



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Prevalencia de tuberculosis latente mediante la realización de prueba de QuantiFERON TB Gold In Tube en una muestra de pacientes con cáncer de dos Hospitales Universitarios de Bogotá-Colombia, entre abril y octubre de 2015. Estudio de corte transversal.

Ana Milena Callejas Gutiérrez

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

2015

Prevalencia de tuberculosis latente mediante la realización de prueba de QuantiFERON TB Gold In Tube en una muestra de pacientes con cáncer de dos Hospitales Universitarios de Bogotá-Colombia, entre abril y octubre de 2015. Estudio de corte transversal.

Ana Milena Callejas Gutiérrez

Código: 27329

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de:
Especialista en Neumología.

Director:

Dr Edgar Alberto Sánchez Morales

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

RESUMEN:

El presente estudio es un estudio de corte transversal que tiene como objetivo evaluar la prevalencia de tuberculosis latente mediante la realización de prueba de QuantiFERON – TB Gold In Tube en una muestra de pacientes con diagnóstico de cáncer de 2 hospitales de referencia de la ciudad de Santa Fé de Bogotá durante el período abril - octubre del 2015. El estudio se llevó a cabo con pacientes de la consulta de neumología de la Universidad Nacional de Colombia y en la Fundación Santa Fé de Bogotá donde se efectuó la toma y procesamiento de la prueba. Se hizo la selección de pacientes mediante la realización de una entrevista personal y revisión de la historia clínica para identificar si presentaban criterios de inclusión y exclusión. Una vez seleccionados se direccionaron para la firma del consentimiento informado y la toma de muestra. A la fecha de presentación del presente documento se tuvo un tamaño muestral de 136 pacientes, continuando aún con la inclusión de pacientes para una muestra precalculada de 215 pacientes. Con los datos obtenidos hasta el momento se encontró que la prevalencia global de tuberculosis latente en paciente con cáncer fue del 14,9%, siendo más frecuente en neoplasias renales y de vías urinarias 36%, cabeza y cuello 33%, hematológicas 22%, ginecológicos 22% y con la menor prevalencia en neoplasias de tiroides. El comportamiento en neoplasia pulmonar no pudo ser evaluado por un número pequeño de muestra hasta la fecha de presentación del documento. Las características asociadas más frecuentes en los pacientes positivos fueron el antecedente de contacto con personas portadoras de tuberculosis (30%), el uso de quimioterapia en los últimos 3 meses (15%), antecedente de diabetes mellitus (15%), enfermedad renal crónica (10%) y uso prolongado de corticoides (10%). La neumopatía más frecuentemente fue la EPOC seguida por las enfermedades intersticiales. Se presentan datos preliminares sin realización de

análisis bivariado hasta tanto no se finalice la recolección total de la muestra. En conclusión, la prevalencia de tuberculosis latente en la población global de pacientes con cáncer fue del 14,9% presentando una amplia variabilidad dependiendo del tipo de cáncer evaluado. Se deberá completar la muestra precalculada para un mayor poder estadístico del estudio y poder hacer extrapolación de los resultados a la población general.

ABSTRACT

This is a cross-sectional study to assess the prevalence of latent tuberculosis by performing test QuantiFERON - TB Gold In Tube in a sample of patients diagnosed with cancer of two referral hospitals in Santa Fe de Bogota during April to October 2015. Patient selection was made by conducting a personal interview and review of medical history to identify inclusion and exclusion criteria. If the patients observe the criteria they were oriented to Fundación Santa Fé de Bogotá to sign the consent and to take the sample. At the date of submission of this document we obtain a sample of 136 patients, even enrolling patients for a pre-calculated sample had 215 patients. The data obtained to show an overall prevalence of latent tuberculosis in patients with cancer of 14.9%, being more frequent in kidney and urinary tract neoplasms 36%, 33% head and neck, hematologic 22%, gynecological 22% and the lowest prevalence in thyroid malignancies. The lung tumor behavior could not be assessed by a small number of sample. The characteristics most frequently associated in the positive patients were history of contact with carriers of tuberculosis (30%), the use of chemotherapy in the last 3 months (15%), history of diabetes mellitus (15%), chronic kidney disease (10%), prolonged use of corticosteroids (10%). Lung disease COPD was the more frequently disease associated, followed by interstitial diseases. Preliminary data are presented without conducting bivariate analysis until the complete sample will be presented. In conclusion, the prevalence of latent tuberculosis in the overall population of cancer

patients was 14.9% showing a wide variability depending on the type of cancer evaluated. We must complete the pre-calculated sample for greater statistical power of the study and to extrapolate the results to the general population.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis latente es una enfermedad prevalente a nivel mundial. Se ha encontrado que aproximadamente un tercio de la población tiene infección tuberculosa latente. De ellos aproximadamente el 5 al 10% de pacientes desarrollarán enfermedad activa, con una mortalidad anual por tuberculosis que asciende a 2 millones de personas (1, 2). De acuerdo al reporte mundial de tuberculosis se estimó que para el año 2013 se documentaron 9 millones de nuevos casos de tuberculosis (TB) y 1,5 millones de muertes secundarias a ella (1,1 millones entre pacientes VIH - y 0,4 millones en VIH+) (1). Los cinco países con mayor número de casos incidentes en 2012 fueron India (2,0 - 2,4 millones), China (0,9 - 1.1 millones), África del Sur (0, 4-0,6 millones), Indonesia (0,40-0,5 millones) y Pakistán (0,3 - 0,5 millones)(1). En América en el 2011 se produjeron 268.400 casos nuevos de TB, lo que equivale a 28 casos por 100.000 habitantes, manteniendo la tendencia de incidencia regional de la TB observada en los últimos 20 años (3).

La persistencia del *M. Tuberculosis* que conduce luego de un período indefinido a manifestaciones clínicas puede ser explicada por múltiples teorías. Una de ellas explica que existe una infección subclínica o latente con un número tan pequeño de bacilos que es insuficiente para producir una enfermedad clínicamente manifiesta hasta que aparecen cambios en la respuesta inmunológica que permite que los bacilos aumenten su replicación, alcanzando un número suficiente para lograr enfermedad(3, 4). El período de incubación indefinida resultado de la latencia ha tenido grandes repercusiones en la aproximación a las intervenciones en tuberculosis. Una estrategia de control de la tuberculosis podrá ser definida como el logro en la reducción de la incidencia de infección por tuberculosis a través de la identificación de casos y tratamiento curativo de transmisores del bacilo tuberculoso para crear generaciones con cada vez menor infección como resultado de la transmisión. Por tanto una estrategia de erradicación de tuberculosis requerirá además disminuir la prevalencia de la infección a través de la identificación y tratamiento de individuos ya infectados de manera latente con *M tuberculosis* viable, quienes desarrollaran la infección en un

futuro (5, 6) . La organización mundial de la salud en su plan global para el control de la latente mediante la implementación de pruebas diagnósticas que estén disponibles en todos los ámbitos en especial en países con alta prevalencia de tuberculosis donde la transformación de las formas latentes en enfermedad activa puede ser prevenida con quimioprofilaxis (4).

