



**UNIVERSIDAD DE PANAMÁ**

VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO

PROGRAMA MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS CON ÉNFASIS EN

MICROBIOLOGÍA

“ESTUDIO DE LOS FACTORES DE RIESGO Y PREVALENCIA DE LA  
INFECCIÓN LATENTE DE TUBERCULOSIS EN CONTACTOS ÍNTIMOS DE  
PACIENTES DE TUBERCULOSIS POSITIVA REPORTADOS EN LA  
PROVINCIA DE COCLÉ EN EL AÑO 2015”

***NADIA LISETH RUIZ MOCK***

BORRADOR DE TESIS PRESENTADA COMO UNO DE LOS REQUISITOS  
PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS  
CON ÉNFASIS EN MICROBIOLOGÍA

PANAMÁ, REPÚBLICA DE PANAMÁ

2017



UNIVERSIDAD DE PANAMÁ  
VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSTGRADO  
DIRECCIÓN DE POSTGRADO

VIP-DP-014-13  
4 de enero de 2013

Doctora  
Zilka Terrientes  
Directora de Investigación Postgrado  
Facultad de Medicina  
E. S. D.

Estimada Señora Directora:

Atendiendo su solicitud de inscripción de tesis de la Maestría en Ciencias Biomédicas, remito copia de la misma con su respectivo código para los trámites pertinente.

NOMBRE DEL ESTUDIANTE	TÍTULO DE LA TESIS	CÓDIGO
Nadia Rutz Mock	Prevalencia de la infección latente de tuberculosis (LTB) en contactos íntimos en la Provincia de Coclé mediante el uso de Biomarcadores basados en respuesta inmune.	CE-PT -327-15-01-13-20

Atentamente,

Dr. Filiberto Morales  
Director de Postgrado

Adj. lo indicado

/esd

2013: "AÑO DE LA RENOVACIÓN Y ACREDITACIÓN UNIVERSITARIA"  
CIUDAD UNIVERSITARIA OCTAVIO MENDEZ PEREIRA  
Estadeta Universitaria, Panamá República de Panamá  
Tels: (507) 521-5320 Fax: (507) 521-5310



## Contenido

RESUMEN .....	7
INTRODUCCIÓN .....	9
CAPÍTULO 1 .....	11
FUNDAMENTOS TEÓRICOS .....	11
MECANISMO DE INFECCIÓN.....	12
CLASIFICACIÓN DE LA TUBERCULOSIS .....	16
ENFERMEDAD ACTIVA .....	16
INFECCIÓN LATENTE DE TUBERCULOSIS .....	17
TUBERCULOSIS EN NIÑOS Y EN MUJERES EMBARAZADAS .....	18
FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCIÓN LATENTE DE TUBERCULOSIS (ILTB). .....	19
DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS ACTIVA Y LATENTE .....	20
BIOMARCADORES DE TUBERCULOSIS .....	25
BIOMARCADORES IGRA .....	25
ESTUDIO DE CONTACTOS: .....	29
Tabla 1 FACTORES QUE INFLUYEN EN QUE EL CONTACTO SE PUEDA O NO INFECTAR DE TUBERCULOSIS .....	32
CAPÍTULO 2 .....	35
OBJETIVO GENERAL: .....	35
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	35
CAPÍTULO 3 .....	36
ASPECTOS METODOLÓGICOS .....	36
UNIVERSO DE ESTUDIO .....	38
SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	38
CRITERIOS DE INCLUSIÓN: .....	38
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	39
PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN .....	39
INSTRUMENTOS A UTILIZAR .....	41

MÉTODO PARA EL CONTROL DE CALIDAD DE LOS DATOS.....	42
PROCEDIMIENTOS PARA GARANTIZAR ASPECTOS ÉTICOS EN LAS INVESTIGACIONES CON SUJETOS HUMANOS.....	42
CRITERIOS Y PROCEDIMIENTOS PARA RETIRAR SUJETOS DEL ESTUDIO .....	43
PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	43
PROGRAMAS A UTILIZAR PARA ANÁLISIS DE DATOS .....	44
CONSIDERACIONES GENERALES PARA LA LIMPIEZA DE DATOS .....	44
CAPÍTULO 4.....	45
RESULTADOS.....	45
Tabla 3 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS CONTACTOS ÍNTIMOS DE PACIENTES CON TBC ACTIVA DETECTADOS EN EL AÑO 2015 EN LA PROVINCIA DE COCLÉ (N=61) .....	49
Tabla 4 CARACTERÍSTICAS DEL HISTORIAL DE SALUD DE LOS CONTACTOS ÍNTIMOS DE PACIENTES CON TBC ACTIVA DETECTADOS EN EL AÑO 2015 EN LA PROVINCIA DE COCLÉ .....	51
Tabla 5 CARACTERÍSTICAS DEL HISTORIAL CONDUCTAS DE RIESGO DE LOS CONTACTOS ÍNTIMOS DE PACIENTES CON TBC ACTIVA, DETECTADOS EN EL AÑO 2015 EN LA PROVINCIA DE COCLÉ. ....	52
CAPÍTULO 5.....	53
DISCUSIÓN .....	53
CAPÍTULO 6.....	55
CONCLUSIONES .....	55
RECOMENDACIONES.....	57
BIBLIOGRAFÍA .....	59
INDICE DE FIGURAS	
Ilustración 1. Diferencia entre las pruebas de tuberculina y las dos técnicas de IGRAs .....	28
Ilustración 2. Contactos íntimos de pacientes con TBC activa detectados en el 2015 en la provincia de Coclé. ....	47

## ABREVIATURAS

TBC: tuberculosis

ILTB: Tuberculosis latente

BK: Baciloscopía

BAAR: baciloscopía

*M. Tuberculosis: Mycobacterium tuberculosis*

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

OPS/OMS: Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud

PNCTB: Programa Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis

TUBERCULOSIS MDR: Tuberculosis Resistente a las Drogas Múltiples

PPD: Derivado Proteico Purificado

MINSA: Ministerio de Salud

QuantiFERON-TB-Gold: detección de interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) mediante el ensayo de inmunoadsorción enzimática.

WHO: World Health Organization

CDC: Centers for Disease Control

IFN- $\gamma$ : interferon gama

IGRA: Del inglés Interferón Gama Release Assay

HRDRE: Hospital Regional Dr. Rafael Estévez

BAAR: frotis del bacilo acido alcohol resistente

ELISPOT: Enzyme-Linked ImmunoSpot Assay o ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas

CONTACTOS ÍNTIMOS: todos aquellos que viven bajo el mismo techo o comen en la misma mesa pacientes con expectoración de bacilos. Estas personas tienen al menos un contacto de 6 horas por día con los casos índices

BCG: Vacuna Bacilo Calmette-Guérin (contra TBC)

## **SUMMARY**

**BACKGROUND:** Tuberculosis, an infectious disease caused by bacteria of the genus *Mycobacterium*, is classified as active and latent disease. In 2015, the National Epidemiological Surveillance System of the Ministry of Health (MINSA) reported 1562 new cases of Tuberculosis in Panama. In Coclé there were 50 cases in that year, but the levels of latent disease in the intimate contacts of these patients is unknown. In our country, the "national strategic plan for control of tuberculosis 2014-2016" asks us to protect vulnerable populations and contacts are one of them. This study proposes to evaluate the prevalence of latent tuberculosis infection (LTBI) in intimate contacts in the province of Coclé.

**OBJECTIVE:** To describe the prevalence and risk factors of latent tuberculosis infection (LTBI) in intimate contacts of tuberculosis in Coclé province detected during 2015.

**METHODOLOGY:** All the intimate contacts of the patients of active tuberculosis identified in 2015 were studied by the program for control of Tuberculosis-Coclé. They signed informed consent / assent, they were interviewed with a survey, blood samples were taken, the biomarker (IFN- $\gamma$ ) was measured, useful for the diagnosis of latent tuberculosis infection. Statistical analyzes were performed in STATA or SAS.

**RESULTS:** One of the most important variables for ILTB was the time of coexistence with the patient with positive TB, and we can see in the results that being more than > 6 hours in coexistence is more likely to be infected, the variable distribution of people in the home showed that positive patients lived with > 5 people / house

**CONCLUSION:** A prevalence of 8.2% (ILTB) was obtained; to act on latent bacilli in our country, we must first diagnose the situation of infected.

## RESUMEN

**ANTECEDENTES:** La tuberculosis, enfermedad infecciosa causada por bacterias del género *Mycobacterium*, se clasifica en enfermedad activa y latente. En el 2015, el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica del Ministerio de Salud (MINSA) reportó 1562 casos nuevos de Tuberculosis en Panamá. En Coclé se registraron 50 casos en ese año, pero se desconoce los niveles de enfermedad latente en los contactos íntimos de dichos pacientes. En nuestro país, el “plan estratégico nacional de control de la tuberculosis 2014-2016” nos pide proteger las poblaciones vulnerables y los contactos son una de ellas. Este estudio propone evaluar la prevalencia de la infección latente de tuberculosis (ILTb) en contactos íntimos que hay en la provincia de Coclé.

**OBJETIVO:** Describir la prevalencia y factores de riesgo de la infección latente de tuberculosis (ILTb) en contactos íntimos de tuberculosis en la provincia Coclé detectados durante el año 2015.

**METODOLOGÍA:** Se estudiaron todos los contactos íntimos de los pacientes de tuberculosis activa identificados en 2015 por el programa para control de la tuberculosis-Coclé. Firmaron consentimiento/asentimiento informado, se les entrevistó con una encuesta, se tomaron muestras de sangre total, se midió el biomarcador (IFN- $\gamma$ ), útil para el diagnóstico de infección latente de tuberculosis. Los análisis estadísticos se realizaron en STATA o SAS.

**RESULTADOS:** Una de las variables de más importancia para ILTB fue el tiempo de convivencia con el paciente TBC positivo, y podemos ver en los resultados que al estar más 6 horas en convivencia hay más probabilidad de infección, la variable distribución de personas en el hogar mostro que los pacientes positivos convivían con mayor de 5 personas/casa

**CONCLUSIÓN:** Se obtuvo una prevalencia de 8.2% de (ILTb); para actuar sobre los bacilos latentes en nuestro país, primero tenemos que diagnosticar la situación de infectados.

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis, enfermedad infecciosa causada por bacterias del género *Mycobacterium*, se clasifica en enfermedad activa y latente. El talón de Aquiles de la enfermedad ha sido siempre el método diagnóstico (sobre todo para el caso de tuberculosis latente (ILTB), lo que trae como consecuencia retrasos no solo en el tratamiento; sino también el desarrollo de nuevas vacunas y medicamentos menos agresivos para los pacientes que padecen la enfermedad.

Debido a estas debilidades hemos realizado esta investigación, para que los resultados de este Biomarcador (IFN- $\gamma$ ) detectado a través del QuantiFERON-TB-Gold mediante el ensayo de inmunoabsorción enzimática, repercutan en el mejoramiento del diagnóstico de la tuberculosis latente y contribuyan a disminuir la enfermedad activa, mejorando la calidad de vida de los pacientes asegurados y no asegurados de la provincia de Coclé.

El curso clínico de la tuberculosis es por todos conocidos, es multifactorial y es lo que se está evidenciando a nivel mundial y los Biomarcadores son nuestras mejores armas para atacar la deficiencia que existe a nivel de tuberculosis latente (ILTB).

A nivel mundial ya se ha iniciado, desde hace varios años, el estudio de la tuberculosis a través de Biomarcadores mediante estas nuevas metodologías dejando un poco de lado aquellas pruebas que arrojan resultados falsamente positivos por la interacción con micobacterias no tuberculosas. Estos estudios no se han realizado de manera aislada, ya que todos están enfocados

pero no de manera aislada como números fríos sino y con este trabajo Panamá empieza a recopilar datos para que el MINSA mediante el PNCTB cree lineamientos para combatir con éxito la enfermedad.

El diagnóstico diferencial entre individuos infectados que no padecen la enfermedad e individuos con tuberculosis, precisa de métodos más específicos que sean capaces de diferenciar ambos casos; en esto radica el interés de este estudio, tener un método diagnóstico para nuestra población Coclesana mientras el paciente aún está en fase de latencia y evitar que avance a de tuberculosis ya que el Ministerio de Salud (MINSA) gasta 100 mil balboas al año en compra de medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis y unos 10 mil balboas en cada persona que es diagnosticada con esta enfermedad y abandona el procedimiento para la cura.

## **CAPITULO 1**

### **FUNDAMENTOS TEÓRICOS**

La tuberculosis (TB) sigue siendo, ya bien entrados en el siglo XXI, la enfermedad infecciosa humana más importante (Caminero Luna, 2016)

Se está produciendo un incremento de casos de tuberculosis en el mundo. Esta situación está marcada por la pobreza, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y por factores relacionados con la historia natural de la enfermedad: multirresistencia y diseminación a partir de pacientes con infección latente (“Documento de consenso sobre el tratamiento de la exposición a tuberculosis y de la infección tuberculosa latente en niños”, 2006).

La tuberculosis (TB) es considerada como un problema de salud mundial debido a su alta prevalencia e índices de morbi-mortalidad. Según la Organización Mundial de Salud, En 2015, 10,4 millones de personas enfermaron de tuberculosis y 1,8 millones murieron por esta enfermedad (entre ellos, 0,4 millones de personas con VIH). Más del 95% de las muertes por tuberculosis se producen en países de ingresos bajos y medianos. Se estima que la tercera parte de la población mundial presenta infección latente tuberculosis (ILTB) (WHO, 2016). La principal causa de muerte de las personas que están infectadas por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es la tuberculosis (CDC, 2016)

La tuberculosis latente en Panamá es un tema sin datos estadísticos, no conocemos el número exacto de casos latentes y es allí en este punto donde está enfocado el combate de la tuberculosis a nivel mundial para evitar que progrese a tuberculosis activa.

La cuantificación del riesgo de progresión de la tuberculosis latente (ILT) a la tuberculosis activa en varios grupos de riesgo es crucial para determinar los potenciales beneficios del tratamiento de la tuberculosis latente (ILT) y diseñar intervenciones de salud pública apropiadas.

Son necesarias investigaciones epidemiológicas para conocer los números reales de tuberculosis latente (ILT) en nuestro país y fundamentar el desarrollo de intervenciones adaptadas a las condiciones nacionales y locales.

### **MECANISMO DE INFECCIÓN**

La infección inicia con la entrada del bacilo de la tuberculosis en el cuerpo, la cual inicia a su entrar a través del tracto respiratorio al inhalar gotitas de saliva más pequeñas de 5  $\mu\text{m}$  de tamaño, que contienen micobacterias. En estas gotitas puede haber de 2 a 3 bacilos, las partículas de mayor tamaño impactan contra la mucosa y son eliminadas por el moco antes de que inicie la infección (Álvarez et al., 2009).

