y la aplicación intradérmica de la prueba de tuberculina, con el fin de identificar pacientes con posible diagnóstico de tuberculosis latente.

Las muestras de sangre serán procesadas en el Departamento de Patología y Laboratorios del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. La lectura de la prueba de tuberculina se realizará a las 72 horas.

Posibles riesgos y beneficios: Las complicaciones derivadas de la canalización venosa periférica son en términos generales bien toleradas por el paciente aunque algunas de ellas pueden considerarse como graves (infección, embolismo del catéter). Otras complicaciones de menor gravedad son el hematoma por rotura venosa (técnica incorrecta, punciones repetidas), flebitis, trombosis y la punción arterial.

Como beneficiario teórico de la realización de la prueba de tuberculina y de QuantiFERON, se determinará si usted tiene posible diagnóstico de infección por tuberculosis latente. Secundario a este beneficio, los sujetos bajo investigación con este posible diagnóstico, serán redireccionados a la consulta de sus servicios tratantes para definir la necesidad de tratamiento profiláctico.

Usted recibirá una copia de este formato de consentimiento informado, consérvela en un lugar seguro y utilícela como información y referencia durante el desarrollo del estudio. Esta investigación se llevará a cabo de acuerdo con la resolución No. 008430 de 1993, por la cual se establecen las “normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud” del Ministerio de Salud. Esta investigación se considera de riesgo mínimo según el artículo 11 de dicha resolución.

Compensación:

- No habrá ninguna compensación por su participación en este estudio.
- Los investigadores no recibirán compensación económica por la investigación.

Quienes pueden contestar sus preguntas: En caso de información adicional, se puede comunicar con la Dra. Ana Margarita Baldión Elorza (investigadora principal). Número de teléfono: (571) 6030303 Ext. 5521. Dirección donde puedo ubicarla: Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Carrera 7 No. 117-15, Departamento de Patología y Laboratorios. Correo electrónico: ana.baldion@fsfb.org.co.

En caso de que el paciente crea que sus derechos han sido vulnerados: puede ponerse en contacto con el Comité Corporativo de Ética en Investigación, Dr. Gustavo Triana Roduíguez (Presidente). Calle 119 A No. 7-75, Teléfono 6030303 Ext. 5402, comiteinvestigativo@fsfb.org.co.

Que más necesita saber antes de decidir participar en el estudio:

- Tiene completa libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en este estudio sin que por ello se creen perjuicios para continuar su cuidado, sin compromisos, cobros o pérdida de beneficios.
- Tiene garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta, aclaración o duda acerca de los asuntos y procedimientos relacionados con la investigación.
- Ni usted ni su familiar recibirán compensación económica por participar en el estudio.
- Todos los instrumentos que se usarán estarán estériles.
- En caso de que existan gastos adicionales, éstos serán cubiertos por el presupuesto del estudio.

Confidencialidad: El investigador me ha asegurado que no seré identificado en las publicaciones que se deriven de esta propuesta de investigación y se mantendrá la confidencialidad de la información que esté relacionada con mi privacidad. Además, se comprometió a proporcionarme información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque ésta pudiera afectar mi voluntad para continuar participando.

El presente documento se firma en Bogotá D.C. a los ____ días del mes de _____ de 2015.

Paciente

Nombre: _____

Documento de identidad: _____

Firma: _____

Teléfono: _____

Testigo y/o acompañante 2

Nombre: _____

Documento de identidad: _____

Firma: _____

Testigo y/o acompañante 1

Nombre: _____

Documento de identidad: _____

Firma: _____

Investigador principal

Nombre: _____

Documento de identidad: _____

Firma: _____

Registro médico: _____

**Nombre completo de la persona que realiza el procedimiento de consentimiento informado
(en letra de imprenta).**

Firma

Fecha

C. Anexo: Formato del instrumento de recolección de datos

Fecha de diligenciamiento: ___ / ___ / ___ (dd/mm/aa)