La asociación entre cáncer y tuberculosis (TB) ha sido planteada en estudios previos: 3 interacciones han sido identificadas entre cáncer y tuberculosis; la primera, el incremento del riesgo de cáncer pulmonar asociado a la infección por micobacterias; segundo, el cáncer promueve la reactivación de la infección latente por *M. tuberculosis* y tercero, el uso de la terapia inmunosupresora en cáncer pueden reactivar la infección latente (7, 8). La terapia en cáncer ha cambiado profundamente influyendo en el riesgo de tuberculosis. Nuevas y más intensas modalidades de tratamiento están disponibles de manera rutinaria, tales como análogos de las purinas, anticuerpos antilinfocitos monoclonales y el trasplante de células hematopoyéticas, terapias que por sus efectos sobre el sistema inmune aumentan el riesgo de reactivación de tuberculosis. Así mismo la sobrevivencia del paciente con cáncer es cada vez mayor, incrementado el número de pacientes en riesgo (8) .

En Colombia el cáncer es un problema de salud pública creciente, de acuerdo con las estimaciones de incidencia, en el período 2000 - 2006 se presentaron cerca de 70887 casos anuales nuevos de cáncer, teniendo como principales localizaciones en hombres próstata, estómago, pulmón, colon y recto y linfomas no hodking y en mujeres mama, cuello uterino, tiroides, estómago, colon, recto y ano (9). Por tanto, dada la importante prevalencia tanto de TBC como de cáncer en nuestro país y las asociaciones ya descritas, se hace primordial tener un mejor conocimiento de su prevalencia e interacción. Teniendo este panorama sobre la importancia de la detección temprana de los casos de tuberculosis latente especialmente en aquellos con mayor riesgo de conversión a tuberculosis activa se plantea el presente estudio. Colombia, siendo un país con prevalencia intermedia de tuberculosis, no tiene datos estadísticos con respecto a la prevalencia de tuberculosis latente en el grupo de

pacientes oncológicos y por ende se desconoce su posible impacto en el desarrollo de tuberculosis activa en pacientes que van a ser conducidos a tratamiento inmunosupresor, por lo cual consideramos primordial lograr identificar la prevalencia de este problema como paso inicial en las estrategias de control de la tuberculosis en el país.

MARCO TEORICO Y ESTADO DEL ARTE

La tuberculosis es la causa líder de mortalidad entre las enfermedades infecciosas. De acuerdo al último reporte de la OMS, un estimado de 8,6 millones de personas desarrollaron tuberculosis activa en 2012 (10). La pobreza, el advenimiento de casos de multiresistencia, pruebas diagnósticas imperfectas, pobre acceso al servicio médico, la eficacia limitada de la vacunación siguen siendo obstáculos en el control de esta enfermedad. La epidemia de VIH especialmente en los países más pobres sigue contribuyendo en gran medida a la resurgencia de la tuberculosis como problema de salud público (10).

La epidemiología de la tuberculosis es un componente clave para comprensión de la complejidad de este problema global de salud. El *Mycobacterium tuberculosis*, el agente etiológico de la tuberculosis, es un bacilo ácido alcohol resistente que se transmite mediante contacto persona a persona con gotas aerosolizadas que contienen la bacteria y que son inhaladas por el receptor. Como se ha estimado el 30% de los individuos expuestos tendrán evidencia de infección diagnosticadas a través de la prueba de tuberculina y de los infectados solo el 5 al 10% presentarán finalmente signos de tuberculosis activa dentro de los 2 años siguientes a la exposición. La mayoría de los individuos desarrollan infección latente definida como la evidencia de la infección por *M. Tuberculosis* por test inmunológicos (prueba cutánea de tuberculina TST o pruebas de liberación de IFN gamma IGRA) sin signos clínicos o síntomas de enfermedad y radiografía de tórax normal (3, 10, 11). Ello representa un estado de equilibrio en el cual la inmunidad del huésped puede controlar la infección pero es incapaz de erradicar completamente al *M. tuberculosis*. Los pacientes con infección latente serán por tanto el reservorio más grandes para transmisión potencial (10). La persistencia del *M. Tuberculosis* que conduce luego de un período indefinido a manifestaciones clínicas puede ser explicada por múltiples teorías. Una de ellas explica que existe una infección subclínica o latente con un número tan pequeño de bacilos que es insuficiente para producir una enfermedad clínicamente manifiesta,

hasta que unos cuantos cambios en la respuesta inmunológica permiten que los bacilos aumenten su replicación, alcanzando un número suficiente para lograr enfermedad (6). El período de incubación indefinida resultado de la latencia ha tenido grandes repercusiones en la aproximación a las intervenciones en tuberculosis. Aunque la mayoría de los pacientes con infección latente no morirán por tuberculosis, el mayor peligro está en los casos de reactivación con la diseminación silente de la infección a los contactos más estrechos. La mayoría de los casos de tuberculosis activa en países de baja prevalencia se atribuye a reactivaciones de TB (47 - 87%). En contraste, la infección primaria cuenta para la mayoría de casos de TB activa en países altamente endémicos. Por cada persona con TB activa que no recibe tratamiento 10 a 15 personas serán infectadas (5, 6, 10-13).

Fisiopatología de la infección latente.

La infección inicial ocurre cuando el bacilo entra en el alvéolo y es fagocitado por macrófagos alveolares y las células dendríticas residentes en la vía aérea. Las células dendríticas viajan a lo largo de la vía aérea distal para drenar en los linfonodos mediastinales donde se iniciará la respuesta de linfocitos T. Los linfocitos y macrófagos migran a el sitio de la infección primaria para formar un granuloma. En modelos animales de tuberculosis, el crecimiento bacteriano incrementa de manera logarítmica y luego alcanza una meseta coincidente con el inicio de la respuesta de las células T, cuando los granulomas se observan histológicamente. El granuloma será por tanto una colección focal de células inflamatorias que representa la barrera física e inmunológica para contener la infección y prevenir la diseminación(10).

La resistencia del huésped contra la infección inicia con la respuesta inmune innata e involucra la interacción del bacilo con macrófagos y células dendríticas. Los receptores Toll like receptors TLR han sido reconocidos como receptores de reconocimiento de patrón importantes para la infección por *M tuberculosis*. Se ha podido documentar en ratones la importancia de los receptores TLR2, TLR 4 y TLR 9 en la respuesta a tuberculosis y polimorfismos a nivel de genes de TLR han sido asociados a incremento en el riesgo de tuberculosis(14, 15).

En cuanto a la transición desde el control de la enfermedad hasta el establecimiento de la infección latente es poco lo que se conoce. En modelos animales se ha observado que a las 6 semanas postinfección se lleva a cabo una mayor producción de IFN gamma en simios que desarrollaron la infección vs los que desarrollaron infección latente. El incremento en los niveles de IFN gama frecuentemente refleja el incremento en la carga bacteriana, sugiriendo que el control de la replicación bacteriana en la postinfección inmediata juega papel importante en el desarrollo de la infección latente (11).