Las micro gotitas viajan por la tráquea luego por los bronquios y luego a los bronquiolos hasta llegar a los sacos alveolares. El establecimiento y la proliferación de bacilos virulentos dependen de la respuesta del huésped. El bacilo entra al alveolo y es ingerida por los macrófagos alveolares, en éstas células puede multiplicarse lentamente sin que se produzca una respuesta inmediata del huésped. Para que se produzca la respuesta necesitan de  $10^3$  a  $10^4$  micobacterias por esta razón se necesitan las 4-8 semanas de replicación de la micobacteria. (Álvarez et al., 2009)

Con el paso del tiempo esos macrófagos se lisan y se infectan otros macrófagos por vía linfática o hematogena. Este bacilo ataca aquellas zonas con presión parcial de oxígeno elevada. La interacción de las micobacterias con el macrófago inicia con la

unión de la bacteria (o de sus componentes), lo cual se traduce en la entrada de la micobacteria a la célula huésped, así como también en la activación de cascadas intracelulares que conllevan a la producción de citocinas. (Álvarez et al., 2009)

Las citocinas pro inflamatorias como interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8) y factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) se producen en las etapas iniciales de la infección, atraen los neutrófilos, linfocitos y macrófagos para que fagociten los bacilos extracelulares, y además generan un foco inflamatorio. Posteriormente, los linfocitos T CD4 específicos se transforman en linfocitos T cooperadoras tipo 1 (Th1) bajo la influencia de interleucina- 12 (IL-12) secretada por los macrófagos.

Estos linfocitos tras su activación secretan otras citocinas, principalmente interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ), el cual activará los macrófagos infectados, inducirá la producción de intermediarios reactivos de nitrógeno (ROI) y favorecerá la eliminación de la bacteria. Sin embargo, mientras se desencadena esta respuesta inmune innata, los bacilos se van diseminando hacia los nódulos linfáticos regionales y los vasos sanguíneos. (Álvarez et al., 2009)

Se ha atribuido un papel importante en la resolución de la infección a las citocinas producidas por la respuesta de linfocitos T cooperadoras tipo 1 (Th1), mientras que las de células T cooperadoras tipo 2 (Th2) como la interleucina-4 (IL-4) e interleucina-10 (IL-10) no se han asociado con la resolución de la infección, pero si en el control del proceso inflamatorio que podría afectar al hospedero, causando hasta la muerte (Álvarez et al., 2009).

La orientación hacia una respuesta inmune tipo células T cooperadoras (Th1 o Th2), parece estar relacionada, con la naturaleza del ligando bacteriano y/o por la vía del receptor de entrada a la célula fagocítica. Para el control de la artropatía psoriásica se utiliza anti-TNF $\alpha$  y este ha demostrado ser útil. Sin embargo, uno de los principales riesgos del bloqueo del TNF $\alpha$  es la reactivación de la tuberculosis latente. La reactivación de la tuberculosis también está asociada a la terapia biológica anti-IL-12/IL-23, efectiva en el control de la psoriasis.

Los corticosteroides se han asociado al desarrollo de tuberculosis en dosis diarias superiores a 10 mg o dosis acumulada superior a 700 mg en pacientes con enfermedades reumáticas sistémicas, artritis reumatoide, esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, arteritis de la temporal, polimialgia reumática y otros tipos de vasculitis.

La frecuencia de la tuberculosis en pacientes de edad avanzada se debe a tres razones: muchas resultaron infectadas cuando la tuberculosis era más frecuente, con el paso de los años se reduce la efectividad del sistema inmunitario del organismo, lo que puede permitir que las micobacterias inactivas resulten reactivadas, y las personas mayores que se encuentran en asilos tienen mayor probabilidad de estar más en contacto con otras de la misma edad que tengan la enfermedad. La tuberculosis pulmonar es la forma más frecuente de tuberculosis en los ancianos.

Todas las poblaciones pueden ser afectadas por el *Mycobacterium tuberculosis*. El desarrollo o no de la enfermedad depende en gran medida de la respuesta inmune que tenga el individuo en ese momento.

Por ejemplo en los paciente V.I.H. positivo, los pacientes con un deterioro de la inmunidad celular a quienes se les de tratamiento inmunosupresor (incluido inhibidores del (TNF- $\gamma$ ) fibrosis pulmonar idiopática, pacientes con neoplasias hematológicas.

Tradicionalmente, la tuberculosis ha sido una enfermedad predominantemente masculina. Sin embargo, las elevadas tasas de infección por V.I.H. en la mujer ha favorecido que la tuberculosis sea más frecuente en la mujer que en el hombre en países con alta prevalencia de V.I.H. (WHO, 2016)

Existen diversos factores que potencian el riesgo de reactivación de la TBC tales como la diabetes mellitus, Insuficiencia renal severa, enfermedades neoplásicas, uso de terapia inmunosupresora y malnutrición.

Las dificultades para el control de la tuberculosis en población indígena son dificultades compartidas por la gran mayoría de problemas de salud que las afectan, manifestación de las deficiencias estructurales y debilidades de los Servicio de Salud .(WHO, 2016)

Las poblaciones indígenas en Las Américas se caracterizan por vivir en condiciones de pobreza, marginalidad, inequidad y barreras de acceso a servicios de salud como son geográficas, culturales y económicas. (WHO, 2016)

Existen evidencias de que algunas enfermedades tropicales desatendidas como las helmintiasis transmitidas por el suelo, la oncocercosis y la schistosomiasis afectan al sistema inmunológico del huésped haciéndole más susceptible para el padecimiento de tuberculosis activa empeorando su respuesta al tratamiento farmacológico. (WHO, 2016)

**CLASIFICACIÓN DE LA TUBERCULOSIS:**

Los individuos expuestos al bacilo de la tuberculosis pueden o no desarrollar la tuberculosis. Si el sistema inmune del individuo está funcionando apropiadamente, es posible contener la infección inmediatamente en el 90% de los casos. Por otro lado, uno de cada diez individuos susceptibles restantes desarrollará la enfermedad. (OMS, 2015)

De esta forma, el mayor problema de la tuberculosis a nivel mundial es el alto número de individuos con infección latente de tuberculosis que pueden reactivar. La detección y el tratamiento de personas con infección latente de tuberculosis (ILTb) constituyen uno de los eslabones fundamentales para el control epidemiológico y erradicación de la tuberculosis.

**ENFERMEDAD ACTIVA:**

La tuberculosis presenta sintomatología clínica. Las bacterias vencen las defensas del sistema inmunitario y comienzan a multiplicarse. Algunas personas desarrollan la enfermedad activa poco después de adquirir la infección. Usualmente, la tuberculosis se presenta en los dos años siguientes de la exposición. (CDC, 2013)

En otros casos, la tuberculosis se presentará más adelante, cuando se debilita el sistema inmune. La desnutrición es la principal causa de un sistema inmune deficiente. Cualquiera de ellos abre paso a alteraciones en la fagocitosis mediante la disminución de los recuentos de linfocitos T circulantes. Así, la respuesta inmune celular no logra contener la infección y se desarrolla la tuberculosis activa.

El desarrollo de la enfermedad activa depende de varios factores. En el momento de la entrada del *Mycobacterium tuberculosis* al cuerpo, el sistema inmune debe ser lo suficientemente fuerte para combatir el bacilo y lograr contener la infección. Si este equilibrio se rompe, el bacilo se multiplica y el paciente pasa de una enfermedad latente a activa. Algunos de los casos en que este equilibrio se rompe es en las personas infectadas por el V.I.H., o los que tienen otras enfermedades que debilitan el sistema inmunitario.

### **INFECCIÓN LATENTE DE TUBERCULOSIS:**

La tuberculosis latente (ILT) se presenta cuando el individuo está infectado con el *Mycobacterium tuberculosis* sin presentar sintomatología clínica. Durante esta infección, el sistema inmunológico del cuerpo combate con éxito la infección sin eliminar el bacilo del *Mycobacterium*. Así, la bacteria permanece en estado silencioso hasta que el paciente sufra una enfermedad o reciba algún tratamiento que deprima su sistema inmunológico. Es allí cuando la tuberculosis se reactiva y se genera la enfermedad activa. (D & C, 2012)

Uno de los pilares para reducir la enfermedad activa en un 90% consiste en la buena identificación y tratamiento de la infección Latente de Tuberculosis (ILT). Aproximadamente el 30% de los que entran en contacto con pacientes de tuberculosis pulmonar son infectados. (Ferreira et al., 2015).

El bacilo puede permanecer latente sin ser eliminado del huésped por estos mecanismos:

- el bacilo tiene la capacidad de interferir en la vía que procesa y presenta los antígenos mayores de histocompatibilidad de clase II del huésped
- interfiere con la fusión de los fagosomas y lisosomas
- Interfiere en la generación de óxido nítrico y productos intermediarios de oxígeno (D & C, 2012)

Las personas con la infección de tuberculosis latente (ILTb) no son contagiosas, es decir, no pueden transmitir la infección a otros.

De acuerdo con los Estándares Canadienses de Tuberculosis (CADTH, 2014), la investigación de contacto tiene tres objetivos principales. En orden de prioridad son los siguientes:

- Identificar e iniciar el tratamiento de casos secundarios de tuberculosis activa.
- Identificar y tratar el caso fuente que infectó el caso índice, si el caso índice es menor de 5 años.
- Identificar los contactos con la LTbI para ofrecer tratamiento preventivo.

### **TUBERCULOSIS EN NIÑOS Y EN MUJERES EMBARAZADAS:**

El tipo más común de TB en los niños es la TB pulmonar en quienes es más frecuente la enfermedad con baciloscopia negativa. Los casos en los cuales no puede obtenerse esputo para la microscopia también se consideran y se notifican como baciloscopia negativa.

La TB extrapulmonar ocurre en cerca de 20 a 30% de todos los casos en niños; la adenitis y el derrame pleural por TB son las formas más frecuentes. La presentación de la enfermedad en los niños es relacionada a la edad y es dependiente de la respuesta inmunitaria. Los lactantes y los niños pequeños son especialmente vulnerables a desarrollar enfermedad severa, diseminada y a menudo mortal, que puede presentarse como TB meníngea o TB miliar. Los adolescentes son especialmente susceptibles a desarrollar la enfermedad tipo adulto (es decir, con frecuencia tienen baciloscopía positiva del esputo y son altamente infeccioso (OMS, 2016)

Durante el embarazo, un 9% mejora, un 84% se mantiene igual y un 7% empeora. Durante el primer año posparto, un 76% se mantiene estable, un 9% mejora y un 15% empeora.

La incidencia de tuberculosis en la población mundial es de 8-10 millones de nuevos casos al año, con una prevalencia aproximada de 16-20 millones de enfermos (Goya, Arencibia, Rodríguez, Benito, & García, 2006)

### **FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A INFECCIÓN LATENTE DE TUBERCULOSIS (ILTB).**

Las normas nacionales e internacionales señalan la necesidad de identificar y priorizar a los grupos de población en riesgo de adquirir infección latente de tuberculosis (ILTB). Las características y factores de riesgo para adquirir infección latente de tuberculosis (ILTB) incluyen aspectos biológicos y demográficos que propicien una sigilosa infección del *Mycobacterium tuberculosis* (WHO, 2015, Getahun 2015)

Los factores biológicos importantes a considerar son: edad, inmunosupresión debida a medicamentos, inmunosupresión debida a co-infecciones con virus.

Dentro de los factores de riesgo asociados al entorno donde vive el individuo están: convivencia con una persona con tuberculosis activa, hacinamiento, compartir la habitación con paciente con tuberculosis activa, pobre ventilación de la vivienda, ser originario de un país donde la tuberculosis es muy común, vivir o trabajar en lugares donde la tuberculosis es más común, como un refugio para desamparados, una prisión o cárcel o establecimientos de cuidados a largo plazo, ser un trabajador de salud que atiende pacientes con tuberculosis.(Restrepo, 2004)

Los extremos de las edades son factores de riesgo por ejemplo los niños menores de 5 años y los ancianos están entre los más susceptibles. Es por esto que cada vez que se identifica un nuevo paciente con tuberculosis pulmonar, se debe hacer un estudio de contactos para evaluar la infección reciente y determinar la quimioprofilaxis. (Restrepo, 2004)

Existen enfermedades que también favorecen la reactivación de la Tuberculosis latente como lo son el HIV, fibrosis pulmonar, desnutrición, silicosis, diabetes mellitus, falla renal crónica/hemodiálisis, tratamiento prolongado con drogas inmunosupresoras, uso de alcohol y drogas. (Restrepo, 2004)

## **DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS ACTIVA Y LATENTE**

El diagnóstico de un paciente sospechoso de tuberculosis pulmonar activa tiene varios componentes. Inicialmente, se establece un diagnóstico en aquellos que presenten una tos crónica y evidencia radiológica de lesiones pulmonares. Además, también son importantes los resultados de la baciloscopia y el cultivo de esputo.

En nuestro país, el diagnóstico de tuberculosis se realiza utilizando la historia clínica, placas radiográficas de tórax, dos esputos por bacilo ácido alcohol resistente (BAAR), y cultivo de esputo. Las biopsias se recomiendan en los casos de sospecha de tuberculosis extrapulmonar (Manual de Normas y Procedimientos del programa nacional del control de tuberculosis).

En cuanto a la tuberculosis Latente la historia es un poco diferente; el problema en nuestro país radica en que no hay una metodología capaz de detectar a los asintomáticos. Pero uno de los primeros métodos para el diagnóstico que se utilizó fue la prueba de tuberculina (PPD) la cual consiste en inyectar un derivado proteico que produce una reacción de hipersensibilidad. Para esta prueba se emplea la PPD (derivado proteico purificado) obtenido tras el filtrado de cultivo de *Mycobacterium tuberculosis* esterilizado y concentrado. A las 72 horas después de la inyección se realiza la lectura midiendo el diámetro transversal de la induración según el eje longitudinal del antebrazo. Una prueba positiva (induración=10-15 mm), según el estado inmunológico del paciente o vacunación previa, sugiere infección con *Mycobacterium tuberculosis* y riesgo de desarrollar la enfermedad. (Manual de Normas y Procedimientos del programa nacional del control de tuberculosis).

Tiene solo dos ventajas, es una prueba sencilla y de bajo costo pero tiene una serie de desventajas en su interpretación en comparación con otras metodologías:

1.	Su especificidad es baja en los individuos vacunados con BCG o infectados por micobacterias ambientales, ya que el PPD tiene una gran cantidad de antígenos y algunos son compartidos también por otras micobacterias no tuberculosas, en tanto que su sensibilidad disminuye en forma significativa en pacientes con algún
----	---

	grado de inmunodepresión.
2.	La interpretación del tamaño de la reacción es variable. Así, en inmunodeprimidos se suele considerar positiva una induración de 5 mm o más, siendo 10 mm el límite para considerarla positiva en sujetos normales. Los valores sobre 10 mm, sólo significan mayor probabilidad de haber sido infectado por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , pero no parecen estar asociados a un mayor riesgo de enfermar.
3.	Como es un test <i>in vivo</i> , es afectado por el efecto de memoria o Booster. Hablamos de probable efecto Booster cuando la variación entre la primera y la segunda lectura de la reacción es mayor de 6 mm <sup>5</sup> . Este fenómeno tiene su mayor expresión cuando la prueba se repite entre una a cinco semanas después.
4.	Cuando se repite el test la reacción puede variar, ya sea por disminución (negativización) o por aumento (conversión). El aumento puede deberse simplemente al azar (diferente forma de realizar el test o de leerlo), a un estímulo de recuerdo inmunológico o simplemente a una nueva infección. (D & C, 2012)

El diagnóstico de tuberculosis en la provincia de Coclé es eficiente. Una evaluación reciente por parte de consultores de la OPS demostró las cualidades del Laboratorio Clínico del Hospital Regional Dr. Rafael Estévez (HRDRE). En la evaluación de la OPS se indicó que el tiempo entre la toma de muestra y la llegada al laboratorio no es mayor a 72 horas. Además, el resultado de baciloscopía está disponible en menos de 48 horas. No faltan reactivos para baciloscopía. La tinción se realiza en forma correcta. Se controla la calidad de cada lote de colorante mediante controles positivos, pero no negativos. Los controles positivos son preparados con muestras de

esputo sin tratar con ningún desinfectante además de placas comerciales positivas. Los resultados de estos controles están registrados. Existe registro de estos controles. El microscopio es de buena calidad y permite visualizar bien los bacilos. Todos elementos facilitan un excelente programa de control de la tuberculosis en esta provincia. (Manual de Normas y Procedimientos del programa nacional del control de tuberculosis).