Nombre: _____

Número de identificación: _____

Teléfonos de contacto: _____

Paciente mayor de 18 años?: _____

Tiene radiografía de tórax (últimos 3 meses)?: _____

Criterios de exclusión:

- Pérdida de peso involuntaria o fiebre reciente no atribuible a la neoplasia _____
- Embarazo _____
- Tuberculosis activa _____
- Antecedente de tuberculosis diagnosticada y tratada _____
- Sintomático respiratorio (sin otra causa clara confirmada que explique los síntomas diferente a TBC) _____
- Imágenes sugestivas de tuberculosis activa:
 - Cavitaciones _____
 - Micronódulo centrolobulillar o de distribución aleatoria sin otro diagnóstico confirmado clínica o histopatológicamente _____
 - Consolidación _____
- Baciloscopias positivas _____
- Neoplasias urológicas en manejo con BCG _____
- Infección por VIH _____

- Definición sintomático respiratorio (Tosedores recurrentes en los últimos quince días) al momento de la evaluación, sin estudios pertinentes que excluyan tuberculosis activa (baciloscopias y/o cultivos de esputo o BAL negativos).

(Si tiene algún criterio de exclusión suspenda la encuesta)

Edad: _____ años. Género: 0. F 1. M

Índice Masa Corporal: _____ Linfocitos (últimos 3 meses): _____ / mm³

QuantiFERON: 0. Negativo 1. Positivo 2. Indeterminado PPD: _____ mm

Diagnóstico oncológico: 1. Hematológico 2. Piel y tejidos blandos

3. Cabeza/ cuello (No tiroides) 4. Tiroides 5. Gastrointestinal

6. Renal/Vías urinarias 7. Ginecológicos 8. Pulmón 0. Otros

Variable			Variable		
	0. No	1. Si		0. No	1. Si
Tabaquismo (>10 paquetes/año)			Estado actual de la neoplasia:		
Contacto con caso de tuberculosis confirmado			1. En remisión parcial o completa		
Cicatriz de BCG			2. En estudio, previo al inicio de tratamiento		
Trabajador en áreas de la salud			3. En manejo actual con quimioterapia curativa		
Condiciones asociadas a inmunosupresión:			4. En manejo actual con quimioterapia paliativa		
1. Antecedente de trasplante de médula ósea			5. En manejo actual con otros tratamientos distintos a quimioterapia		
2. Tratamiento en últimos 3 meses con esteroide (>15 mg/día prednisolona)			6. En progresión, con plan de seguimiento clínico		

3. Uso de otros inmunosupresores en últimos 3 meses			Comorbilidades respiratorias:		
4. Diabetes mellitus tipo 2 insulino-requiriente			1. EPID		
5. Enfermedad renal crónica			2. EPOC		
6. Enfermedad hepática crónica			3. Asma		
0. Ninguna			4. Silicosis		
			5. Asbestosis		
			6. Otras neumoconiosis		

Bibliografía

1. Global tuberculosis report 2015. World Health Organization. Geneva, Switzerland. 2015. URL disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. (Fecha de acceso: 15 de febrero de 2016).
2. Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública - Sivigila. Semana epidemiológica número 52 de 2015 (27 dic al 02 ene). URL disponible en: <http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Boletn%20Epidemiolgico/2015%20Boletin%20epidemiologico%20Semana%2052.pdf>. (Fecha de acceso: 15 de febrero de 2016).
3. Lin PL, Flynn JL. Understanding latent tuberculosis: a moving target. *J Immunol*. 2010 Jul 1;185(1):15-22. doi: 10.4049/jimmunol.0903856.
4. La tuberculosis en la región de las Américas: Informe regional 2012. Epidemiología, control y financiamiento. Organización Panamericana de la Salud. Washington, Estados Unidos. 2013. URL disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=22954&Itemid=. (Fecha de acceso: 12 de noviembre de 2015).
5. Nuermberger E, Bishai WR, Grosset JH. Latent tuberculosis infection. *Semin Respir Crit Care Med*. 2004 Jun;25(3):317-36. doi: 10.1055/s-2004-829504.
6. Sester M, van Leth F, Bruchfeld J, Bumbacea D, Cirillo DM, Dilektasli AG, et al. Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients. A TBNET study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Nov 15;190(10):1168-76. doi: 10.1164/rccm.201405-0967OC.
7. Mack U, Migliori G, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2009 May;33(5):956-73. doi: 10.1183/09031936.00120908.