Respuesta inmune adaptativa en el establecimiento y mantenimiento de la latencia: la respuesta celular inmune es crítica para controlar la infección aguda. Las células encontradas dentro del granuloma incluyen células T CD 4 y CD 8, células B, macrófagos, neutrófilos, fibroblastos, células gigantes multinucleadas . Las células T CD4 son las mayores productoras de INF gamma, contribuyen a la producción del factor de necrosis tumoral y son importantes en la estimulación de CD 8. Se ha demostrado que en personas con VIH que sufren un declive en el conteo del CD4 esto se asoció con menor tiempo a la reactivación de la tuberculosis latente. Adicionalmente la prevalencia de tuberculosis extrapulmonar fue inversamente proporcional a el conteo de CD4. En ratones la depleción en el conteo de células T CD8 resultó en reactivación de la infección. Las células CD 8 pueden también producir INF gamma y TNF pero sobre todo son mejor conocidas por su capacidad citotóxica contra células infectadas. Son capaces de producir perforinas que permiten la formación de poros dentro de la membrana celular de las células infectadas y liberan granzimas y granulozimas resultando en la apoptosis celular. (11)

Activación del macrófago: La activación del macrófago es la clave para la muerte de la micobacteria. El INF gamma juega papel esencial en la activación del macrófago. En roedores la oxido nitrico sintasa 2 (ONS2) es importante en la infección temprana y crónica y la activación del macrófago será sinónimo de la producción de ONS2. En humanos la alteración de la ONS2 resulta en mayor susceptibilidad a tuberculosis.(11)

En general los casos de tuberculosis activa han sido asociados con una mayor producción de INF gamma comparado con pacientes con infección latente. Estudios han demostrado que el incremento en INF gamma para antígenos ESAT 6 y CFP 10 se asoció con desenlaces de enfermedad activa. También se ha demostrado que la remoción de las CD 4 regulatorias puede disminuir la carga bacteriana por lo que se cree este mecanismo tiene papel en el desarrollo de la TB latente. (11) Con los test de liberación de interferón se ha demostrado que aunque la media global de producción de INF gamma es mayor en la enfermedad activa que en TB latente, hay un tremendo grado de variabilidad entre los pacientes latentes(16).

Factores de riesgo para la reactivación:

Múltiples estudios han demostrado factores de riesgo para reactivación de TB latente los cuales incluyen: infección por VIH, malnutrición, tabaquismo, polución del aire en sitios cerrados, alcoholismo, silicosis, diabetes insulínica, falla renal, malignidad, tratamiento inmunosupresor incluyendo glucocorticoides. La infección por VIH y el tratamiento con inhibidores del TNF son los factores de riesgo mejor descritos para reactivación. Se ha observado en general un mayor reactivación de la TB latente en pacientes usuarios de inhibidores de TNF lo cual se ha asociado con una disminución en la capacidad de activación de las células T, producción de INF gamma y proliferación y disminución de los niveles de CD 8 de memoria con disminución de niveles de granulinas. Así mismo la neutralización del TNF se asoció con alteración en la expresión de receptores de quimioquinas, reclutamiento celular alterado en los sitios de infección y resultó en un grado desproporcionado de enfermedad. La infección por VIH es actualmente el mayor factor de riesgo para reactivación de TB y ha contribuido al resurgimiento de la epidemia de TB. El riesgo de reactivación entre pacientes con VIH es 10 veces mayor entre pacientes VIH + vs VIH - así como la presencia de tuberculosis extrapulmonar. El riesgo es especialmente importante en personas con CD4 < 200 cell/ml a pesar de estar en terapia antiretroviral sugiriendo que los niveles de CD 4 son primordiales en el mantenimiento de la infección latente (17, 18).

Se ha evaluado así mismo la interacción entre cáncer y tuberculosis. El cáncer pulmonar y la tuberculosis comparten factores de riesgo comunes y la coexistencia de cáncer de pulmón y TB activa ha sido reportada en estudios previos. La respuesta inflamatoria secundaria a la infección por TB puede contribuir a la tumorigénesis y la formación de cáncer en lesiones cicatriciales previas. Además, el estado de inmunosupresión asociado con la malignidad y el tratamiento coexistente para el cáncer puede incrementar el riesgo de TB activa (19-21). En un estudio estadounidense se determinó que la incidencia de tuberculosis en pacientes con cáncer varía de 6,5/100000 habitantes en estadounidenses hasta 24,6/100000 habitantes en extranjeros. La incidencia de tuberculosis fue mayor en pacientes con malignidades hematológicas (240 casos/100000) y varió significativamente de acuerdo al país de nacimiento. Ese mismo estudio documentó que la tasa más alta de TB estuvo entre los pacientes con trasplante de células hematopoyéticas, seguido por los pacientes con linfoma no hodgkin y pacientes con linfoma hodgkin. Los pacientes con Ca de cabeza y cuello tuvieron un sustancial incremento en la tasa de tuberculosis (135 casos/100000 habitantes) (20).

En otro estudio que evaluó la presencia de tuberculosis latente en pacientes con cáncer pulmonar y que involucró 340 pacientes a quienes se les practicó quantiferon (QTF) para diagnóstico, se identificó infección latente en 28,2 % de los casos, con un 7,9% de casos que fueron indeterminados de acuerdo a la prueba. La prevalencia de TB latente fue mayor entre ancianos ($p=0,011$), con antecedente de tabaquismo ($p=0,022$), antecedente de EPOC ($p<0,001$) y tuvieron lesiones fibrocicatriciales en la radiografía de tórax o ganglios mediastinales en ganglios ($p<0,001$), sin embargo varios de ellos tuvieron antecedente de tratamiento para tuberculosis por lo que es difícil discriminar si se trataban realmente de TB latente o memoria inmunológica de la infección tratada. La ausencia de vacunación contra BCG se asoció con mayores casos de TB latente (19). En el estudio de Bordignon et al se reportó una prevalencia de 29,6% de tuberculosis latente en pacientes con cáncer pulmonar en una población de Italia (18). En nuestro país no existe un estudio que haya buscado determinar la prevalencia de tuberculosis latente en pacientes oncológicos.

Estado del arte en el diagnóstico de infección latente

El diagnóstico de TB latente se realiza con base en la detección de memoria inmunológica del huésped frente al *Mycobacterium tuberculosis* mediante la identificación de células T sensibilizadas bien sea a través de una prueba de reacción cutánea a tuberculina o con pruebas de liberación de interferón gamma IGRA, en ausencia de síntomas y de síntomas radiológicos de enfermedad tuberculosa activa (cavitaciones, nódulos aleatorios de distribución centrolobulillar, consolidaciones, consolidaciones). Si bien las pruebas de detección se encuentran definidas estas no son perfectas e implican varios sesgos en el diagnóstico (16, 17).

Pruebas diagnósticas:

La organización mundial de la salud en su plan global para el control de la tuberculosis ha intentado mejorar la detección temprana de los casos de tuberculosis latente mediante la implementación de pruebas diagnósticas que estén disponibles en todos los ámbitos en especial en países con alta prevalencia de tuberculosis donde la transformación de las formas latentes en enfermedad activa puede ser prevenida con quimioprofilaxis. Los test deberán tener la suficiente certeza diagnóstica como para evitar las consecuencias indeseadas de los falsos positivos, entre ellos la administración de quimioprofilaxis no indicada con sus respectivos efectos tóxicos secundarios; así mismo evitar la presencia de falsos negativos que conduzcan al no tratamiento con la consecuente progresión a enfermedad activa (4).

Una estrategia exitosa de control de la tuberculosis podrá ser definida por el logro en la reducción de la incidencia de infección por tuberculosis a través de la identificación de casos y tratamiento curativo de transmisores del bacilo tuberculoso para crear generaciones con cada vez menor infección como resultado de la transmisión. Por tanto una estrategia de erradicación de tuberculosis requerirá además disminuir la prevalencia de la infección a través de la identificación y tratamiento de individuos ya

infectados de manera latente con *M tuberculosis* viable, quienes desarrollaran la infección en un futuro (22)

Existen dos técnicas que son usadas para identificar el contacto con la micobacteria. Las pruebas se basan la primera en una prueba cutánea de tuberculina que se basa en una respuesta de hipersensibilidad retardada a antígenos de la micobacteria; la segunda corresponde a la prueba de liberación de interferón gama IGRA para identificar memoria de respuesta inmune adaptativa a antígenos de la micobacteria (23).