En este momento el diagnóstico en la provincia de Coclé se hace mediante frotis del bacilo ácido alcohol resistente (BAAR) y cultivo del esputo, pero ambas metodologías poseen limitaciones arriba mencionadas y por ello no son funcionales para el diagnóstico de infección latente de tuberculosis (ILTb) ellas fueron diseñadas para los pacientes con tuberculosis activa.

Tradicionalmente la prueba de la tuberculina (PPD) era la utilizada para el diagnóstico de infección con Tuberculosis, sin embargo, esta prueba ha sido suplantada por los biomarcadores (QuantiFERON-TB-Gold y ELISPOT - ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas) para mejorar el diagnóstico y que este sea oportuno.

La estrategia ideal para el diagnóstico de tuberculosis latente sería identificar las personas con tuberculosis latente que están comenzando a desarrollar tuberculosis clínicamente activa, pero en un estadio temprano en que aún no se detectan micobacterias con los métodos microbiológicos de rutina (cultivo y examen directo) (Restrepo, 2004)

Por otro lado, existen nuevas estrategias como lo son el QuantiFERON-TB-Gold y ELISPOT que han tenido resultados exitosos. Estas nuevas pruebas basadas en biomarcadores se han propuesto para ser usados como criterios indirectos de

diagnóstico de pacientes con infección latente de tuberculosis. Son Métodos más específicos basados en la liberación de interferón gamma (IGRA: Interferón Gamma Release Assay) tras estimulación in vitro con antígenos como ESAT-6 y CFP-10 que son fuertemente expresados por miembros del complejo *Mycobacterium tuberculosis* y poco por otras micobacterias.

El importante papel que juega el interferón gamma en la protección contra micobacterias y el aumento de su expresión en pacientes que completan con éxito una terapia, pero no en aquellos que recaen ni en individuos con infección latente, sugiere que el interferón gamma podría ser un buen biomarcador de respuesta inmune protectora frente a tuberculosis.

Para entender un poco más en que se basan las nuevas metodologías para el diagnóstico de la tuberculosis latente tenemos que irnos a revisar cómo responde el sistema inmunológico al bacilo de *Mycobacterium tuberculosis*. Para empezar existen dos tipos de células los macrófagos que van a fagocitar el bacilo, lo procesan, lo presentan y así se da la proliferación de células T CD4 y CD8 que son tan importantes en la respuesta humoral.

Estos linfocitos T que proliferaron van a producir linfocinas (Interferón gama) y estas linfocinas son la respuesta a la presencia del bacilo de *Mycobacterium tuberculosis* y no al *Mycobacterium bovis* que se encuentra en la BCG y allí reside la especificidad de estas nuevas metodologías como lo son QuantiFERON-TB-Gold.

## **BIOMARCADORES DE TUBERCULOSIS.**

Los biomarcadores de tuberculosis son mediciones e indicadores de un sistema biológico, de un proceso patogénico o de uno farmacológicos en respuesta a una intervención terapéutica.(Guio, Vilaplana, & Cardona, 2011)

En la tuberculosis, los biomarcadores deben usarse en el momento del diagnóstico y para evaluar la respuesta al tratamiento (temprana y al final) y el período de seguimiento (pos tratamiento, para detectar las recaídas). La mayor ventaja que presentan es que permiten modificar oportunamente el tratamiento en los casos en que se esté dando resistencia al medicamento.

Con el estudio del genoma de *Mycobacterium tuberculosis* se pudieron determinar sus antígenos específicos los cuales son diferentes a los encontrados en *M. bovis* utilizado en la BCG y otras Micobacterias no tuberculosa lo que ha permitido la creación de estas nuevas metodologías.(Guio et al., 2011)

## **BIOMARCADORES IGRA:**

Las pruebas de laboratorio tipo IGRA (del inglés Interferón Gama Release Assay) son biomarcadores útiles para el diagnóstico de la infección latente de tuberculosis.

Las mismas están basadas en la cuantificación “in vitro” de la respuesta inmune celular. Por ejemplo, el QuantiFERON®-TB Gold (QTF-G) detecta la secreción de interferón gama (INF-gamma) por células T específicas a los antígenos Early Secretary Antigen Target (ESAT-6) y el Culture Filtrate Protein 10 (CFP-10). Las proteínas ESAT-6 y CFP-10 son codificadas por la región RD-1 del genoma del

*Mycobacterium tuberculosis*. Estos antígenos están ausentes en todas las cepas que contiene la vacuna de la BCG y en la mayoría de la micobacterias no tuberculosas. De esta forma las pruebas IGRA poseen muy bajas proporciones de falsos positivos. El T-SPOT-TB al igual que QuantiFERON®-TB Gold (QTF-G) identifica los antígenos ESAT-6 y CFP-10 pero a diferencia de éste, no se utiliza sangre total y la presencia de células T específicas a ESAT-6 y CFP-10 se determina mediante la cuantificación de placas o ELISPOT. (Monárrez-Espino et al., 2014)

QuantiFERON®-TB Gold (QTF-G) y el ELISPOT- ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas) evitan la subjetividad de la interpretación. Por otro lado, la obtención de los resultados es rápida, es decir, pueden estar disponibles en 24 horas. El QTF-Gy el T-SPOT-TB requiere de una sola visita del paciente porque son métodos ex vivo. Sin embargo, una desventaja es que se desconoce la variabilidad inter o intra-laboratorio de ambas técnicas.(Monárrez-Espino et al., 2014)

Ambas técnicas contribuyen enormemente a la identificación de infección latente de tuberculosis no solo en contactos íntimos de tuberculosis, sino que también en programas de vigilancia médica del personal de salud expuesto a tuberculosis. Pero como todo tiene sus desventajas como: requiere linfocitos viables, no pueden diferenciar entre enfermedad activa e infección latente por sí solo, debe ir acompañados siempre de otros criterio clínicos, no reúnen las condiciones ideales de bajo costo, simplicidad, sensibilidad y especificidad. (Monárrez-Espino et al., 2014)

Los IGRA presentan las siguientes ventajas técnicas respecto a la tuberculina (PPD):

- Se evita la subjetividad en la interpretación de los resultados.

- La determinación se puede repetir inmediatamente si es necesario, ya que no presenta el efecto booster.
- Menor número de pérdidas de seguimiento debido a que solamente necesita una visita para su determinación mientras que la PT necesita de dos visitas (administración y lectura) separadas 48-72 horas.
- Es de fácil estandarización y aplicación en el laboratorio
- Permite la inclusión de controles internos en todas las series para detectar respuestas por micobacterias ambientales, vacunación antituberculosa o pacientes anérgicos.
- Al realizarse en el laboratorio y no en un lugar vivible, como ocurre con la PPT no atenta contra la privacidad del paciente.

Las limitaciones serían:

- Mayor coste de reactivos y necesidad de recursos humanos y medios técnicos.
- Problemas técnicos para la obtención de la muestra de sangre en estudios de colectivos escolares y laborales in situ
- Variabilidad metodológica derivada de la existencia de diferentes técnicas IGRA. Variabilidad inter o intralaboratorio de las técnicas, al carecer de estudios longitudinales específicamente diseñados para tal fin.
- Coste económico, que en el momento actual supondría un mayor gasto que el que representa la utilización de la tuberculina (PPD).

- En términos globales de coste-efectividad (coste de un tratamiento no necesario, coste de las horas laborales perdidas, etc.), el uso de estas nuevas técnicas supondría un menor coste para los sistemas de salud que la utilización de la tuberculina (PPD); esto sin tener en cuenta que el precio unitario de estas técnicas se reducirá paulatinamente a medida que aumente el consumo como ha ocurrido con el Gene Xpert.

#### Ilustración 1. Diferencia entre las pruebas de tuberculina y las dos técnicas de IGRAs

	T-SPOT.TB	QuantiFERON-TB	Tuberculina
Antígeno	ESAT-6 y CFP10	ESAT-6 y CFP10	PPD
Control +	SI	SI	NO
Uniformidad métodos	SI	SI	NO
Booster	NO	NO	SI
2.ª visita	No	No	SI
Tiempo	16-20	16-24	48-72
Lugar	<i>In vitro</i>	<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>
Interpretación	Objetiva	Objetiva	Subjetiva
Unidades	Células IFN- $\gamma$	UI IFN- $\gamma$	mm Induración
Técnica	ELISpot	ELISA	NA
Substrato	PBMC	Sangre completa	NA
Mide	N.º Células T producen IFN- $\gamma$	Concentración IFN- $\gamma$ producen Células T	NA
Sistema	Mide SPOTS	Valores automatizados	Induración palpable

Tabla III: Diferencia entre la Prueba de la Tuberculina y las dos técnicas de IGRAs<sup>1</sup>

1. Modificado de Richeldi, L. An Update on the Diagnosis of Tuberculosis Infection. Am J Respir Crit Care Med. Vol 2006; 174: 736-742.

**ESTUDIO DE CONTACTOS:**

El estudio convencional de contactos se define como el “conjunto de actividades destinadas a establecer confirmación diagnóstica de infección tuberculosa o de enfermedad tuberculosa en todas aquellas personas que hayan mantenido contacto estrecho con un paciente con enfermedad tuberculosa, ya sea pulmonar o extrapulmonar”(JM. García, 2012)

El diagnóstico precoz, el tratamiento adecuado de todos los casos de enfermedad tuberculosa y la pronta identificación de los individuos que resultaron expuestos a una fuente de infección, en este caso a fin de evitar la infección o prevenir el desarrollo de la enfermedad a lo largo de su vida, deben ser las prioridades de todo programa de Tuberculosis.

El estudio de contactos fortalece el control y la erradicación de la tuberculosis. A medida que se disminuye el número casos de tuberculosis, es necesario concentrar los esfuerzos de control en grupos de alto riesgo.

Así, es urgente identificar a los contactos con infección latente de tuberculosis (ILTb) y que están en riesgo mayor de desarrollar la enfermedad. Existen tres categorías de contactos en riesgo a saber:

a) contactos íntimos: todos aquellos que viven bajo el mismo techo o comen en la misma mesa pacientes con expectoración de bacilos. Estas personas tienen al menos un contacto de 6 horas por día con los casos índices.

b) contactos frecuentes: aquellos individuos que entran en contacto con pacientes de tuberculosis en el trabajo, escuela y bares.

c) contacto casual: incluye personas que han tenido contacto con la paciente tuberculosis. Se recomienda como mínimo examinar a los contactos íntimos por lo que esos son los que utilizaremos para este estudio.

La investigación de contacto tiene tres objetivos principales. En orden de prioridad son los siguientes:

- Identificar e iniciar el tratamiento de casos secundarios de tuberculosis activa.
- Identificar y tratar el caso fuente que infectó el caso índice, si el caso índice es menor de 5 años.
- Identificar los contactos con la tuberculosis latente (LTBI) para ofrecer tratamiento preventivo.
- Las personas con una infección tuberculosa latente (ILTBI) tienen un riesgo elevado de desarrollar una enfermedad tuberculosa, que se sitúa en el 5% durante los primeros 2 años de la infección.(Aledà & Godoy, 2004)

La rentabilidad de encontrar pacientes con tuberculosis entre los contactos varía entre un 1-4 % en países con baja incidencia de TB y 10-20% en países con alta incidencia, siendo la rentabilidad del estudio de contactos en el sentido de encontrar pacientes infectados de 30 a 50% respectivamente. (JM. García, 2012)

El CDC plantea que el período de contagio es difícil de determinar, por lo que se debiera estimar el tiempo de contagio y las personas más susceptible de adquirir la infección para definir los contactos a estudiar. El contagio también depende de la intensidad, duración y frecuencia del contacto con el caso índice. El período de contagio termina cuando el caso índice logra un buen tratamiento durante al menos

dos semanas, disminuye la sintomatología y existe evidencia de respuesta microbiológica positiva para el tratamiento con baciloscopia negativas o con disminución del recuento de *Mycobacterium tuberculosis* (Alsedà & Godoy, 2004)

Una revisión reciente de más de 50 estudios acerca de la rentabilidad de los contactos en países de alta incidencia demuestra que, como media, un 6% (0.5–29%) de los contactos tenían TB activa. La media del número de contactos domiciliarios que tenían que estudiar para encontrar un caso de TB activa era 19 (14-300). La media de contactos con infección era de 49% (7-90%) y la media de contactos que se tenía que estudiar para encontrar un infectado era de 2 (1-14).(JM. García, 2012)

Además la decisión de tratar al contacto si está infectado o la administración de fármacos antituberculosos para prevenir la infección (Quimioprofilaxis Primaria) es difícil en ocasiones y con importantes controversias en la literatura médica en relación con la edad de los contactos y la intensidad del contacto, lo cual puede apreciarse en las diferentes guías nacionales e internacionales.(JM. García, 2012)

El contagio depende de la intensidad, duración y frecuencia del contacto con el caso índice. El período de contagio termina cuando el caso índice logra un buen tratamiento durante al menos dos semanas, disminuye la sintomatología y existe evidencia de respuesta microbiológica positiva para el tratamiento con baciloscopia negativas o con disminución del recuento de *Mycobacterium tuberculosis*(D & C, 2012)

**Tabla 1** FACTORES QUE INFLUYEN EN QUE EL CONTACTO SE PUEDA O NO INFECTAR DE TUBERCULOSIS

FACTOR	DEFINICIÓN
Virulencia	Existen cepas de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> con diferentes virulencias
Características del paciente	Los pacientes con baciloscopia positiva y con presencia de enfermedad cavitada en la radiografía de tórax son los que tienen más capacidad de transmitir la enfermedad, aunque también las formas pulmonares con baciloscopia negativa y cultivo positivo pueden hacerlo
Características de la exposición	La frecuencia y duración de la exposición, Ventilación del espacio compartido, Frecuencia e intensidad de la tos
Características de la persona expuesta	Tienen mayor riesgo de enfermar los contactos recientes, los niños principalmente menores de 5 años, los coinfectados por VIH e inmunodeprimidos.

El estudio de los contactos se debe realizar en todas las formas de TB, pero especialmente en las bacilíferas, con la intención de buscar nuevos enfermos e iniciar el tratamiento preventivo adecuado. Se iniciará con los contactos de mayor prioridad (niños, contactos íntimos, HIV), ampliando el estudio según cada caso y evitando hacer estudios innecesarios que no influyan en la actuación terapéutica. (JM. García, 2012)

La identificación temprana significa una mejor oportunidad de curación y, especialmente, una reducción en la transmisión ulterior. Además, la investigación de contacto permite identificar a las personas que están latentemente infectadas y con alto riesgo de TB activa, que pueden ser tratadas preventivamente. (WHO, 2017)

Se sabe que una persona con una TB no tratada puede infectar anualmente a 10-15 personas, estando descrita una mayor incidencia de casos de TB en las poblaciones en riesgo social; es una de las razones por las que los contactos son el mejor blanco para atacar y empezar a erradicar la TBC (Cheng Lee NC, et al, 2014)

La incidencia de tuberculosis en España sigue siendo de las más altas de Europa Occidental por esa razón invierten presupuesto del país en combatirla (del Carmen Álvarez-Castillo, Jonsson, & Herrera, 2011).