8. Plan estratégico Colombia libre de tuberculosis 2010-2015: Para la expansión y fortalecimiento de la estrategia alto a la TB. Ministerio de la Protección Social. Bogotá, Colombia. 2009. URL disponible en: http://www2.paho.org/col/dmdocuments/PlanEstrategicoTBC_Colombia2010-2015.pdf. (Fecha de acceso: 12 de noviembre de 2016).
9. Ernst JD. The immunological life cycle of tuberculosis. *Nat Rev Immunol*. 2012 Jul 13;12(8):581-91. doi: 10.1038/nri3259.
10. Tufariello JM, Chan J, Flynn JL. Latent tuberculosis: mechanisms of host and bacillus that contribute to persistent infection. *Lancet Infect Dis*. 2003 Sep;3(9):578-90. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(03\)00741-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(03)00741-2).
11. Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries: Policy statement, World Health Organization, Geneva, Switzerland. 2011. URL disponible en: http://www.who.int/tb/features_archive/policy_statement_igra_oct2011.pdf. (Fecha de acceso: 26 de noviembre de 2015).
12. Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis*. 1993 Dec;17(6):968-75. doi: 10.1093/clinids/17.6.968.
13. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Apr;161(4 Pt 2):S221-47. doi: 10.1164/ajrccm.161.supplement_3.ats600.
14. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011 Jan;37(1):88-99. doi: 10.1183/09031936.00115110.
15. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med*. 2008 Aug 5;149(3):177-84. doi: 10.7326/0003-4819-149-3-200808050-00241.
16. Munzarová M, Kubíková-Kourilová A, Kolcová V. Delayed-hypersensitivity skin testing and childhood cancer. *Br J Cancer*. 1982 Jun;45(6):968-70.
17. Redelman-Sidi G, Sepkowitz KA. IFN- γ release assays in the diagnosis of latent tuberculosis infection among immunocompromised adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Aug 15;188(4):422-31. doi: 10.1164/rccm.201209-1621CI.

18. Pooran A, Booth H, Miller RF, Scott G, Badri M, Huggett JF, et al. Different screening strategies (single or dual) for the diagnosis of suspected latent tuberculosis: a costeffectiveness analysis. *BMC Pulm Med*. 2010 Feb 22;10:7. doi: 10.1186/1471-2466-10-7.
19. Mancuso JD, Niebuhr DW, Frick KD, Keep LW, Anderson KM. Cost-effectiveness analysis of targeted and sequential screening strategies for latent tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011 Sep;15(9):1223-30, i. doi: 10.5588/ijtld.10.0542.
20. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Predictive value of interferon- γ release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: a meta-analysis. *Chest*. 2012 Jul;142(1):63-75. doi: 10.1378/chest.11-3157.
21. Pai M, Dheda K, Cunningham J, Scano F, O'Brien R. T-cell assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: moving the research agenda forward. *Lancet Infect Dis*. 2007 Jun;7(6):428-38. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70086-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70086-5).
22. Plan decenal para el control del cáncer en Colombia, 2012-2021. Ministerio de Salud y Protección Social – Instituto Nacional de Cancerología, ESE. Bogotá, Colombia. 2012. URL disponible en: http://www.iccp-portal.org/sites/default/files/plans/PlanDecenal_ControlCancer_2012-2021.pdf. (Fecha de acceso: 15 de febrero de 2016).
23. Marais BJ, Lönnroth K, Lawn SD, Migliori GB, Mwaba P, Glaziou P, et al. Tuberculosis comorbidity with communicable and non-communicable diseases: integrating health services and control efforts. *Lancet Infect Dis*. 2013 May;13(5):436-48. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70015-X.
24. Fan WC, Ting WY, Lee MC, Huang SF, Chiu CH, Lai SL, et al. Latent TB infection in newly diagnosed lung cancer patients – A multicenter prospective observational study. *Lung Cancer*. 2014 Sep;85(3):472-8. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.07.001.
25. Bordignon V, Bultrini S, Prignano G, Sperduti I, Piperno G, Bonifati C, et al. High prevalence of latent tuberculosis infection in autoimmune disorders such as psoriasis and in chronic respiratory diseases, including lung cancer. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011 Apr-Jun;25(2):213-20.