La prueba de tuberculina fue desarrollada en 1908 y se ha convertido por ello en el standard para la evaluación de tuberculosis latente. Sin embargo su aplicación en poblaciones con inmunocompromiso ha sido debatido. Para su realización se utiliza un derivado proteico purificado, una mezcla de cientos de antígenos liberados por *M. Tuberculosis* en cultivo, se inyecta intradérmicamente y 48 a 72 horas después se inspecciona el sitio de la aplicación en busca de induración, la cual si se desarrolla indica exposición previa a TB. El resultado positivo de la prueba de tuberculina es una reacción de hipersensibilidad tipo IV: los antígenos inyectados intradérmicamente son tomados por células presentadoras de antígenos profesionales en la piel y presentadas en su superficie. Si ha habido una exposición previa a TB, las células T de memoria ligan los antígenos y estimulan la respuesta inflamatoria caracterizada por la secreción local de varias citoquinas, de manera mas importante INF gamma, resultando en la induración característica. La posibilidad de prueba de tuberculina con falsos negativos está aumentada en los pacientes con inmunocompromiso por múltiples razones (23). La prueba en si tiene algunas limitaciones: debe ser administrada por personal con experiencia; el paciente debe retornar para la lectura de la prueba de tuberculina y la lectura de la induración debe ser hecha correctamente. Las limitaciones biológicas estarán determinadas por vacunación previa con BCG o la exposición a micobacterias no tuberculosas. La vacunación con BCG es administrada a 80 a 100 millones de personas al año en el mundo, usualmente dentro de las primeras semanas de vida. Esta vacuna es derivada de *M. Bovis*, una

bacteria que está estrechamente relacionada con el *M. tuberculosis* y muchos de los antígenos que son encontrados en la proteína purificada son también expresados por *M bovis*, condicionando así falsos positivos en pacientes con vacunación previa con BCG (23), sin embargo, que tanta es la influencia de la vacunación en los resultados se desconoce ya que muchas personas con vacunación previa y sin contactos con TB serán negativos en la prueba. En dos metanálisis recientes se identificó que la sensibilidad de la prueba de tuberculina para la detección de infección por *M tuberculosis* es solo del 70% y la especificidad del 66% (22, 24). Adicionalmente la prueba cutánea depende del punto de corte elegido y es por tanto codependiente de la especificidad del test. A pesar de ello la prueba de tuberculina sigue siendo la prueba más usada en diagnóstico de TB latente (3).

Hay evidencia sugiriendo que la sensibilidad de los IGRAs es más alta que las pruebas cutáneas aunque no hay grandes estudios que lo avalen (5). Hay dos IGRA actualmente avaladas para el comercio: Quantiferon- TB Gold y T-SPOT TB. Estos test comparten los mismos fundamentos para la detección de infección por TB, aunque con discretas diferencias en sus plataformas. Los dos usan antígenos expresados por el *M. Tuberculosis* pero no por las cepas de BCG de *M bovis* para estimular la producción de INF gamma de las células mononucleares periféricas. Ambas pruebas requieren una flebotomía para obtener una muestra de sangre que es centrifugada hasta que las células mononucleares periféricas puedan ser estimuladas con antígenos, y ambas pruebas requieren la incubación después de la estimulación por el antígeno antes de que se mida la producción de interferón gama. Ambos test emplean controles positivos inducidos por mitógenos. La prueba de QuantiFERON TB Gold In tube (QFT-TBGIT) mide el INF por ELISA y los resultados se expresan en UI de INF/mm³. El TSPOT. TB usa una técnica enzima ligada a inmunospot ELISPOT y los resultados son expresados como el número de células mononucleares en sangre periférica que son capaces de producir INF gamma. Los resultados de ambas pruebas están disponibles 12 a 18 horas después de tomada la muestra de sangre y son reportadas como positivas, negativas o indeterminadas. En ensayos clínicos se ha identificado que resultados borderline o indeterminados

usualmente están en relación con fallos técnicos o fallos del control positivo para estimular la producción de INF y solo ocurren en 2 a 4 % de laboratorios experimentados. Existen varias ventajas de los IGRA. No es necesario que el paciente vuelva al laboratorio para obtener el resultado del test y la calidad del laboratorio asegura que resultados significativos sean obtenidos casi todo el tiempo. El problema principal es el costo de la prueba, sin embargo se ha corroborado la costoefectividad en estudios grandes de control de TB (25).

Las ventajas biológicas de los IGRA radican en algunas características poblacionales. Como se anotó previamente, la falta de un gold standard para el diagnóstico de infección por TB prevé una comparación cabeza - cabeza entre tuberculina vs IGRA, por tanto los estudios de comparación deberán involucrar cohortes relevantes de población: contactos, inmunosuprimidos, trabajadores de la salud, evaluando en ellos la infección por TB y observándolos en el tiempo, sin tratamiento, para determinar cuales pruebas más seguramente predicen en cuales pacientes se desarrollará la TB activa. En ausencia de una evaluación directa de los IGRA, muchos estudios han tomado aproximaciones similares para evaluar las características operativas de estos tests. La sensibilidad es generalmente determinada por comparación de los test en pacientes con enfermedad activa, con cultivos probadamente positivos aunque con el problema de que el estado inmunidad será diferente en estado de infección latente vs infección activa. (25)

La sensibilidad y especificidad del QTF-TBGIT es de 76 y 97% respectivamente mientras que en el TSPOT-TB es de 85% y 92% respectivamente. En un estudio comparando el rendimiento diagnóstico de ambas pruebas en pacientes trabajadores de la salud con antecedente de vacunación se pudo documentar una prevalencia de TB latente de 14,5% (IC 95% 9,9 – 20,3) mediante evaluación de QTF-TBGIT mientras que fue de 88,8% (IC 95% 83,3 – 93) con un punto de corte de 10 mm (26). El valor predictivo positivo de la tuberculina es de solo 33% y el valor predictivo negativo es de 89%. En IGRA el valor predictivo positivo es de 95% y valor predictivo negativo del

96% con una certeza diagnóstica del test del 96% (23), motivo por el cual se prefirió la realización de esta prueba para nuestro estudio de prevalencia.

El comportamiento de las pruebas en pacientes oncológicos no ha sido ampliamente evaluado. En un estudio publicado recientemente que evaluó la prevalencia de tuberculosis latente en pacientes con cáncer vs muestra control en manejo con quimioterapia mediante el uso de tuberculina en la primera y cuarta semana y QTF-TBGIT documentó que las pruebas de tuberculina fueron positivas en mayor medida en adultos con cáncer vs adultos sanos (n pacientes con cáncer =50 vs sanos n=20) con un porcentaje de positividad de 16% en cáncer vs 1% en sanos ($p=0,005$). La prueba de QTF-TBGIT fue positiva en 20% de los pacientes con cáncer vs 0% en pacientes sanos ($p=0,002$), mostrando así una mayor prevalencia de TB latente en pacientes oncológicos y un mejor rendimiento diagnóstico de la prueba de IGFR. Los factores con mayor asociación con pruebas positivas fueron la historia de contacto con pacientes TB y antecedente de diabetes y la malignidad más frecuentemente relacionada con positividad fue la hematológica seguida de Ca de seno (27). En otro estudio de pacientes con malignidades hematológicas, VIH + y pacientes con trasplante hepático la prevalencia de pruebas positivas para el grupo de malignidades hematológicas fue en TS del 10,5% vs QTF-TBGIT 17,9% existiendo una pobre correlación entre las dos pruebas (28).