En España encontramos una alta prevalencia de infección (51%) y de enfermedad (8.9%). Lo que contrasta con las cifras obtenidas en países desarrollados; Así en una revisión sistemática de 108 estudios, realizada en distintos países la prevalencia de infección fue del 28.1% y de enfermedad del 1.4%. En España hemos encontrado algunos estudios como el de Solsona et al (51.5%), Alsedà M (44%) y Remacha MA (49.8%) (Cheng Lee NC, et al, 2014).

En España La prevalencia de infección tuberculosa entre los contactos fue del 44% (763/1.733). (Alsedà & Godoy, 2003). Por otro lado en Barcelona la prevalencia de infección tuberculosa fue del 51,51% (Solsona et al., 2000) en otra localidad de España fue de 1,2 % (Salinas et al., 2007)

Como podemos observar uno de los países que más ha invertido en cumplir con las metas de reducción de la TBC es España, porque tiene el mayor número de casos en Europa y por ende ha empezado a combatirlo a través del estudio de contactos.

Existe en la literatura mucha información sobre ILTB pero siempre comparando la sensibilidad y especificidad ente PPD y QFT-G como por ejemplo: Seung Jun Lee et

all; que realizo un estudio con los 308 sujetos, 38,0% (116/305) fueron PPD positivos y 28,6% (59/206) fueron QFT-G positivos.(Lee et al., 2014)

En ese estudio la positividad de PPD se asoció significativamente con el sexo masculino (OR: 1,734, IC del 95%: 1,001-3,003,  $p = 0,049$ ), antecedentes de TB pulmonar (OR: 4,130; IC del 95%: 1,441-11,835,  $p = 0,008$ ) y contacto en el hogar (OR: 2,130; IC del 95%: 1,198-3,786,  $p = 0,01$ ). (Lee et al., 2014)

El grado de concordancia entre PPD y QFT-G fue justo (70,4%,  $K=0,392$ ). La prevalencia de LTBI entre los contactos íntimos de los pacientes con TB pulmonar activa fue alta y la tuberculosis previa historia y ser un contacto en el hogar fueron factores de riesgo de LTBI en la población del estudio.(Lee et al., 2014)

La creación de métodos de diagnóstico específicos es necesaria para el diagnóstico de LTBI con mayor sensibilidad y especificidad, preferentemente con bajo costo y no requerir una segunda visita para lectura.

Con el tratamiento temprano de las formas latentes puede prevenir la TB activa por lo que Ferreira TF et al.; observaron en el caso de PPD una sensibilidad de 67,9%, 84,4% de especificidad, 79,1% PPV, 75% NPV y 76,7% de precisión para el punto de corte de 5 mm, el cual de todos los puntos de corte obtenidos fue el mejor. De los 60 contactos estudiados , la prevalencia de LTBI determinada por PPD 40% e IGRA fue de 46,7%, (Ferreira et al., 2015)

## **CAPÍTULO 2**

### **OBJETIVO GENERAL:**

- ✓ Determinar la prevalencia y factores de riesgo de la infección latente de tuberculosis en contactos íntimos de tuberculosis detectados durante el año 2015 en la provincia Coclé.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- ✓ Estimar la prevalencia de infección latente de tuberculosis en contactos íntimos de pacientes con tuberculosis ingresados al programa para el control de la tuberculosis en la provincia de Coclé durante el año 2015.
- ✓ Identificar los factores de riesgos asociados con la tuberculosis latente (ILTB) en los contactos íntimos de pacientes con tuberculosis ingresados al programa para el control de la tuberculosis en la provincia de Coclé durante el año 2015.

## CAPÍTULO 3

### ASPECTOS METODOLÓGICOS

Para la encuesta que se les realizó a los pacientes, en la cual obtuve datos socio-demográficos, su historial de salud y también el de riesgo utilizamos las siguientes definiciones operacionales que defino a continuación:

Tabla 2. DEFINICIONES OPERACIONALES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL
Sexo	termino biológico q indica, masculino o femenino	Sexo consignado por el paciente en el formulario de recolección de datos de contactos
Edad:	tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Se le preguntara al paciente su edad en la entrevista
Peso	El peso corporal es una medida que aporta cierta información sobre nuestro cuerpo, se obtiene subiendo al paciente a una báscula	Adultos y menores de edad se subirán para pesar en una báscula de CSS o MINSA
estatura	talla altura de una persona de los pies a la cabeza	Adultos y menores de edad se medirán con una cinta métrica
nivel de escolaridad	se refiere a la escolaridad de las personas	Se le preguntara al paciente en la entrevista su escolaridad: -ninguna -Algo de primaria -Primaria completa -algo de secundaria -secundaria completa -universidad
valor QuantiFERON-TB-Gold	resultado de las muestras de sangre de cada paciente obtenido del Interferón Gama Release Assay (siglas ingles IGRA), es biomarcador útil para el diagnóstico de la infección latente de tuberculosis	Las muestras de sangre obtenidas se le realizaran un ELISA para medir Interferón Gama (UI/ml)
Sudoración nocturna	producido generalmente como un medio de refrigeración	Se le preguntará al paciente en la entrevista si en el último mes

	corporal conocido como transpiración durante la noche	ha presentado este síntoma
Pérdida de peso	Reducción de la masa corporal de un individuo o animal, por razón de una pérdida promedio de líquidos, grasa o de tejidos como el músculo, tendón o tejido conjuntivo.	Se le preguntará al paciente si en el último mes ha perdido peso
Dolor en el pecho	una sensación dolorosa o desagradable en el pecho	Se le preguntará al paciente en la entrevista si en el último mes ha presentado dolor en el pecho: -intenso -moderado -leve
Tos:	La tos es un reflejo que mantiene despejada la garganta y las vías respiratorias	Se le preguntará al paciente en la entrevista si en el último mes ha presentado: -Solo tos -tos más expectoración
Falta de apetito	Ausencia de deseo de comer	Se le preguntará al paciente en la entrevista si en el último mes ha presentado ausencia de deseo de comer
Contacto Intimo	Todos aquellos que viven bajo el mismo techo o comen en la misma mesa con pacientes con expectoración de bacilos. Estas personas tienen al menos un contacto de 6 horas por día con los casos índices.	Personas hayan vivido con el paciente durante su tratamiento, por un periodo diario de al menos 6 horas. (Prat & Domínguez, 2011)
Tipo de vivienda	edificación cuya principal función es ofrecer refugio y habitación a las personas	Describir en el instrumento las condiciones de la vivienda, techo, piso, sanitario, ventilación
Numero de cuartos	Son la habitaciones o separaciones que hay en una casa y que se usan para dormir	Se le preguntará al paciente en la entrevista cuantos cuartos tiene (1-2-3-4 habitaciones)
Número de personas que viven en la casa:	Personas que viven bajo el mismo techo y comparten dormitorios y comen en la misma mesa	Se le preguntará al paciente en la entrevista cantidad de personas que viven bajo el mismo techo
Ocupación	Rol ocupacional social (trabajo) realizado en virtud de un contrato formal o de hecho, individual o colectivo, por el que se recibe una remuneración o salario.	Se le preguntará al paciente en la entrevista a que se dedica
Fuma	Consumo de cigarrillos, tabaco o cualquier otra sustancia que se aspire por la boca.	Se le preguntará al sujeto en la entrevista.
VIH status	Resultado de una prueba de VIH	Se le preguntará al sujeto si se ha hecho la prueba y si tiene conocimiento del resultado.

Vacuna BCG	Vacuna Bacilo Calmette-Guerin	Se le preguntará al sujeto y se le revisará el brazo en búsqueda de cicatriz.
Enfermedades co-existentes	Otras enfermedades diagnosticadas previamente al individuo y de las que tenga conocimiento.	Se le preguntará al paciente si tiene conocimiento algún diagnóstico previo de enfermedades que no sean Tuberculosis.

## **UNIVERSO DE ESTUDIO**

Para este estudio se incluyeron todos los contactos íntimos de los pacientes con tuberculosis identificados en 2015 por el programa para el control de la tuberculosis-Coclé.

## **SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA**

De los 50 pacientes diagnosticados con tuberculosis identificados en 2015 por el programa para el control de la tuberculosis-Coclé, se identificaron todos los contactos registrados en cada expediente de paciente. Según reporte del Programa de Tuberculosis provincial, la mayoría de los potenciales participantes en este estudio están distribuidos alrededor de toda la provincia, incluyendo los distritos de: Aguadulce, Antón, la Pintada y Penonomé.

De todos los contactos íntimos de esos pacientes de tuberculosis del 2015 de la provincia de Coclé para la muestra final, solo participaran en el estudio los que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- a. Ser contacto íntimo de alguno de los 50 pacientes con tuberculosis identificados en 2015 por el programa para el control de la tuberculosis-Coclé.

- b. Firmaron el consentimiento informado.
- c. Si es menor de edad (8-17 años), el adulto encargado del niño firmo el consentimiento informado.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- a. Reportar presencia de sintomatología de tuberculosis.
- b. Reportar que recibe tratamiento contra la tuberculosis.
- c. Ser contacto de paciente con tuberculosis extrapulmonar (pleural).
- d. Ser caso nuevo de tuberculosis.
- e. Ser contacto de persona con tuberculosis activa y que no haya convivido bajo el mismo techo con dicha persona.
- f. Familiar del personal de investigación con primer grado de consanguinidad o segundo grado de afinidad.

Nota: Contactos íntimos es todos aquellos que viven bajo el mismo techo o comen en la misma mesa pacientes con expectoración de bacilos. Estas personas tienen al menos un contacto de 6 horas por día con los casos índices.(Prat & Domínguez, 2011)

#### **PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN,**

- a) Procedimos a contactar la enfermera jefa del programa nacional de control de la tuberculosis en Coclé, a través de ella se contactaron a las enfermeras que

proporcionan el TAES para tener acceso a los pacientes con tuberculosis identificados durante 2015.

b) Se reclutó para el estudio aquellos contactos íntimos detectados por el programa para el control de la tuberculosis-Coclé. Siguiendo los criterios de inclusión. Estas personas proporcionaron consentimiento en el caso de ser adultos y asentimiento informado en el caso de menores de edad (de 8 a 17 años) (Anexo 1 y 2).

c) Luego, fueron entrevistados por un tecnólogo médico colaborador de esta propuesta. Se recolectó de los datos del individuo, incluyendo conductas, hábitos de riesgo y su historia clínica utilizando formulario de recolección de datos (Anexo 3).

d) Se realizó la extracción sanguínea según lo establecido en el manual de gestión de calidad elaboradora por la Dirección Nacional de laboratorios Clínicos identificado como: MA-DENSYP-S-LC-02, y según lo descrito en el procedimiento PR-DENSYP-S-LC-09 sección C, página 26 “Procedimiento de Extracción sanguínea o de Flebotomía” (Anexo 4).

- e) Luego de obtener la muestra de sangre se procedió a llenar los tres (3) tubos
- a. tubo mitógeno o control positivo
  - b. tubo antígenos Tuberculosis (antígenos están adheridos secos a la pared interior del tubo)
  - c. tubo control negativo.

A la muestra de sangre de los individuos reclutados se les realizó una prueba IGRA seleccionada para este estudio: QTF-G (Cellestis, Ltd. Carnegie, VIC, Australia). El procedimiento para realizar esta prueba fue de manera compartida entre los

laboratorios del Hospital Regional Dr. Rafael Estévez (HRDRE), en Aguadulce y en el INDICASAT-AIP en Ciudad del Saber. En el laboratorio del Hospital Regional Dr. Rafael Estévez (HRDRE) incubamos la muestra por 16 horas a 37°C, luego se centrifugó 15 min a 21°C a 3000 G, posteriormente se retiró el plasma y se conservó congelados a 20°C hasta llevar las muestras al INDICASAT-AIP donde se realizó la determinación del interferón-gamma.

Los resultados del análisis de este biomarcador fueron almacenados por el investigador principal (IP) y co-investigador principal (co-IP) de forma segura bajo llave, separados en carpetas señaladas. Las listas se hicieron por número en lugar de los nombres de los pacientes para de esta manera resguardar la confidencialidad de los sujetos del estudio. Las muestras para análisis y estudio posterior fueron almacenadas y previamente rotuladas con secuencia numérica con la finalidad de mantener la confidencialidad de los participantes en el estudio

## **INSTRUMENTOS A UTILIZAR**

Para recoger todos los datos necesarios para este estudio, hemos confeccionado un instrumento que incluye una sección para los datos demográficos del sujeto de estudio. Otra sección incluye datos sobre la condición y características de la vivienda, entre otros. En la tercera parte el instrumento está diseñado para recoger información relacionada con la historia clínica y además consultamos sus enfermedades o condiciones que predisponen a la activación de tuberculosis. Por último, se colocó en el instrumento el resultado de QuantiFERON-TB-Gold. Este instrumento no incluye ningún dato identificador personal del participante, solo el número asignado dentro del estudio.

## **MÉTODO PARA EL CONTROL DE CALIDAD DE LOS DATOS**

Este estudio se ejecutó por un grupo multidisciplinario de profesionales de la más alta calidad los cuales sabrán manejar los datos con una estricta confiabilidad

Medidas establecidas a minimizar o evitar sesgo

- ✓ Se evitó la participación de colegas y familiares como voluntarios de estudios.
- ✓ Los datos y los pacientes fueron codificados.

## **PROCEDIMIENTOS PARA GARANTIZAR ASPECTOS ÉTICOS EN LAS INVESTIGACIONES CON SUJETOS HUMANOS**

La participación de los pacientes en este estudio no tiene beneficios directos individuales para el participante, más allá de conocer mediante esta prueba si tiene o no una predisposición a desarrollar tuberculosis pulmonar activa. Sin embargo, estos resultados representan un beneficio directo para el país ya que permiten salvar vidas de personas que tiene contacto directo con pacientes con tuberculosis.

Tenemos una razonable seguridad de que no se expone a riesgos ni daños innecesarios a los contactos íntimos de los pacientes con tuberculosis ya que son pruebas mínimamente invasivas las que proponemos hacer, sin embargo, la toma de muestra de sangre es incomoda y un poco dolorosa.

La presente propuesta contempla el uso de sujetos humanos, por lo que se requiere de aprobación de Comités ética de la investigación CSS. Se aplicó consentimiento/asentimiento Informado.

Si alguno de los entrevistados refirió síntomas sugestivos de tuberculosis fue referido al centro de salud o policlínica más cercana para que sea evaluado clínicamente y se le haga una baciloscopia en esputo para que reciban tratamiento oportuno.

Los datos obtenidos en este estudio fueron almacenados en orden alfabético por paciente en folders con números seriados (no utilizando nombre ni cédulas), en las oficinas de INDICASAT/ SENACYT por un periodo de 10 años.

## **CRITERIOS Y PROCEDIMIENTOS PARA RETIRAR SUJETOS DEL ESTUDIO**

Cuando y como retirar sujetos: Los pacientes para este estudio fueron voluntarios, por esa razón se les pidió la firma del consentimiento/asentimiento informado, pero si en algún momento se presenta el caso en que ya no desee ser parte de esta investigación, entonces se puede acercarse a cualquiera de los investigadores principales (IP) y co-investigadores Principales (co-IP) y manifestarle su desinterés y retirarse en el momento que lo desee, mediante nota formal con firma original donde lo explique.