26. Yu YH, Liao CC, Hsu WH, Chen HJ, Liao WC, Muo CH, et al. Increased lung cancer risk among patients with pulmonary tuberculosis: a population cohort study. *J Thorac Oncol.* 2011 Jan;6(1):32-7. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181fb4fcc.
27. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, Bickeböller H, Rosenberger A, McCormack V, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the international Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol.* 2012 Oct 1;176(7):573-85. doi: 10.1093/aje/kws151.
28. Kuo SC, Hu YW, Liu CJ, Lee YT, Chen YT, Chen TL, et al. Association between tuberculosis infections and non-pulmonary malignancies: a nationwide population-based study. *Br J Cancer.* 2013 Jul 9;109(1):229-34. doi: 10.1038/bjc.2013.220.
29. Kamboj M, Sepkowitz KA. The risk of tuberculosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2006 Jun 1;42(11):1592-5. doi: 10.1086/503917.
30. Moon SM, Lee SO, Choi SH, Kim YS, Woo JH, Yoon DH, et al. Comparison of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test with the tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection prior to hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2013 Feb;15(1):104-9. doi: 10.1111/j.1399-3062.2012.00765.x.
31. Piana F, Codecasa LR, Cavallerio P, Ferrarese M, Migliori GB, Barbarano L, et al. Use of a T-cell-based test for detection of tuberculosis infection among immunocompromised patients. *Eur Respir J.* 2006 Jul;28(1):31-4. doi: 10.1183/09031936.06.00110205.
32. Richeldi L, Losi M, D'Amico R, Luppi M, Ferrari A, Mussini C, et al. Performance of tests for latent tuberculosis in different groups of immunocompromised patients. *Chest.* 2009 Jul;136(1):198-204. doi: 10.1378/chest.08-2575.
33. Cantor AB. Sample size calculations for Cohen's kappa. *Psychological Methods.* 1996;1(2):150-3.
34. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977 Mar;33:159-74. doi: 10.2307/2529310.
35. Tagmouti S, Slater M, Benedetti A, Kik SV, Banaei N, Cattamanchi A, et al. Reproducibility of interferon gamma (IFN- γ) release assays. A systematic review. *Ann Am Thorac Soc.* 2014 Oct;11(8):1267-76. doi: 10.1513/AnnalsATS.201405-188OC.
36. Rueda ZV, Arroyave L, Marin D, López L, Keynan Y, Giraldo MR, et al. High prevalence and risk factors associated with latent tuberculous infection in two Colombian prisons. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014 Oct;18(10):1166-71. doi: 10.5588/ijtld.14.0179.

37. Ghassemieh BJ, Attia EF, Koelle DM, Mancuso JD, Narita M, Horne DJ. Latent tuberculosis infection test agreement in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Feb 18. [Epub ahead of print]. doi: 10.1164/rccm.201508-1560OC.
38. Mohammada HA, Esmailb MA, Abdeltaha MT, Solimanc W, Mohammadd A, Esmail E. Comparison of the 2-step tuberculin skin test and QuantiFERON-TB Gold in-Tube test in the screening of latent tuberculosis infection in cancer patients. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis.* 2015 Jul;64(3):681-8. doi: 10.1016/j.ejcdt.2015.03.032.