A pesar que muchos estudios han tratado de analizar la asociación entre cáncer de pulmón y tuberculosis activa, información con respecto a cáncer y tuberculosis latente es escasa. Dilucidar este tema ayudará a clarificar las interacciones entre el cáncer de pulmón y tuberculosis así como a poder evaluar a futuro cuales son los diferentes desenlaces en este contexto y en pacientes que serán canalizados a terapia inmunosupresora. En nuestro país no existen estudios que hablen al respecto por lo que se intenta con el presente estudio una primera visión con respecto a la prevalencia de la tuberculosis latente en el paciente oncológico.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cual es la prevalencia de tuberculosis latente medida a partir de la realización de la técnica de QuantiFERON-TB Gold In tube en pacientes que asisten a la consulta de neumología oncológica del Instituto Nacional de Cancerología y de la Fundación Santa fe de Bogotá?

JUSTIFICACIÓN

En Colombia anualmente se reportan cerca de 12.000 casos de TB. Las entidades territoriales de Antioquia, Valle del Cauca y Bogotá aportan cerca del 40% de los casos nuevos de TB del país. Se han reportado alrededor de 1000 muertes por la tuberculosis, no obstante, la tasa de mortalidad por TB ha disminuido cerca del 40%, pasando de 3,45 casos por 100 mil habitantes en 1999 a 2,1 en 2010 (29). Como se ha podido determinar, un tercio de la población general es portadora de tuberculosis latente, la cual en un 5 a 10% de casos se convertirá en tuberculosis activa una vez existen condicionantes externos que comprometen el estado de inmunidad y defensa del huésped. Por tanto, es primordial lograr la identificación de todos los portadores de tuberculosis latente que pueden en el futuro llegar a presentar reactivación de su enfermedad desencadenando tuberculosis activa la cual además de constituir un problema de salud para el paciente, también constituirá una fuente de propagación mayor de la enfermedad.

Se escogió la población de pacientes oncológicos dada la alta incidencia de patología oncológica de nuestro país, la poca información con respecto al comportamiento epidemiológico de las 2 entidades y su correlación fisiopatogénica. Consideramos que siendo el Instituto Nacional de Cancerología y la Fundación Santa Fe dos instituciones líderes en el manejo de pacientes con cáncer, son sitios para lograr la mejor aproximación al paciente con cáncer. Dado el enfoque oncológico del programa de neumología de la Universidad Nacional de Colombia y su cercanía con el manejo de poblaciones vulnerables es nuestra responsabilidad llevar a cabo estudios epidemiológicos que impacten en este tipo de patologías, las cuales se constituyen actualmente en verdaderos problemas de salud pública en nuestro país y hacen parte de las patologías de atención común en neumología.

Además del impacto epidemiológico, consideramos importante este estudio ya que una vez se tenga información disponible acerca de la prevalencia estimada de tuberculosis latente en paciente oncológico se podrán plantear estrategias para

detección temprana y tamizaje de tuberculosis latente, así como algoritmos para definir la conducta a seguir en el paciente con IGRA positivo en paciente oncológico.

OBJETIVOS:

Objetivo específico

Evaluar la prevalencia de tuberculosis latente en una muestra de pacientes con cáncer que asisten a la consulta de neumología oncológica mediante la aplicación de un instrumento de evaluación y la realización de prueba de QuantiFERON –TB Gold In tube durante el periodo abril 2015 a octubre 2015.

Objetivo general:

- Identificar la prevalencia de pruebas de QTF-TBGIT positivos en pacientes oncológicos evaluados en la consulta externa.
- Definir características epidemiológicas de los pacientes oncológicos con tuberculosis latente.
- Describir los factores de inmunosupresión más frecuentemente relacionados con tuberculosis latente.
- Describir si la concomitancia con otras neumopatías crónicas se correlacionó con mayor o menor prevalencia de tuberculosis latente en este grupo poblacional.
- Evaluar los tipos de cáncer que se asociaron más frecuentemente con el desarrollo de tuberculosis latente.
- Identificar si hubo variaciones en la prevalencia de tuberculosis latente en relación con el antecedente de quimioterapia.

MATERIALES Y METODOS.

Diseño del estudio y muestra :

Estudio de prevalencia de corte transversal en donde se determinó la prevalencia de tuberculosis latente en una muestra de pacientes con cáncer que asisten a la consulta de neumología oncológica de la Universidad Nacional y en la Fundación Santa Fé de Bogotá en el período comprendido de abril a octubre del 2015.

Población de estudio: Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de cáncer por histopatología, con disponibilidad de radiografía de tórax previa de los últimos 6 meses y que asistan a la consulta de neumología oncológica.

Tamaño de la muestra: Para tener una idea de la prevalencia esperada de tuberculosis latente en pacientes con cáncer se acude al estudio de Wen-Chien Fan et al (19), donde estimaron una prevalencia de infección por tuberculosis latente en pacientes con cáncer de pulmón del 28,2% ($p=0.282$), donde q es $1-p$ (para este caso 0.718), se establece un nivel de confianza del 95 % (Z_{α} sería 1.96) y un error máximo permitido del 6% ($d=0.06$).

$$n = \frac{z_{\alpha}^2 \times p \times q}{d^2}$$

Utilizando esta fórmula se calcula un tamaño de la muestra de 215 sujetos.

CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

Criterios de inclusión

- Pacientes adultos mayores de 18 años .
- Diagnóstico de cáncer confirmado por histopatología .
- Disponibilidad de radiografía de tórax previa últimos 6 meses.

Criterios de exclusión

- Embarazo
- Tuberculosis activa

- Antecedente de tuberculosis diagnosticada y tratada.
- Sintomático respiratorio: tosedor recurrente en últimos quince días con expectoración excepto si se han hecho estudios pertinentes para exclusión de tuberculosis (baciloscopias negativas, cultivos negativos, BAL negativo)
- Imágenes sugestivas de tuberculosis activa: cavitaciones, micronódulo centrolobulillar de distribución aleatoria.
- Baciloscopias positivas.
- Neoplasias urológicas en manejo con BCG
- Infección por VIH
- Limitaciones físicas o procedencia fuera de Bogotá que impidan desplazamiento para toma de prueba.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	UNIDAD DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE
1. Número de identificación	Número de identificación registrado en historia clínica del paciente	- Números ordinales	Cuantitativa discreta
2. Edad	Edad en años registrada en historia clínica del paciente	- Años	Cuantitativa, continua, de razón
3. Género	Género del paciente según el documento de identidad	0. Masculino 1. Femenino	Cualitativa dicotómica
4. Tabaquismo	Antecedente de tabaquismo definido como más de 10 paquetes/año	0. No 1. Si	Cualitativa dicotómica
5. Contacto con tuberculosis	¿El paciente ha tenido contacto con caso de tuberculosis confirmado?	0. No 1. Si	Cualitativa dicotómica
6. Trabajador de la salud	¿El paciente tiene una ocupación relacionada con el área de la salud?	0. No 1. Si	Cualitativa dicotómica
7. Vacunación BCG	¿El paciente tiene lesión cicatricial de la vacuna BCG?	0. No 1. Si	Cualitativa dicotómica