## **PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS**

Utilizamos estadística descriptiva para caracterizar los participantes de acuerdo a los resultados de los biomarcadores (IGRA). Comparamos las características de los pacientes por grupo de la infección latente por tuberculosis utilizando la prueba de suma de rangos de Wilcoxon y la prueba exacta de Fisher. A continuación, utilizamos modelos de regresión logística univariable y multivariable para evaluar la asociación entre las variables recogidas e infección latente de tuberculosis (ILTb). Por último se

analizó el modelo de regresión logística usando la estrategia de eliminar paso a paso las variables que no sean significativas para seleccionar las variables de efectos principales que sean significativas. Para este estudio, utilizamos un valor significativo cuando  $p$  es menor de 0.05.

Al final del estudio, las muestras se almacenaron por 10 años para realizar estudios que permitan descubrir nuevos biomarcadores de tuberculosis (solamente serán utilizadas para este fin). Transcurrido este período, las muestras y los datos de identificación personal serán destruidos y eliminados por el Investigador Principal. En este estudio, usted tiene derecho a solicitar la destrucción o el anonimato de sus muestras o registros que puedan considerarse delicados.

Estos resultados se presentaron en un informe a SENACYT y se hicieron recomendaciones al MINSA para mejorar el programa nacional de Control de Tuberculosis (PNTB)

### **PROGRAMAS A UTILIZAR PARA ANÁLISIS DE DATOS**

La prevalencia y la significancia estadística de la prueba de biomarcadores IGRA (QuantiFERON-TB-Gold), se calculó mediante la prueba  $t$  de *Student* (Steve Selvin 2004). También se analizó datos del individuo, tales como la demografía, datos laborales y riesgo de exposición. Todas las pruebas estadísticas se llevaron a cabo en STATA, SAS o SPSS para Windows.

### **CONSIDERACIONES GENERALES PARA LA LIMPIEZA DE DATOS:**

Verificar que todos los campos del formulario de recolección de datos estén debidamente llenos , luego todos los cuestionarios completados en el campo fueron ingresados a la base de datos, revisamos los resultados de cada visita, para determinar

la consistencia del resultado final de entrevista, Revisar que las fechas de entrevista estén bien digitadas y sean consistentes con las fechas de trabajo de campo, ir definiendo poco a poco dentro de toda la información obtenida que dato es limpio y cual no, y los análisis se hicieron en los software en STATA, SAS o SPSS para Windows

## **CAPÍTULO 4**

### **RESULTADOS**

En distrito de Aguadulce se realizó un estudio de los contactos, de casos de tuberculosis activa; estos correspondientes a los casos diagnosticados en 2015 por el programa para el control de la tuberculosis-Coclé.

Se obtuvieron un total de 61 contactos los cuales firmaron el Consentimiento/Asentimiento informado según fuese el caso, además todos tenían una importante característica; ser contactos íntimos (personas hayan vivido con el paciente durante su tratamiento, por un periodo diario de al menos 6 horas.)

Por la incidencia tan baja de tuberculosis activa que hay en la provincia de Coclé (12.6/100 mil habitantes) es que podemos aseverar que la transmisión de tuberculosis a los contactos ha sido en el hogar y no en la escuela, en el trabajo o en el vecindario como ocurre en otras provincias del país donde la incidencia es más alta y el riesgo de transmisión es mayor. Razón por la que estratégicamente se eligió esta provincia.

De los casos de tuberculosis activa que visitamos buscando activamente sus contactos; cuatro (4) se excluyeron del estudio debido a: uno (1) falleció y sus familiares no quisieron participar del estudio, (2) el paciente desde que su esposa falleció vive solo en Aguadulce y en este período padeció la enfermedad solo; por lo que no tiene contactos íntimos y (3) simplemente no deseo participar del estudio, el (4) era el conyugue del paciente de tuberculosis activa y ya era sintomático respiratorio (SR).

Se les explicó el motivo del estudio y a los interesados se le realizó una encuesta con datos socio-demográfico (edad, sexo, escolaridad, tipo de vivienda, parentesco) además de su historial de salud y por ultimo su historial de conducta de riesgo.

El tamaño medio de la familia era de ocho (8) miembros pero la mitad (50%) vivía con más de 5 personas/ casa. Esta variable no se midió pero la mayoría de los hogares se encontraban en zonas rurales o semiurbanas y a pasar de que todas las casas eran de block todas las viviendas formaban parte de viviendas multifamiliares, muchas casas una alrededor de otras donde compartían áreas comunes como cocina, lavanderías y baños.

A todos estos pacientes se les tomo muestra de sangre entera para la prueba de IGRA (QuantiFERON-TB-Gold) y de esta manera se divide en las tablas que presento a continuación como positivos y negativos.

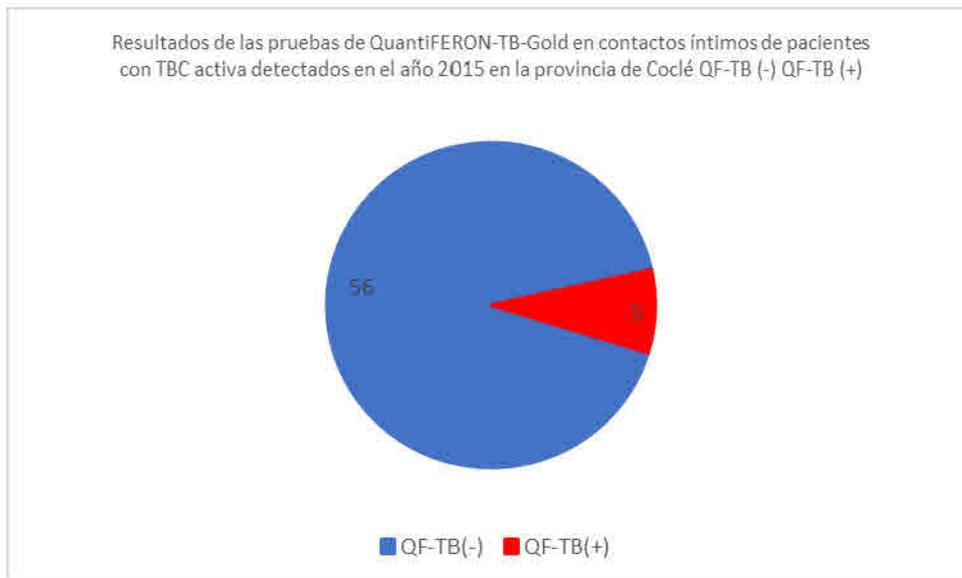


Ilustración 2. Contactos íntimos de pacientes con TBC activa detectados en el 2015 en la provincia de Coclé.

En la ilustración #2 muestra el total de contactos (N=61) íntimos de pacientes con TBC activa detectados en el 2015 en la provincia de Coclé fraccionados en pacientes QuantiFERON-TB-Gold negativos cincuenta y seis (56) y QuantiFERON-TB-Gold positivos cinco (5).

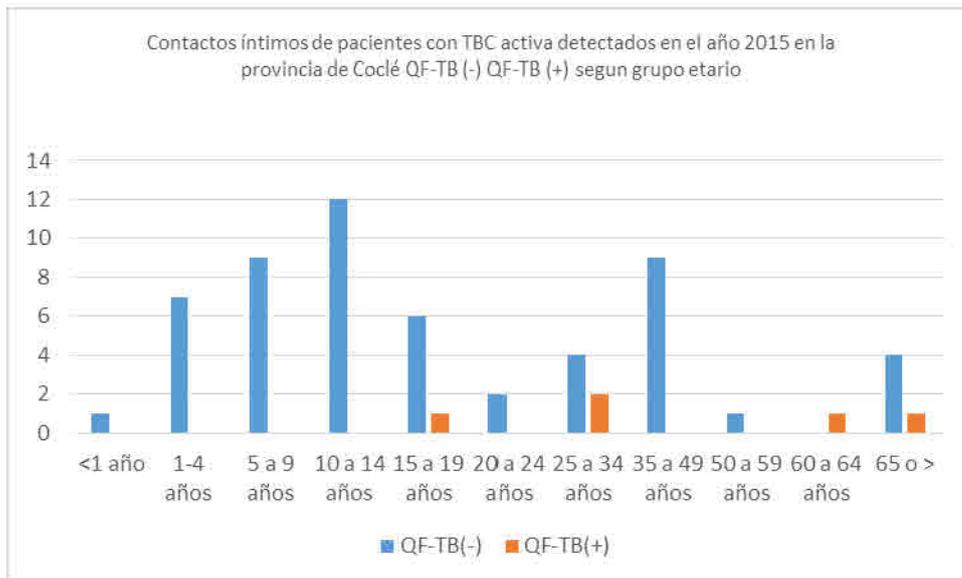


Ilustración 3. Contactos íntimos de pacientes TBC activa por QF-TB (-) QF-TB (+) Según grupo etario

En la ilustración # 3 se muestra la variable edad y en ella la mayor frecuencia esta entre los 10-14 años 12(19.5%) seguida de 35–49 años 9(14.8%), la media de edad fue de 23.8 (20.9), la media del peso fue 109.8 (50), y la media de estatura que se obtuvo 35.1 (52.3)

En la ilustración # 3 en cuanto a los pacientes que resultaron con la prueba QuantiFERON-TB-Gold positivo (+) se encontró el mayor número en el rango de edad 25-34 años 2 (3.28 %), seguidos de 15-19 años 1(1.64%), 60-64 años 1(1.64%), 65 o mas 1(1.64%).

Tabla 3 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS CONTACTOS ÍNTIMOS DE PACIENTES CON TBC ACTIVA DETECTADOS EN EL AÑO 2015 EN LA PROVINCIA DE COCLÉ (N=61)

	QF-TB(-)		QF-TB(+)	
<b>Socio-Demográficas</b>				
<b>Sexo</b>				
masculino	31	53.82	3	5.2
femenino	25	37.94	2	3.03
<b>Nivel de Escolaridad</b>				
ninguna	7	11.48		
primario	22	36.06	3	4.91
primer ciclo	17	27.87	2	3.27
segundo ciclo	9	14.75		
universitario	1	1.64		
<b>Tipo De Vivienda</b>				
bloque	47	77.05	5	8.19
lata	8	13.11		
quincha	1	1.64		
<b>Parentesco</b>				
Cónyuge	1	1.64	1	1.64
Hermano	5	24.6	2	3.27
Hijo	9	14.75		
Tío	1	1.64	1	1.64
Sobrino	16	26.23		
Primo	5	8.20		
Suegro	1	1.64		
Nuera/Yerno	2	3.27		
Cuñado	3	4.92		
Nieto	12	19.67		
Madre	1	1.64	1	1.64
<b>Ocupación</b>				
Estudiante	27	44.26	1	1.64
Jubilado/Pensionado	0	0	1	1.64
Independiente	6	9.84	1	1.64
Ama De Casa	17	27.87	2	3.27
No está en la escuela	5	8.20		
<b>Nacionalidad</b>				
Autóctono	56	92	5	8
extranjero	0	0	0	0

En la tabla #3 muestra las características Socio-Demográficas y podemos ver que el mayor número de pacientes corresponden al sexo masculino 34 (59.02); de los contactos entrevistados 25 (40.97%) cursaban el nivel primario de escolaridad, las viviendas encontradas en el estudio 52 (85.2) eran de block, pero en su gran mayoría solo cuentan con una sola habitación. El mayor grado de parentesco fue sobrino (26%) seguido de nietos (19.7%). Los contactos se dedican a estudiar 27 (45.90%) y ser amas de casa 19 (31.1%) y los 61 (100%) son panameños.

En la tabla #3 en cuanto a los pacientes que resultaron con la prueba QuantiFERON-TB-Gold positivo (+) en cuanto a la sexo fueron masculino 3 (5.2%) pacientes versus 2 (3.03%) del sexo femenino. El nivel de escolaridad primario 3(4.91%) y primer ciclo 2(3.27%). Todos disponían de viviendas tipo block 5 (8.19%). Los grados de parentescos encontrados hermano 2(3.27%), Cónyuge 1 (1.64%), Tío 1(1.64%), madre 1(1,64%). En la ocupación de los pacientes ama de casa 2(3.27%), estudiante 1(1.64%), jubilado 1(1,64%) e independiente 1(1,64%).

**Tabla 4** CARACTERÍSTICAS DEL HISTORIAL DE SALUD DE LOS CONTACTOS ÍNTIMOS DE PACIENTES CON TBC ACTIVA DETECTADOS EN EL AÑO 2015 EN LA PROVINCIA DE COCLÉ

Historial De Salud	QF-TB(-)		QF-TB(+)	
	Frec.	%	Frec.	%
Fumador				
No fuma	56	91.8	5	8.2
Vacuna BCG				
Ausencia cicatriz	3	4.9	1	1.6
Presencia cicatriz	53	86.9	4	6.6
HIV Status				
NO realizada	56	91.8	5	8.2
Comorbilidades				
Ninguna	54	88.5	4	6.6
1-3	2	3.3	1	1.6
>= 3	0	0	0	0

En la tabla #4 referente al historial de salud de los 61 pacientes (100%) ninguno tiene el hábito de fumar, se constató la vacuna de BCG en 57 pacientes (93.59%). Ninguno de los pacientes (100%) se había realizado prueba de HIV en el momento de la entrevista. Tres 3 (4.9 %) pacientes tienen enfermedades co-existentes.

En la tabla #4 en cuanto a los pacientes que resultaron con la prueba QuantiFERON-TB-Gold positivo (+) ninguno tiene el hábito de fumar 5(8.2%), se constató la vacuna de BCG en 4(6.6%) y no tenía cicatriz 1 (1.64%), ninguno 5(8.2%) se había realizado prueba de HIV, enfermedades co-exixtentes 1(1.64%) sin enfermedades co-exixtentes 4(6.6%).

**Tabla 5** CARACTERÍSTICAS DEL HISTORIAL CONDUCTAS DE RIESGO DE LOS CONTACTOS ÍNTIMOS DE PACIENTES CON TBC ACTIVA, DETECTADOS EN EL AÑO 2015 EN LA PROVINCIA DE COCLÉ.

	QF-TB(-)		QF-TB(+)	
	Frec.	%	Frec.	%
Historial Conductas De Riesgo				
Comparten Lugar De Dormir Con Pacientes TB Positivo				
No comparte	59	96.72	0	0
comparte	2	3.28	0	0
Distribución del tamaño del hogar				
< 5 personas/casa	10	16.3	1	1.64
>5 personas/casa	46	75.4	4	6.6
Horas de exposición				
< 6hrs	0	0	0	0
>6hrs	56	91.8	5	8.2

En el tabla #5 referente al historial de conductas de riesgo encontré que solo dos (3.28%) comparten habitación con el paciente positivo con tuberculosis y 50 (82%) personas están conviviendo con más de cinco (5) personas por casa, en cuanto a las horas de exposición los 61 pacientes (100%) habían convivido por más de 6 horas

En la tabla #5 en cuanto a los pacientes que resultaron con la prueba QuantiFERON-TB-Gold positivo (+) según su historial de conductas de riesgo ninguno comparte lugar de dormir con paciente positivo de Tuberculosis, en cuanto al número de personas con las que convive encontré que 4(6.6%) conviven con más de 5 personas en su casa y 1(1.64%) vive con menos de 5 personas. Según las horas de exposición el total de los pacientes positivos 5(8.2%) tenían más de 6 horas de exposición al paciente de tuberculosis.