8. Comorbilidades respiratorias	Patologías respiratorias asociadas a la condición actual del paciente según historia clínica	0. Ninguna 1. Enfermedades pulmonares intersticiales difusas 2. EPOC 3. Asma 4. Silicosis 5. Asbestosis 6. Otras neumoconiosis	Cualitativa nominal
9. Inmunosupresión	Condiciones asociadas a inmunosupresión diferentes a cáncer según historia clínica	0. Ninguna 1. Antecedente de trasplante de células madre 2. Uso de corticoides por más de 90 días (> 15mg) 3. Tratamiento con otros inmunosupresores (3 meses previos) 4. Diabetes insulinorequiriente 5. Enfermedad renal crónica 6. Enfermedad hepática crónica	Cualitativa nominal
10. Estado nutricional	Clasificación de la OMS del estado nutricional de acuerdo con el IMC (kg/m ²)	0. Sin información 1. Bajo peso: < 18.5 2. Normal: 18.5-24.9 3. Sobrepeso: ≥ 25	Cuantitativa de intervalo
11. Linfocitos	Conteo de linfocitos en los últimos tres meses	- mm ³	Cuantitativa continua
12. PPD	Resultado de la prueba cutánea de PPD	- mm	Cuantitativa continua
13. Resultado Quantiferon	Resultado de la prueba de QTF-TBGIT según el laboratorio de referencia	0. Negativo 1. Positivo 2. Indeterminado	Cualitativa nominal
14. Cáncer primario	Diagnóstico oncológico registrado en historia clínica del paciente	- Abierta	Cualitativa Nominal
15. Estadio actual de la neoplasia	Estadio actual de la neoplasia registrado en la historia clínica del paciente	0. Sin información 1. En remisión parcial o completa 2. En estudio, previo al inicio del tratamiento 3. En manejo actual con quimioterapia curativa 4. En manejo actual con quimioterapia paliativa 5. En manejo actual con otros tratamientos diferentes a quimioterapia 6. En progresión, con plan de seguimiento clínico	Cualitativa nominal

METODOLOGÍA

- Creación del instrumento para variables de inclusión y exclusión así como para caracterización de población e identificación de variables.
- Revisión de radiografía de tórax para descartar que no curse con signos de TBC activa.
- Una vez se hayan identificado los criterios de inclusión y exclusión se procedió al diligenciamiento del cuestionario para evaluación de variables de caracterización de la muestra (anexo 1).
- Con la historia clínica realizada se direccionaron los pacientes al laboratorio clínico de la Fundación Santa fe de Bogotá para la realización de la prueba de QuantiFERON Gold In Tube (QTF-TBGIT).
- Los pacientes identificados con diagnóstico de TB latente posible se direccionaron a las consultas de sus servicios tratantes respectivos para definir si ameritan o no inicio de tratamiento profiláctico para tuberculosis latente.
- Análisis multivariado.
- Presentación de resultados.

ANALISIS ESTADISTICO

Los datos fueron recolectados y tabulados en Microsoft Access 2010. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v20 para Windows y Microsoft Excel 2010. Las variables cualitativas se reportaron como frecuencias absolutas y porcentajes, las variables cuantitativas se presentaron como mediana y desviación estándar o como medianas y percentil 25-75. No se presenta aún análisis bivariado ni univariado así como cálculo de error aleatorio dado que no se cuenta aún con la totalidad de la muestra precalculada.

CONSIDERACIONES ETICAS

Según la resolución No. 008430 de 1993, por la cual se establecen las “normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud”, se considera que los sujetos incluidos en nuestro estudio estarán expuestos a un riesgo mínimo, ya que se trata de un estudio de corte transversal de naturaleza prospectiva que empleará el registro de datos a través de procedimientos comunes como la extracción de sangre por punción venosa para la realización de la prueba de QuantiFERON y no se realizará ninguna modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los pacientes, por tal motivo, se diligenciará el consentimiento informado para la toma de las muestras (Anexo 2).

Durante la investigación se tomarán las medidas necesarias para respetar la privacidad de los pacientes. Los datos obtenidos se mantendrán custodiados a través del acceso restringido al investigador principal y este proyecto de investigación será sometido a aprobación por el Comité de Ética de la Fundación Santa Fe de Bogotá y la Universidad Nacional de Colombia antes de su implementación.

Los resultados obtenidos serán publicados en revistas de índole académica, preservando la exactitud de los mismos, haciendo referencia a datos globales y no a pacientes particulares. Además, este proyecto de investigación no generará ningún tipo de conflicto entre los investigadores y los médicos tratantes de los pacientes quienes participarán en el estudio. El propósito con el que está diseñado este estudio no es de carácter comercial, es meramente investigativo y busca el beneficio colectivo tanto de la comunidad científica y la población general a largo plazo.

RESULTADOS.

Se llevo a cabo la recolección de pacientes en el período abril - octubre del 2015 mediante el diligenciamiento del anexo 1 a través de entrevista directa con el paciente y mediante revisión de la historia clínica para revisión de radiografía de tórax o TAC de tórax de los últimos 6 meses y para identificar criterios de exclusión incluyendo pruebas que descartaran el diagnóstico de TB en pacientes en quienes se tuviera la duda diagnóstica (baciloscopia y cultivos para TB) , así como los factores relacionados con inmunosupresión y estatus de la enfermedad oncológica; la selección de pacientes se llevo a cabo mientras se logró la aprobación de los protocolos de investigación por parte de las respectivas instituciones participantes en el estudio para así poder iniciar la toma del QTF-TBGIT al tratarse de una prueba que implicaba extraer de muestras de sangre de los pacientes seleccionados. Una vez lograda la aprobación se llamó telefónicamente a los pacientes que reunían los criterios de inclusión para programar una cita en la cual se diligenció el consentimiento informado y se realizó la toma de la prueba de QTF-TBGIT. Se realizó una segunda revisión de la base de datos para evaluar que el paciente no hubiese cambiado en el status de enfermedad ni en las condiciones de inmunosupresión incluyendo la quimioterapia desde el momento del diligenciamiento del instrumento de recolección hasta la toma de la muestra. Se logró obtener hasta el momento de creación del presente documento una muestra de 136 pacientes. Se presentan datos parciales dado que por tratarse de una tesis de grado para postulación al grado de neumología se tuvo que presentar información parcial de la investigación para poder cumplir con el requisito mencionado, con el compromiso de finalizar la recolección total de información con las respectivas entidades involucradas en el trabajo de investigación. Dados los resultados parciales de momento no se presenta aún el análisis bivariado ni se realizó cálculo de error aleatorio hasta tanto no se tenga la muestra completa para su análisis.

Características de la población estudiada: La media de edad correspondió a 61,2 años (DE 12,3), en su mayoría hombres (60,3 %). En cuanto a los antecedentes se

identificó vacunación contra BCG definido por la presencia de cicatriz en sitio de la vacuna presente en 69% de la muestra, tabaquismo 21,3 % y trabajadores de la salud 5,9%. En 45 pacientes se realizó adicionalmente PPD luego de la toma del QTF-TBGIT de las cuales fueron positivas 12 pruebas (8,8%) tomando como punto de corte 10 mm excepto para pacientes con terapia inmunosupresora en quienes se considero como punto de corte 5 mm.

Las condiciones asociadas a inmunosupresión en la muestra global más frecuentes fueron: uso de inmunosupresores no corticoides en los últimos 3 meses n=27 (19,8% , definido como tratamiento con quimioterapia o terapia inmunosupresora en trasplantados o con patologías reumatológicas), antecedente de diabetes insulinoquiriente n= 8 (5,9%) y antecedente de trasplante de células madre n= 7 (5,1%).