## **CAPÍTULO 5**

### **DISCUSIÓN**

Los resultados en este estudio de contactos íntimos arrojaron una prevalencia de ILTB 8.2%, está en gran medida depende del nivel de endemia de tuberculosis en el lugar donde se estudia y en la provincia de Coclé la incidencia de casos de tuberculosis activa (12.6/100mil hab.) es sumamente baja en comparación con otras provincias como kuna Yala (263.7/100mil hab.) lo que es comparable con el valor obtenido de prevalencia.

En los países con una alta incidencia de TB han demostrado que la prevalencia puede llegar al 5% o más entre los contactos, particularmente entre los miembros del hogar.(WHO, 2017). Esto permite extrapolar estos resultados de prevalencia: si realizamos el estudio de contacto a nivel de las provincias con los números más altos de TBC Bocas de Toro: (123.3) o Colón (70.2) empezaremos a tener un radiografía más completa de la Tuberculosis en Panamá probablemente muy por arriba de ese 8.2%.

Una de las variables de importancia para ILTB fueron la edad; la cual implicaría un desafío como país en parte por la edad temprana de los contactos y la dificultad inherente que existe al hacer el diagnóstico de enfermedad activa en los niños.

En este estudio el tiempo de convivencia con la tuberculosis activa de los pacientes que resultaron positivos juega un factor de riesgo determinante, y podemos ver en los resultados que al ser de >6 horas la convivencia hay más probabilidad de infección, (hay que recordar que los extremos de la vida son los más vulnerables para que se

reactive el bacilo y abandone su estado de latencia). Sumado a las horas de convivencia está el hacinamiento > 5 personas /casa

La variable sexo masculino prevaleció por encima del femenino en cuanto a ILTB, coincidiendo con la estadística nacional de Tuberculosis activa donde la tasa de incidencia es mayor en el sexo masculino con un valor de 22/ 100,000 habitantes.

Sabemos que una de las limitaciones de este estudio fue el tamaño reducido de muestra, debido a múltiples factores como son la burocracia que implican los comités de bioética en aprobar un protocolo de investigación pura, cosa que no ocurre con aquellos que solo son revisión literaria, la poca inversión de presupuesto en las instituciones dedicados a investigación, las restricciones de los permisos para ausentarse del área de trabajo para el desarrollo de la investigación, etc.

Otra gran limitación de nuestro estudio es no haber tenido la información de manera digital y en un solo lugar de los contactos íntimos y del caso índice, lamentablemente los datos de contactos se quedan en los expedientes como un numero frio solo se atienden a los cumplen los criterios para profilaxis y no se les da seguimiento al resto y con estos resultados vemos que todos son importantes.

De acuerdo con este estudio se necesitan acciones específicas dirigidas a poblaciones de contactos íntimos (>6hrs) ya que son las más vulnerables para contraer la enfermedad Tuberculosa. Solo así lograremos un diagnóstico temprano y una curación, rompiendo la cadena epidemiológica en estas poblaciones.

Esto es solo el inicio de una larga investigación que apenas inicia y que es necesario continuar realizando en nuestro país para atacar la propagación de la tuberculosis antes que el paciente se convierta en sintomático respiratorio (SR).

## CAPITULO 6

### CONCLUSIONES

- ✓ La prevalencia de Infección latente de tuberculosis (ILTb) en los contactos íntimos de pacientes con tuberculosis activa detectados durante el año 2015 en la provincia Coclé fue de 8.2% . Para poder actuar sobre los bacilos latentes que tenemos en nuestro país, primero tenemos que diagnosticar la situación de infectado a través del estudio de contactos.
- ✓ Factores de riesgos asociados con la tuberculosis latente (ILTb) en los contactos íntimos de pacientes con tuberculosis ingresados al programa para el control de la tuberculosis en la provincia de Coclé durante el año 2015 se encontraron tres 3 (24.1%) con el factor de riesgo enfermedades concomitantes.
- ✓ Otro factor de riesgos asociados con la tuberculosis latente (ILTb) en los contactos íntimos de pacientes con tuberculosis ingresados al programa para el control de la tuberculosis en la provincia de Coclé durante el año 2015 está la tiempo de convivencia con el paciente de Tuberculosis activa por más de 6 horas
- ✓ El tercer factor de riesgo asociado con la tuberculosis latente (ILTb) en los contactos íntimos de pacientes con tuberculosis ingresados al programa para el control de la tuberculosis en la provincia de Coclé durante el año 2015 se encontró la distribución del tamaño del hogar en el que conviven más de 5 personas/familia.

- ✓ El QuantiFERON-TB-Gold en estos momentos ha demostrado ser la mejor prueba que hay en el mercado para ILTB, ya que supera a la PPD en especificidad con valores predictivos positivos altos, lo que valida su uso en la confirmación de las pruebas de tuberculina positivas.
- ✓ El QuantiFERON-TB-Gold combinado con radiografías de tórax y clínica del paciente, es el método más eficiente para el diagnóstico de los pacientes con propensión a tuberculosis latente (ILTB) y su utilización contribuiría a una selección más específica de los individuos que necesitan un tratamiento preventivo.
- ✓ El QuantiFERON-TB-Gold como método rutinario de diagnóstico para detectar los pacientes ILTB, en los niveles regionales contribuirá a disminuir los índices de tuberculosis activa y de esta manera cumplir con los compromisos adquiridos con el país tales como “Fin a la Tuberculosis 2016-2035 donde se establece meta tener cero (0) casos de Tuberculosis, como lo establece la Norma Técnica Nacional para el Control de la Tuberculosis (resolución 235 del 17-04-17)
- ✓ El estudio de contactos es una prioridad en el control de la tuberculosis y ha de realizarse en los pacientes con tuberculosis con la finalidad de encontrar individuos infectados recientemente y tratarlos para que no desarrollen la enfermedad, así como para diagnosticar nuevas personas enfermas, por ser estas medidas fundamentales para el control de la tuberculosis

## RECOMENDACIONES

- ✓ Es necesario enfocar los esfuerzos por encontrar nuevos biomarcadores fiables; lo cual se realizó en este estudio con la medición del QuantiFERON-TB-Gold; para tratar de realizar avances en este campo lo que hará que pronto se disponga de medicamentos y vacunas mejores, menos tóxicas para el paciente y más eficaces contra la tuberculosis.
- ✓ El creciente interés no solo debe ser en el ámbito internacional con los programas como: “Objetivo de desarrollo sostenible”, “Plan global alto a la TBC 2006-2015”, “Estrategia mundial fin de la TBC (post 2015)” sino que a nivel de Panamá tenemos que cumplir con las metas establecidas en la nueva norma técnica nacional para el control de la TBC 2017 y los Biomarcadores como el QuantiFERON-TB-Gold es una de las mejores estrategias para la detección de ILTB.
- ✓ Existe un conjunto amplio de marcadores potenciales para la tuberculosis con lo que su análisis podría convertirse en simples ensayos ELISA. Entre ellos, los anticuerpos, las citoquinas (como las que usamos en este estudio) y los receptores solubles, todos estos tienen la ventaja de que se pueden medir en sangre periférica, lo que facilita la toma y transporte de las muestras. Por esta razón nuestro país debe invertir fondos para establecer alguna de estas metodologías novedosas como rutina en el diagnóstico de ILTB y así generar una búsqueda pasiva y activa de los contactos de tuberculosis aunque no presente ninguno de los síntomas, debe ser suficiente el hecho de ser contacto y no solo limitarla a un grupo de pacientes como se establece en la nueva norma del 2017.

- ✓ A pesar que QuantiFERON-TB-Gold es una prueba más costosa que la PPD, y aunque OPS/OMS sugieren a los países en desarrollo tener como primera alternativa la PPD, el costo para el estado del tratamiento de los pacientes (10mil/Persona) que progresen a Tuberculosis activa y sus contactos; es mucho más alto que la implementación de la prueba en los niveles regionales.

## BIBLIOGRAFIA

- Alsedà, M., & Godoy, P. (2003). Estudio de contactos de enfermos tuberculosos en un área semiurbana. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 21(6), 281–286.  
[https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(03\)72941-3](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(03)72941-3)
- Alsedà, M., & Godoy, P. (2004). Factores asociados a la infección tuberculosa latente en los contactos de pacientes afectados. *Gaceta Sanitaria*, 18(2), 101–107.  
[https://doi.org/10.1016/S0213-9111\(04\)71814-2](https://doi.org/10.1016/S0213-9111(04)71814-2)
- Álvarez, N., Borrero, R., Reyes, F., Camacho, F., Mohd, N., Sarmiento, M. E., & Acosta, A. (2009). Mecanismos de evasión y persistencia de *Mycobacterium tuberculosis* durante el estado de latencia y posibles estrategias para el control de la infección latente. *Vaccimonitor*, 18(3), 18–25.
- CADTH. (2014). Home Isolation to Prevent Tuberculosis Transmission: A Review of the Clinical Evidence and Guidelines | CADTH.ca. Recuperado el 11 de julio de 2017, a partir de <https://cadth.ca/home-isolation-prevent-tuberculosis-transmission-review-clinical-evidence-and-guidelines>
- Caminero Luna, J. A. (2016). Update on the diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis. *Revista Clínica Española (English Edition)*, 216(2), 76–84.  
<https://doi.org/10.1016/j.rceng.2015.11.001>
- CDC. (2013). CDC | TB | Preguntas y respuestas - Introducción. Recuperado el 11 de julio de 2017, a partir de <https://www.cdc.gov/tb/esp/publications/faqs/introduction.htm#Intro1>
- CDC. (2016). CDC | TB | Datos básicos sobre la tuberculosis | Coinfección de tuberculosis y VIH. Recuperado el 11 de julio de 2017, a partir de <https://www.cdc.gov/tb/esp/topic/basics/tbhivcoinfection.htm>

- Cheng Lee NC, et al. (2014). Estudio de contactos de tuberculosis en poblaciones “difíciles de alcanzar”, *15*(1), 51–59.
- D, R., & C, J. (2012). Tuberculosis latente. *Revista chilena de enfermedades respiratorias*, *28*(1), 61–68. <https://doi.org/10.4067/S0717-73482012000100009>
- del Carmen Álvarez-Castillo, M., Jonsson, J., & Herrera, D. (2011). Evaluación del control de la tuberculosis en un área de la Comunidad de Madrid, España (1999–2004). *Gaceta Sanitaria*, *25*(2), 127–132. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2010.11.004>
- Documento de consenso sobre el tratamiento de la exposición a tuberculosis y de la infección tuberculosa latente en niños. (2006). *Anales de Pediatría*, *64*(1), 59–65. [https://doi.org/10.1016/S1695-4033\(06\)70010-8](https://doi.org/10.1016/S1695-4033(06)70010-8)
- Ferreira, T. F., Matsuoka, P. da F. S., Santos, A. M. dos, Caldas, A. de J. M., Ferreira, T. F., Matsuoka, P. da F. S., ... Caldas, A. de J. M. (2015). Diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: tuberculin test versus interferon-gamma release. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, *48*(6), 724–730. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0258-2015>
- Goya, M. M., Arencibia, A., Rodríguez, A., Benito, V., & García, J. A. (2006). Enfermedad tuberculosa durante el embarazo. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*, *49*(3), 132–138. [https://doi.org/10.1016/S0304-5013\(06\)72582-1](https://doi.org/10.1016/S0304-5013(06)72582-1)
- Guio, H., Vilaplana, C., & Cardona, P.-J. (2011). Inmunodiagnóstico y biomarcadores en tuberculosis. *Medicina Clínica*, 408–413. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.09.008>
- JM. García. (2012). estudio de contactos de tuberculosis. *Medicina respiratoria*, 37–47.
- Lee, S. J., Lee, S. H., Kim, Y. E., Cho, Y. J., Jeong, Y. Y., Kim, H. C., ... Menzies, D. (2014). Risk factors for latent tuberculosis infection in close contacts of active tuberculosis

patients in South Korea: a prospective cohort study. *BMC Infectious Diseases*, 14.

<https://doi.org/10.1186/s12879-014-0566-4>

Monárrez-Espino, J., Enciso-Moreno, J. A., Laflamme, L., Serrano, C. J., Monárrez-Espino, J., Enciso-Moreno, J. A., ... Serrano, C. J. (2014). Serial QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay and tuberculin skin test to diagnose latent tuberculosis in household Mexican contacts: conversion and reversion rates and associated factors using conventional and borderline zone definitions. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 109(7), 863–870. <https://doi.org/10.1590/0074-0276140085>

OMS. (2015). OMS | Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente.

Recuperado a partir de

[http://www.who.int/tb/publications/ltbi\\_document\\_page/es/](http://www.who.int/tb/publications/ltbi_document_page/es/)

OMS. (2016). Hoja de ruta para abordar la TB infantil: hacia cero muertes. Recuperado el 2 de octubre de 2017, a partir de

[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205064/1/9789243506135\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205064/1/9789243506135_spa.pdf)

Prat, C., & Domínguez, J. (2011). Técnicas del interferón- $\gamma$ : ¿podemos optimizar el diagnóstico de la infección tuberculosa en los estudios de contactos? *Medicina Clínica*, 137(7), 305–307. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2011.02.018>

Restrepo, B. I. (2004). Nuevas herramientas para la detección de la tuberculosis latente. *Biomédica*, 24, 202–211.

Salinas, C., Capelastegui, A., Altube, L., Pablo España, P., Díez, R., Oribe, M., ... Aguirre, U. (2007). Incidencia longitudinal de la tuberculosis en una cohorte de contactos: factores asociados a la enfermedad. *Archivos de Bronconeumología*, 43(6), 317–323. <https://doi.org/10.1157/13106562>

Solsona, J., Caylà, J. A., Bedia, M., Mata, C., Claveria, J., P. Estrada, M., ... Alcaide, J. (2000). Eficacia diagnóstica del estudio de contactos de enfermos tuberculosos en un

distrito urbano de alta prevalencia. *Revista Clínica Española*, 200(8), 412–419.

[https://doi.org/10.1016/S0014-2565\(00\)70678-3](https://doi.org/10.1016/S0014-2565(00)70678-3)

WHO. (2016). WHO | Global tuberculosis report 2016. Recuperado a partir de

[http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)

WHO. (2017). WHO | Contact investigation. Recuperado el 1 de octubre de 2017, a partir de

<http://www.who.int/tb/areas-of-work/laboratory/contact-investigation/en/>

## ANEXOS



Versión 2.62

## Resultados QuantiFERON®-TB Gold In-Tube

Fecha: jueves 15 diciembre 2016  
 Operador: Dilia Sambrano  
 Número ciclo: 1  
 Número lote: 059452590

## Test ELISA válido

Horas	Conc.	Media	%CV	Resultados CC
51	4,00	0,966	1,7	APRUEBA
52	1,00	0,433	3,3	APRUEBA
53	0,25	0,194	N/A (no aplicable)	APRUEBA
54	0,00	0,109	N/A (no aplicable)	APRUEBA

Intersección: -0,8386    Inclinación: 0,5797    Coeficiente de correlación: 1,00 (APRUEBA)

## Valores brutos (DO)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0,156	0,224	0,185	0,213	0,173	0,162	0,169	0,180	0,139	0,119	0,295	0,200
B	0,215	0,355	0,262	0,320	0,118	0,137	0,677	0,624	0,144	2,029	0,225	0,138
C	0,187	0,177	0,200	0,173	0,279	0,233	0,192	0,207	0,203	0,186	0,144	3,417
D	0,192	0,146	0,155	0,209	0,186	0,170	0,191	0,162	0,197	0,173	0,118	0,126
E	0,267	0,169	0,225	0,122	0,183	0,174	0,233	0,264	0,251	0,271	<u>0,977</u>	<u>0,954</u>
F	0,131	0,144	0,188	0,196	0,134	0,123	0,253	0,162	0,142	0,121	<u>0,444</u>	<u>0,421</u>
G	0,164	0,149	0,212	0,259	0,126	0,101	0,255	0,252	0,118	0,091	<u>0,193</u>	<u>0,194</u>
H	0,167	0,134	0,197	0,167	0,211	0,183	0,173	0,120	0,158	0,148	<u>0,106</u>	<u>0,112</u>

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	<b>1N</b> 0,156	<b>1A</b> 0,224	<b>9N</b> 0,185	<b>9A</b> 0,213	<b>17N</b> 0,173	<b>17A</b> 0,162	<b>25N</b> 0,169	<b>25A</b> 0,180	<b>33N</b> 0,139	<b>33A</b> 0,119	<b>41N</b> 0,295	<b>41A</b> 0,200
B	<b>2N</b> 0,215	<b>2A</b> 0,355	<b>10N</b> 0,262	<b>10A</b> 0,320	<b>18N</b> 0,118	<b>18A</b> 0,137	<b>26N</b> 0,677	<b>26A</b> 0,624	<b>34N</b> 0,144	<b>34A</b> 2,029	<b>42N</b> 0,225	<b>42A</b> 0,138
C	<b>3N</b> 0,187	<b>3A</b> 0,177	<b>11N</b> 0,200	<b>11A</b> 0,173	<b>19N</b> 0,279	<b>19A</b> 0,233	<b>27N</b> 0,192	<b>27A</b> 0,207	<b>35N</b> 0,203	<b>35A</b> 0,186	<b>43N</b> 0,144	<b>43A</b> 3,417
D	<b>4N</b> 0,192	<b>4A</b> 0,146	<b>12N</b> 0,155	<b>12A</b> 0,209	<b>20N</b> 0,186	<b>20A</b> 0,170	<b>28N</b> 0,191	<b>28A</b> 0,162	<b>36N</b> 0,197	<b>36A</b> 0,173	<b>44N</b> 0,118	<b>44A</b> 0,126
E	<b>5N</b> 0,267	<b>5A</b> 0,169	<b>13N</b> 0,225	<b>13A</b> 0,122	<b>21N</b> 0,183	<b>21A</b> 0,174	<b>29N</b> 0,233	<b>29A</b> 0,264	<b>37N</b> 0,251	<b>37A</b> 0,271	<b>S1</b> <u>0,977</u>	<b>S1</b> <u>0,954</u>
F	<b>6N</b> 0,131	<b>6A</b> 0,144	<b>14N</b> 0,188	<b>14A</b> 0,196	<b>22N</b> 0,134	<b>22A</b> 0,123	<b>30N</b> 0,253	<b>30A</b> 0,162	<b>38N</b> 0,142	<b>38A</b> 0,121	<b>S2</b> <u>0,444</u>	<b>S2</b> <u>0,421</u>
G	<b>7N</b> 0,164	<b>7A</b> 0,149	<b>15N</b> 0,212	<b>15A</b> 0,259	<b>23N</b> 0,126	<b>23A</b> 0,101	<b>31N</b> 0,255	<b>31A</b> 0,252	<b>39N</b> 0,118	<b>39A</b> 0,091	<b>S3</b> <u>0,193</u>	<b>S3</b> <u>0,194</u>
H	<b>8N</b> 0,167	<b>8A</b> 0,134	<b>16N</b> 0,197	<b>16A</b> 0,167	<b>24N</b> 0,211	<b>24A</b> 0,183	<b>32N</b> 0,173	<b>32A</b> 0,120	<b>40N</b> 0,158	<b>40A</b> 0,148	<b>S4</b> <u>0,106</u>	<b>S4</b> <u>0,112</u>



Versión 2.62

## Resultados QuantiFERON®-TB Gold In-Tube

Fecha: viernes 16 diciembre 2016  
 Operador: Dilcia Sambrano  
 Número ciclo: 2  
 Número lote: 059452590

### Test ELISA válido

Horas	Conc.	Media	%CV	Resultados CC
S1	4,00	0,870	3,8	APRUEBA
S2	1,00	0,266	10,6	APRUEBA
S3	0,25	0,085	N/A (no aplicable)	APRUEBA
S4	0,00	0,056	N/A (no aplicable)	APRUEBA

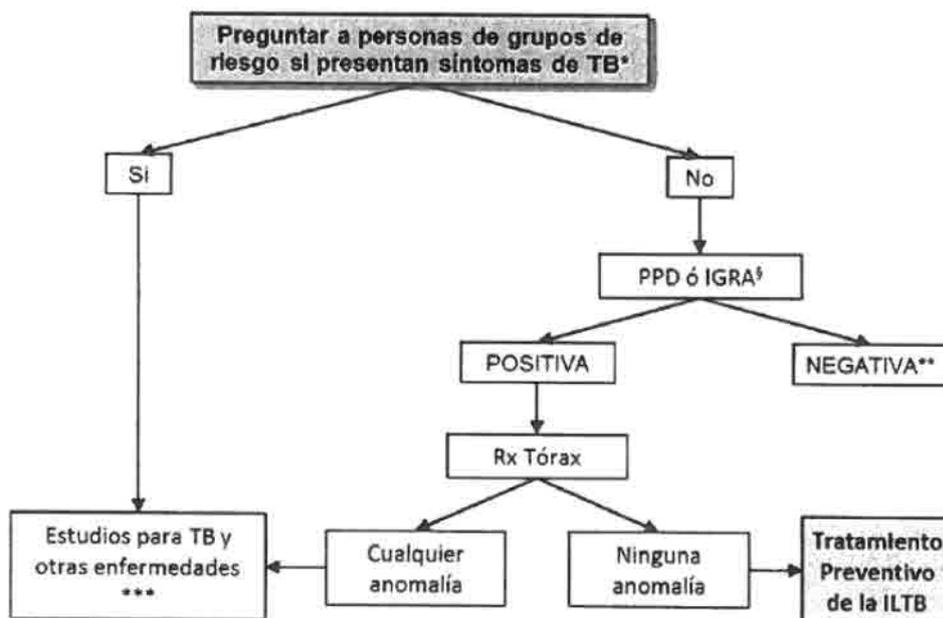
Intersección: -1,3117    Inclinación: 0,8408    Coeficiente de correlación: 1,00 (APRUEBA)

### Valores brutos (DO)

	1	2	3	4	5	6
A	0,069	0,049	0,049	2,858	0,089	0,101
B	0,063	0,056	0,048	3,284	0,033	0,044
C	0,045	0,048	0,052	0,070	0,045	0,044
D	0,092	1,285	0,201	0,207	0,057	0,069
E	0,046	0,040	0,109	0,085	<u>0,893</u>	<u>0,846</u>
F	0,074	0,082	0,472	0,379	<u>0,246</u>	<u>0,286</u>
G	0,067	0,071	0,055	0,068	<u>0,082</u>	<u>0,087</u>
H	0,047	0,048	0,076	0,176	<u>0,058</u>	<u>0,053</u>

	1	2	3	4	5	6
A	<b>1N</b> 0,069	<b>1A</b> 0,049	<b>9N</b> 0,049	<b>9A</b> 2,858	<b>17N</b> 0,089	<b>17A</b> 0,101
B	<b>2N</b> 0,063	<b>2A</b> 0,056	<b>10N</b> 0,048	<b>10A</b> 3,284	0,033	0,044
C	<b>3N</b> 0,045	<b>3A</b> 0,048	<b>11N</b> 0,052	<b>11A</b> 0,070	0,045	0,044
D	<b>4N</b> 0,092	<b>4A</b> 1,285	<b>12N</b> 0,201	<b>12A</b> 0,207	0,057	0,069
E	<b>5N</b> 0,046	<b>5A</b> 0,040	<b>13N</b> 0,109	<b>13A</b> 0,085	<b>S1</b> <u>0,893</u>	<b>S1</b> <u>0,846</u>
F	<b>6N</b> 0,074	<b>6A</b> 0,082	<b>14N</b> 0,472	<b>14A</b> 0,379	<b>S2</b> <u>0,246</u>	<b>S2</b> <u>0,286</u>
G	<b>7N</b> 0,067	<b>7A</b> 0,071	<b>15N</b> 0,055	<b>15A</b> 0,068	<b>S3</b> <u>0,082</u>	<b>S3</b> <u>0,087</u>
H	<b>8N</b> 0,047	<b>8A</b> 0,048	<b>16N</b> 0,076	<b>16A</b> 0,176	<b>S4</b> <u>0,058</u>	<b>S4</b> <u>0,053</u>

### Algoritmo N°1: Diagnóstico y tratamiento de la ITBL



MINISTERIO DE SALUD

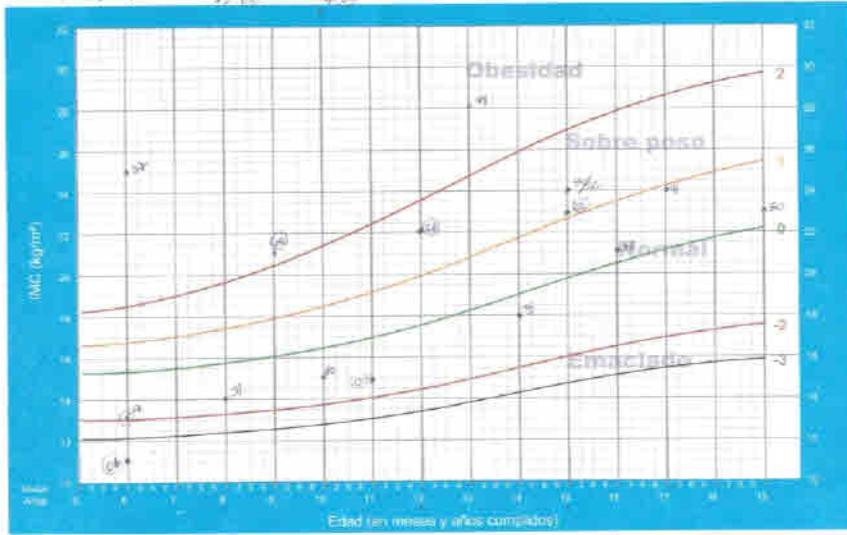
Resolución N° 235  
(De lunes 17 de abril de 2017)

QUE ADOPTA LA NORMA TÉCNICA NACIONAL PARA EL CONTROL DE LA TUBERCULOSIS EN PANAMÁ.

HCP 25-A

### IMC para la edad masculino

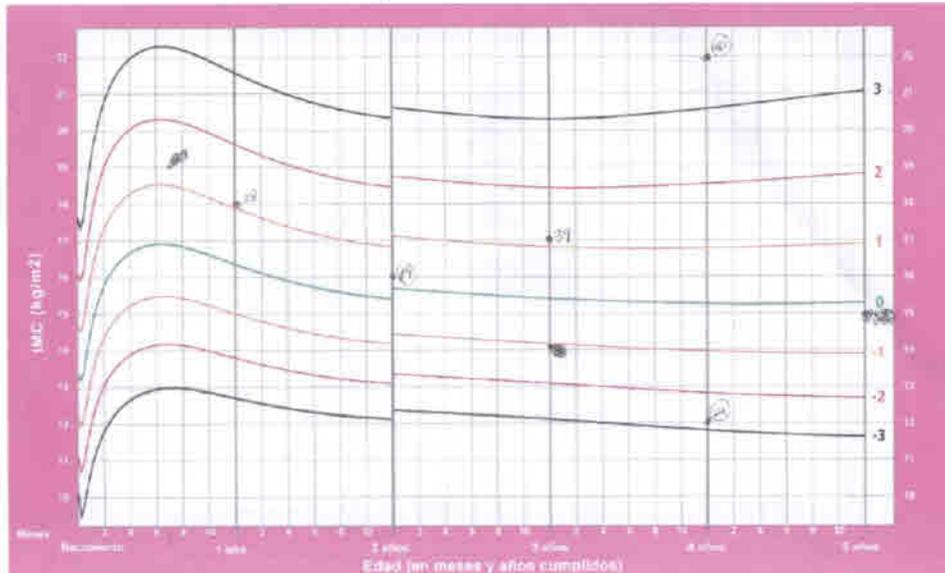
puntaje Z (5 a 19 años)



Patrones de crecimiento Infantil de la OMS - 2007

### IMC para la Edad de Niñas

Puntuación Z (Nacimiento a 5 años)



Patrones de Crecimiento Infantil de la OMS

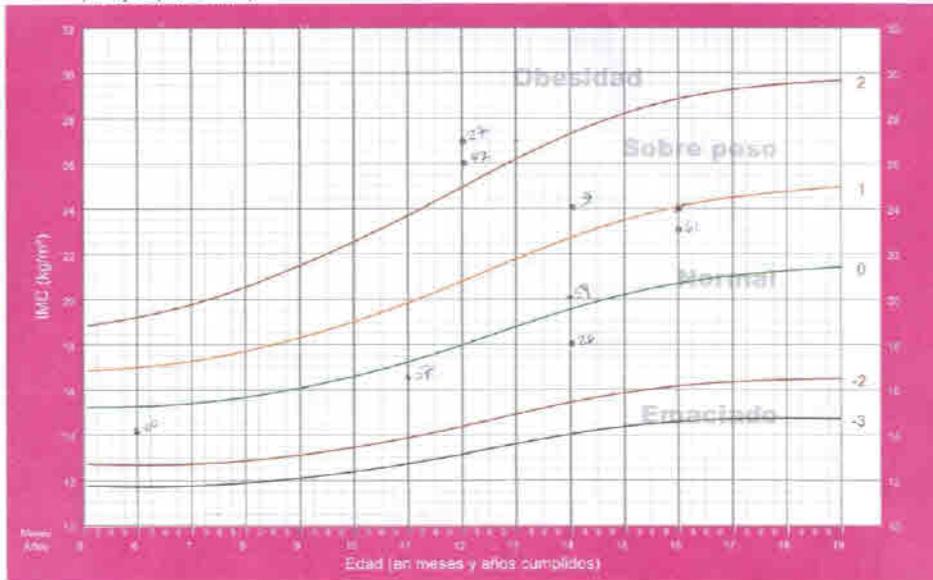


HCP 25-B

### IMC para la edad femenino



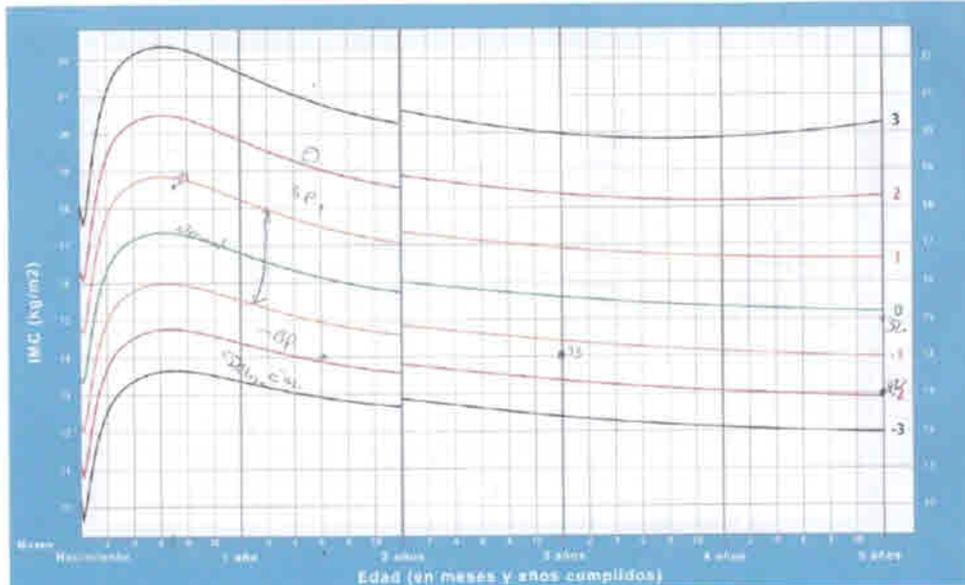
puntaje Z (6 a 19 años)