Los tipos de cáncer evaluados fueron: hematológicos n=31(22,8%), seno n=23 (16,9%), tiroides n=21 (15,4%), gastrointestinales n=18 (13,2%), renal y vías urinarias n=11 (8,08%), ginecológicos n=9 (6,6%), piel n=8 (5,8%), pulmón n=3 (2,4%), cabeza y cuello no tiroides n=3 (2,4%), otros n=13 (9,55%), con 5 pacientes teniendo el antecedente de mas de 1 tipo de cáncer. Las comorbilidades respiratorias más frecuentemente observadas fueron EPOC (14%) y EPID (6,6%), en menor proporción asma (5,1%), silicosis (2,2%), sin comorbilidades en 67% de la muestra.

En cuanto al estado de la neoplasia el 50,7% se encontraron en remisión parcial o completa, con un 14,7% en manejo con quimioterapia paliativa, 2,9% con quimioterapia con intención curativa y 14,7% en progresión de la enfermedad con plan de seguimiento clínico. En cuanto al estado nutricional llamativamente el 52,2% de la población se encontró en sobrepeso, con un 6,6% en rango de bajo peso. La mediana del conteo linfocitario fue de 1728 (P25-75: 754).

Resultados de la prueba de QuantiFERON TB Gold In Tube: El resultado del QTF-TBGIT se evaluó como positivo, negativo o indeterminado, siendo considerado el

resultado positivo como el criterio para diagnóstico de tuberculosis latente. Solo un paciente fue indeterminado correspondiendo a un caso de neoplasia hematológica y un conteo de linfocitos de 1150, 1 paciente se excluyó por pérdida de la muestra.

La prueba fue negativa en 114 pacientes (85%) y fue positiva en 20 de los pacientes evaluados lo cual corresponde a una prevalencia de 14,9%. De los pacientes con QTF-TBGIT positivo la edad media fue de 67,3 (DE 8,2), la cual estuvo por encima de la media de la población general y fueron en su mayoría hombres (55%). El antecedente de vacunación contra BCG estuvo presente en el 70% de los pacientes positivos lo cual no difirió de los pacientes con prueba negativa. Hubo una mayor prevalencia de contacto previo con personas con tuberculosis en el grupo QTF-TBGIT positivo que en el negativo (25 vs 10,5%). Ninguno de los trabajadores del área de la salud se consideró como TB latente.

En orden descendente el tipo de neoplasia más frecuentemente involucrada con prueba positiva fueron hematológicas n=7 (35%), renal y vías urinarias n=4 (20%), otras n=3 (15%), Seno n=2 (10%), ginecológicas n=2 (10%), Piel n=1 (5%) Cabeza y cuello n=1 (5%), gastrointestinales n=1(5%), sin presentarse casos en los grupos de Ca de tiroides y pulmón. La prevalencia de TB latente por subgrupo evaluado fue: renal y vías urinarias 36%, otros 23%, cabeza y cuello 33%, hematológicos 22%, ginecológicos 22%, piel 12,5%, Seno 8,69%, gastrointestinales 5,55%, tiroides 0%, pulmón 0%, si bien es difícil discriminar este último dato por el número pequeño de pacientes en cada subgrupo.

En la evaluación de los factores de inmunosupresión relacionados con prueba positiva se encontró: tratamiento con inmunosupresores en los últimos 3 meses (15%), antecedente de diabetes mellitus (15%), seguido por enfermedad renal crónica y antecedente de uso de corticoides por más de 90 días (10% cada una). Todos los pacientes con antecedente de trasplante de células madre fueron negativos en la prueba. Solo hubo 1 caso de bajo peso encontrando el 50% de la población en sobrepeso. La mediana del conteo linfocitario fue de 1560 (P25-75: 877 – 1952) que

si bien estuvo por debajo de la mediana de la muestra global no fue < de 1000 considerado el rango para linfopenia. La neumopatía más frecuentemente relacionada con tuberculosis latente fue EPOC (25%) seguida por la EPID (10%) y silicosis (5%).

En cuanto al comportamiento de la prueba de tuberculina esta fue positiva en 3 de los pacientes con QTF -TBGIT positivo (15%) y en 8 de los pacientes con QTF -TBGIT negativo (7%). No se puede establecer una correlación entre las dos pruebas dado que no se cuenta con un gold standard de referencia para tuberculosis latente en estos casos.

En relación a el estado de la neoplasia, la mayor parte de los pacientes con prueba positiva pertenecieron al grupo que se encontraba en remisión parcial o completa en un 65% de casos, ninguno en manejo con quimioterapia curativa y en quimioterapia paliativa, tratamientos diferentes a quimioterapia y progresión clínica de la enfermedad sin tratamiento 10% para cada uno.

Al momento se mantiene el reclutamiento de los pacientes con el objetivo de completar la muestra calculada.

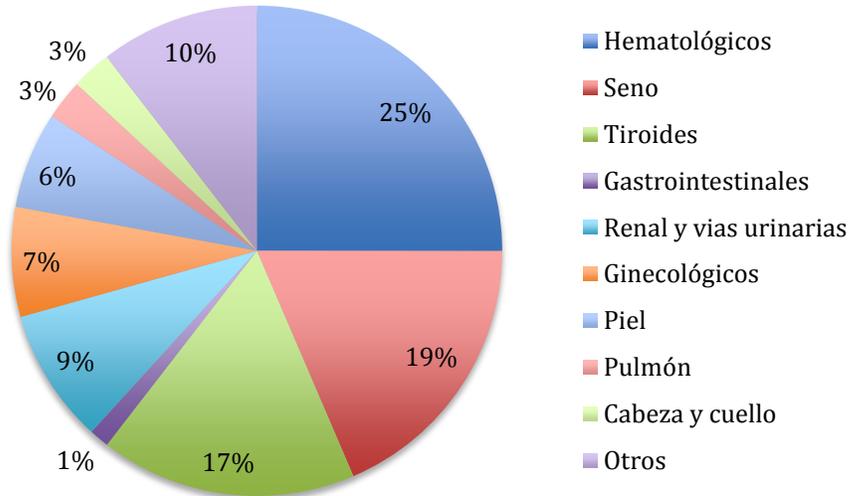
Tabla 1 Características de la población general

Característica	n =136
Edad, media (DE)	61,2 (12,3)
Sexo femenino, n (%)	54 (39,7)
Vacunación BCG, n(%)	94 (69,1)
Tabaquismo, n(%)	29 (21,3)
Contacto con tuberculosis, n(%)	17 (12,5)
Trabajador área de la salud, n(%)	8 (5,9)
Condiciones asociadas a la inmunosupresión, n(%)	
Antecedente trasplante de células madre	7 (5,1)
Uso de corticoides por más de 90 días (> 15mg)	5 (3,7)
Tratamiento con otros inmunosupresores (últimos tres meses)	27 (19,8)
Diabetes insulinoquiriente	8 (5,9)
Enfermedad renal crónica	6 (4,4)
Enfermedad hepática crónica	3 (2,2)
Estado Nutricional	
Bajo peso: < 18.5	9 (6,6)
Normal: 18.5-24.9	55 (4,4)
Sobrepeso: ≥ 25	71 (52,2)
Conteo de linfocitos, mediana (p25, p75)	1728 (754)
Prueba tuberculina positiva, n(%)	12 (8,8)
QuantIFERON	
Positivo, n(%)	20 (14,7)
Indeterminado, n(%)	1 (0,7)
Comorbilidades respiratorias	
EPID, n(%)	9 (6,6)
EPOC, n(%)	19 (14,0)
Asma	7 (5,1)
Silicosis	3 (2,2)
Asbestosis	-
Otras neumoconiosis	6 (4,4)
Estado actual de la neoplasia	
En remisión parcial o completa	69 (50,7)
En estudio, previo al inicio de tratamiento	7 (5,1)
En manejo actual con quimioterapia curativa	4 (2,9)
En manejo actual con quimioterapia paliativa	20 (14,7)
En manejo actual con otros tratamientos diferentes a quimioterapia	16 (11,8)
En progresión, con plan de seguimiento clínico	20 (14,7)