Patrones de crecimiento infantil de la OMS -2007

### IMC para la Edad de Niños

Puntuación Z (Nacimiento a 5 años)

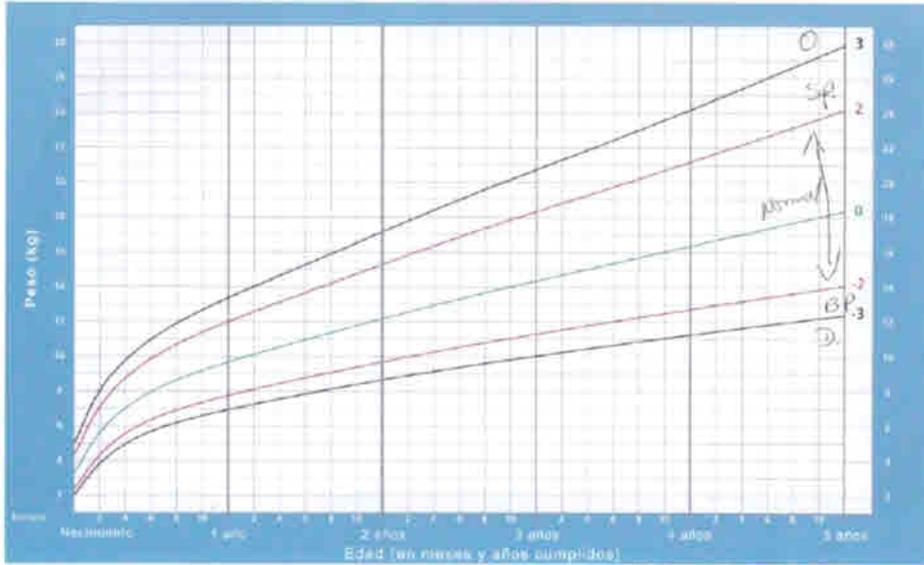


Patrones de Crecimiento Infantil de la OMS



## Peso para la Edad de Niños

Puntuación Z (Nacimiento a 5 años)



Patrones de Crecimiento Infantil de la OMS



Versión 0.1-16

## HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**\*\*Al firmar este consentimiento, Usted no pierde ningún derecho legal y recibirá copia de este formulario firmado.\*\***

DD/MM/AAAA

Fecha

Lugar de Colección

**Resumen del Proyecto:**

**"ESTUDIO DE LOS FACTORES DE RIESGO Y PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN LATENTE DE TUBERCULOSIS EN CONTACTOS ÍNTIMOS DE PACIENTES DE TUBERCULOSIS POSITIVA REPORTADOS EN LA PROVINCIA DE COCLÉ EN EL AÑO 2015"**

La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por bacterias del género *Mycobacterium*. En el año 2013, el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica del Ministerio de Salud (MINS) reportó 1562 casos nuevos de Tuberculosis. En Coclé se registraron 50 casos en el año 2015.

El 10% de individuos expuestos al bacilo de la Tuberculosis la desarrollará. La enfermedad activa se produce cuando las bacterias vencen las defensas del sistema inmunitario y comienzan a multiplicarse. El 90% restante sufre infección latente de Tuberculosis. Aquí el individuo está infectado con el M. tuberculosis sin presentar sintomatología clínica.

No existe en nuestro país un método para diagnóstico de la infección latente de tuberculosis por lo que la prevención de nuevos casos ha sido limitada, sobre todo en el control del foco de infección. De esta forma, nuestro estudio tiene como objetivo general: Describir la infección latente de tuberculosis (ILT) en contactos íntimos de tuberculosis (todos aquellos que viven bajo el mismo techo o comen en la misma mesa pacientes con expectoración de bacilos) en la provincia de Coclé detectados durante el año 2015.

Para el tamaño de la muestra utilizaremos el (100%) de individuos que viven bajo el mismo techo o comen en la misma mesa de pacientes diagnosticados en el 2015 con tuberculosis en la provincia de Coclé para generar una línea base de prevalencia; que proveerá la información necesaria de base y que permita reforzar los esfuerzos del programa nacional para el control de la Tuberculosis (PNTB).

Este estudio espera que usted proporcione una muestra sanguínea para realizar el análisis de Quantiferon TB gold (mide interferón gamma). Dicha prueba se realizará en el laboratorio del hospital Rafael Estévez- aguadulce y en INDICASAT AIP, desde el mismo momento de recolectada la muestra.

En cuanto al procedimiento implica toma de sangre total con antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* y controles con una incubación de 18 a 24 horas. Los tubos se colocarán en la incubadora a 37°C, los tubos se centrifugan, el plasma se retira y se mide la cantidad de interferón/IFN- $\gamma$  (UI/ml) mediante el método ELISA.

Al final del estudio, las muestras podrán ser almacenadas por 10 años para realizar estudios que permitan descubrir nuevos biomarcadores de tuberculosis (solamente serán utilizadas para este fin). Transcurrido este período, las muestras y los datos de identificación personal serán destruidos y eliminados por el Investigador Principal. En este estudio, usted tiene derecho a solicitar la destrucción o el anonimato de sus muestras o registros que puedan considerarse delicados.

No hay riesgos de su participación en este estudio, sin embargo, la toma de muestra de sangre puede ser incómoda y un poco dolorosa. Su participación en este estudio NO tiene beneficios directos u económicos individuales para el participante, más allá de conocer mediante esta prueba si tiene o no una predisposición a desarrollar tuberculosis activa, pero los resultados de la misma





Versión 0.1-16

**Hoja de Asentimiento Informado para  
Niños menores de edad (8 a 17 años) contactos de pacientes TB activos**

**"ESTUDIO DE LOS FACTORES DE RIESGO Y PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN LATENTE  
DE TUBERCULOSIS EN CONTACTOS ÍNTIMOS DE PACIENTES DE TUBERCULOSIS  
POSITIVA REPORTADOS EN LA PROVINCIA DE COCLÉ EN EL AÑO 2015"**

Fecha

Lugar de colección

Hola (nombre del menor), mi nombre es (nombre del investigador), trabajo para la Caja de Seguro Social, en el Laboratorio Clínico del Hospital Rafael Estévez. Mi trabajo consiste en estudiar a todas las personas que conviven con los pacientes que sufren de tuberculosis en la provincia de Coclé para verificar si estas personas están sanas o en riesgo de enfermar de tuberculosis. Ya hablé con tu papá/mamá/tutor para informarte que te invitaría a formar parte de este estudio y que te compartiría información para que decidas si quieres o no, formar parte de este estudio.

Te cuento un poco de la enfermedad: la Tuberculosis es una infección causada por una bacteria que puede viajar por el aire. Cada vez que una persona enferma con tuberculosis tose o escupe esos bichitos salen de su cuerpo. Las personas que viven con un paciente que tiene tuberculosis están en riesgo de enfermarse. Nosotros estamos estudiando si todos los que rodean a un paciente de tuberculosis tienen esa bacteria escondido en alguna parte de su cuerpo. Para eso, nosotros tenemos que sacar un poquito de sangre de tu brazo para analizarla y descubrir si está o no está presente en tu cuerpo la bacteria de la tuberculosis. Si estuviera presente la tuberculosis en tu cuerpo, le diremos al doctor para que te de medicina y si no está, entonces te diremos como cuidarte para que nunca te contagies. Sacar la muestra de sangre no es doloroso, es como la picada de un super mosquito y el malestar pasa pronto. Hay algunos que ni sienten cuando se les saca la muestra de sangre.

El participar en este estudio no es obligatorio, es gratis, y aunque tu papá y tu mamá estén de acuerdo en que participes, si tú no quieres, no te obligaremos. No tienes que decidir ahora mismo, puede conversarlo con tus padres o algún amigo de confianza y luego decidir.

Si decides que no participarás, nada cambiará con el tratamiento que está recibiendo tu familiar que tiene tuberculosis. Participando en el estudio solo obtendrás el beneficio de saber si en tu cuerpo está o no el bichito de la tuberculosis.

Si estando dentro del estudio, decides no participar solo avisas a tu tutor. Nadie se dará cuenta de los resultados de los análisis que le hagamos a tu sangre. Solo tú o tus padres.

Este asentimiento informado ha sido evaluado y aprobado por el Comité Institucional de ética de la Investigación de la Caja del Seguro Social (CSS). Pol Manuel Ferrer Valdés, 3er piso N386, teléfono 503-1700 ext 450. Ciei.css1@gmail.com. En caso de consulta sobre molestias debidas a la extracción, complicaciones o sus derechos como participante de esta investigación puede dirigir cualquier pregunta o dudas sobre el estudio y su participación al Investigador Principal Lic. Begona Gasteruiturri- Hospital Regional Dr. Rafael Estévez- aguadulce (HRDrRE) al teléfono 908-9277 (Departamento de Laboratorio L-V 7am-3pm) o Lic. Nadia Ruiz (HRDrRE) celular 6662-3243 (contacto para 24hrs)



**Aceso a la Información médica y confidencialidad:** Las personas que tienen acceso a esta información incluyen: Lic. Begoña Gesteluturri (HRDrRE), Mgter Idalina Cubilla (HRDrRE), Lic. Nadia Ruiz (HRDrRE) contacto para 24hrs celular 8662-3243

De este documento se entregara una copia.

**"Sé que puedo elegir participar en la investigación o no hacerlo. Sé que puedo retirarme cuando quiera. He leído esta información (o se me ha leído la información) y la entiendo. Me han respondido las preguntas y sé que puedo hacer preguntas más tarde si las tengo. Entiendo que cualquier cambio se discutirá conmigo.**

Encierra en un círculo tu decisión.

Yo \_\_\_\_\_  
Nombre del niño/a  
SI acepto participar

NO acepto participar



Solo si el niño/a asiente:  
Nombre del menor \_\_\_\_\_  
Firma del menor: \_\_\_\_\_  
Fecha: \_\_\_\_\_  
                  Día/mes/año

Nombre del padre/madre/tutor que da el consentimiento: \_\_\_\_\_

Firma del padre/madre/tutor que da el consentimiento: \_\_\_\_\_

Relación con el menor: \_\_\_\_\_ (padre, madre, abuela, abuelo, tío, padrino)

Si el padre/madre/tutor no puede firmar, anote la razón: \_\_\_\_\_

Anote: Nombre \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ Firma autorizada \_\_\_\_\_

Nombre el investigador: \_\_\_\_\_

Firma del investigador: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_



## FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE CONTACTOS

## ESTUDIO DE LOS FACTORES DE RIESGO Y PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN LATENTE DE TUBERCULOSIS EN CONTACTOS ÍNTIMOS DE PACIENTES DE TUBERCULOSIS POSITIVA REPORTADOS EN LA PROVINCIA DE COCLÉ EN EL AÑO 2015

**INSTRUCCIONES:** el investigador debe marcar con una cruz o llenar el espacio con la información solicitada al entrevistado.

## A. Criterios de inclusión y exclusión

<u>Criterios de inclusión</u>	<u>Si</u>	<u>No</u>	<u>Criterios de Exclusión</u>	<u>Si</u>	<u>No</u>
a. contacto íntimo de los 50 pacientes con tuberculosis identificados en 2015 por el programa para el control de la tuberculosis-Coclé.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	a. Reportar presencia de sintomatología de tuberculosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Firma del consentimiento informado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	b. Recibe Tratamiento contra TB	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			c. Contacto de TB extrapulmonar (pleural)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			d. Familiar del personal de investigación con primer grado de consanguinidad o segundo grado de afinidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			e. Caso nuevo de TB	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
			e. Que no haya convivido bajo el mismo techo con el paciente de tuberculosis.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## B. Identificación del paciente

- No. de identificación del paciente ILTB001-16-\_\_\_\_\_
- Fecha de consentimiento informado DD / MM / AAAA
- Sexo:  Masculino  Femenino
- Edad: \_\_\_\_\_ años
- Peso \_\_\_\_\_ lbs y estatura \_\_\_\_\_ mts
- Tipo de Tuberculosis del paciente con quien tiene contacto:  Pulmonar  Extrapulmonar  Otra, especificar \_\_\_\_\_
- Dirección: \_\_\_\_\_ (distrito) \_\_\_\_\_ (corregimiento)
- Teléfono: \_\_\_\_\_
- Nivel de escolaridad:  ninguna  primario  primer ciclo  segundo ciclo  universitario
- Fuma Si  NO
- Nacionalidad: Panameño  otro  \_\_\_\_\_
- Tiempo que estuvo en contacto con el paciente de TB durante el tratamiento \_\_\_\_\_
- Grado de parentesco con el paciente de TB:  cónyuge  hermano/a  hijo/a  hijo/a  sobrino/a  primo/a  suegro/a  conocido  cuñado  nieto
- Horas de convivencia diaria \_\_\_\_\_
- Convivencia ocasional Si  NO
- Tipo de vivienda: \_\_\_\_\_
- Numero de cuartos: \_\_\_\_\_
- Numero de personas que viven en la casa: \_\_\_\_\_
- Ocupación:  empleado Publico  docente  estudiante  jubilado/pensionado
- Comparte lugar de dormir con otros paciente con tuberculosis  SI  NO . Numero \_\_\_\_\_



**C. Sintomatología e historia clínica**

1. vacuna BCG (cicatriz o historia):  No  Cicatriz presente  Desconocido
2. Prueba de ViiH:  Positiva  Negativa  No disponible
3. Resultado de tuberculina:  Positiva  Negativa  NO realizada
4. Embarzada:  Si  No  Desconocida  NO aplica
5. Enfermedades co-existentes:
- Si  No Cáncer
  - Si  No SIDA
  - Si  No Malaria
  - Si  No Artritis reumatoide
  - Si  No Afección hepática
  - Si  No Histoplasmosis
  - Si  No Sífilis
  - Si  No Hipertensión
  - Si  No Diabetes
  - No sabe/no disponible
  - Otro, especifique \_\_\_\_\_
6. Sufre de alergias  Si  NO
7. Ha presentado alguno de los siguientes síntomas en el último mes:
- a. Sudoración nocturna  Si  NO
  - b. Pérdida de peso  Si  NO
  - c. Dolor en el pecho  Si  NO
  - d. Tos intensa por más de dos semanas  Si  NO
  - e. falta de apetito  Si  NO
  - f. Debilidad o cansancio  Si  NO
  - g. fiebre  Si  NO

**D. Enfermedades o condiciones que predisponen a la activación de tuberculosis**

- 1. Enfermedades del riñón  Si  NO
- 2. Enfermedades del hígado  Si  NO
- 3. desórdenes de la alimentación  Si  NO
- 4. Enfermedades de la piel  Si  NO
- 5. uso oral de corticosteroides  Si  NO
- 6. Uso de anticonvulsivos  Si  NO
- 7. uso de insulina  Si  NO
- 8. uso de bifosfonatos  Si  NO

**E. Laboratorios al momento de inclusión en el estudio (Día 0) Fecha 02/02/2017**

Quantiferon TB Gold  Positivo  negativo

Comentarios: \_\_\_\_\_