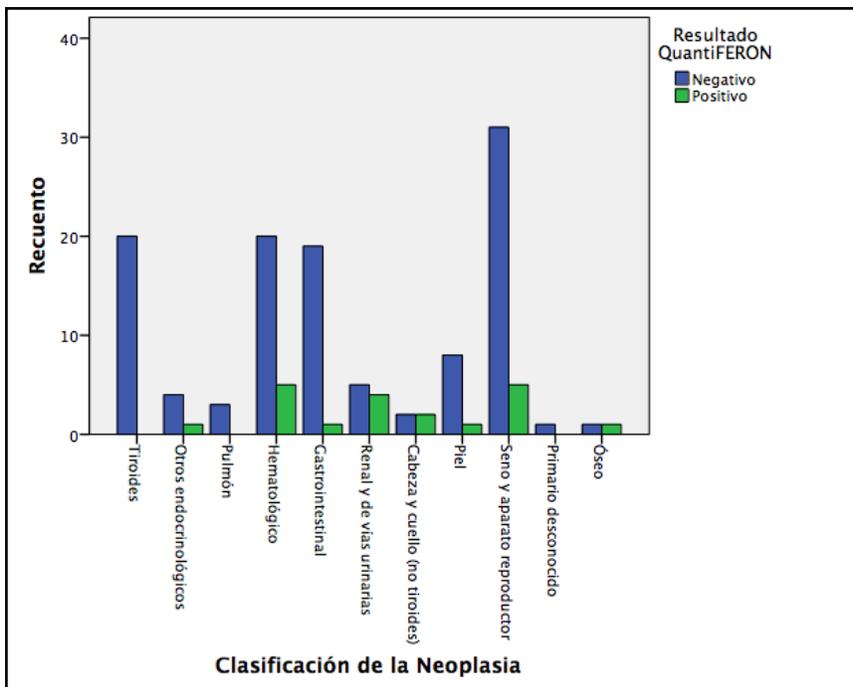
Tabla 2. Características de la población discriminada por resultados de QuantiFERON–TB Gold.

CARACTERÍSTICA	QuantiFERON (+), n=20	QuantiFERON (-), n=114
Edad, media (DE)	67,3 (8,2)	60,1 (12,6)
Sexo femenino, n (%)	9 (45,0)	71 (62,3)
Vacunación BCG, n(%)	14 (70,0)	80 (70,2)
Tabaquismo, n(%)	6 (30,0)	23 (20,2)
Contacto con tuberculosis, n(%)	5 (25,0)	12 (10,5)
Trabajador área de la salud, n(%)	-	8 (7,0)
Condiciones asociadas a la inmunosupresión, n(%)		
Antecedente trasplante de células madre	-	7 (6,1)
Uso de corticoides por más de 90 días (> 15mg)	2 (10,0)	3 (2,6)
Tratamiento con otros inmunosupresores (últimos tres meses)	3 (15,0)	24 (21,0)
Diabetes insulinorequiriente	3 (15,0)	5 (4,4)
Enfermedad renal crónica	2 (10,0)	4 (3,5)
Enfermedad hepática crónica	-	3 (2,6)
Estado Nutricional		
Bajo peso: < 18.5	1 (5,0)	8 (7,0)
Normal: 18.5-24.9	9 (45,0)	46 (40,4)
Sobrepeso: ≥ 25	10 (50,0)	59 (51,8)
Conteo de linfocitos, mediana (p25, p75)	1560 (877, 1952)	1620 (1275, 2226)
Prueba tuberculina positiva, n(%)	3 (15)	8 (7,0)
Comorbilidades respiratorias		
EPID, n(%)	2 (10,0)	7 (6,1)
EPOC, n(%)	5 (25,0)	14 (12,3)
Asma	-	7 (6,1)
Silicosis	1 (5,0)	2 (1,8)
Asbestosis	-	-
Otras neumoconiosis	-	6 (5,3)
Estado actual de la neoplasia		
En remisión parcial o completa	13 (65,0)	55 (48,2)
En estudio, previo al inicio de tratamiento	1 (5,0)	6 (5,3)
En manejo actual con quimioterapia curativa	-	4 (3,5)
En manejo actual con quimioterapia paliativa	2 (10,0)	18 (15,8)
En manejo actual con otros tratamientos diferentes a quimioterapia	2 (10,0)	13 (11,4)
En progresión, con plan de seguimiento clínico	2 (10,0)	18 (15,8)

Tipos de cáncer evaluados



Clasificación de la neoplasia de acuerdo a resultado de QuantiFERON TB Gold In Tube.



DISCUSION

En el presente estudio se muestran resultados parciales para evaluar prevalencia de tuberculosis latente en una población de pacientes oncológicos de 2 hospitales de la ciudad de Bogotá dado que hasta el momento solo se han incluido el 63% de los pacientes predeterminados en la muestra calculada.

Con los resultados obtenidos hasta el momento se pudo identificar una prevalencia de tuberculosis latente en la población global de pacientes oncológicos evaluados mediante prueba de QTF-TBGIT del 14,9%, siendo la prevalencia mayor en paciente con malignidades de riñón y vías urinarias, cabeza y cuello y malignidades hematológicas. De acuerdo a estudios previos que evaluaron diagnóstico de tuberculosis latente con base en QTF-TBGIT, la prevalencia de pruebas positivas en población inmunosuprimida varía entre 14 – 20 % lo cual concuerda con los hallazgos documentados en el presente estudio. La prevalencia estimada para el cálculo de la muestra se obtuvo a partir del único estudio publicado hasta el año 2014 que evaluó de manera prospectiva la prevalencia de TB latente en cáncer mediante determinación de QTF-TBGIT (estudio realizado en Ca de pulmón) y que reportó una prevalencia de 28,2% (19), que es un porcentaje alto si se compara con otros estudios realizados en otros contextos de inmunosupresión no asociada a cáncer y que difiere de los resultados de nuestro estudio donde la prevalencia global de TB latente concuerda con estudios publicados para otras inmunosupresiones no asociadas a cáncer (18, 26, 28). En el estudio de Mohammad publicado en 2015 que evaluó 50 pacientes con diagnóstico de cáncer se encontró una prevalencia de QTF-TBGIT positivo en 20% de la población evaluada, con un porcentaje de pruebas indeterminadas del 28%, en nuestro estudio la prevalencia de pruebas indeterminadas fue de solo 0,7% , en general se considera que las pruebas indeterminadas son un reflejo de la calidad de procesamiento de las muestras, entre menor tasa de pruebas indeterminadas mayor calidad en el procesamiento y evaluación de las mismas, además hasta la fecha se tiene un mayor número de pacientes evaluados lo que

mejora el poder estadístico del estudio si bien aun falta completar el tamaño muestral precalculado.

Como se pudo observar no se encontraron casos de TB latente en los pocos casos de cáncer de pulmón, lo cual creemos se vio favorecido por el pequeño tamaño de la muestra encontrada de este subgrupo de pacientes lo cual pudo suceder porque muchos de los pacientes con Ca de pulmón contaban con criterios radiológicos o sintomáticos que implicaban criterios de exclusión. El estudio ya mencionado de Tb latente en cáncer mostró una prevalencia alta en este grupo de pacientes sin embargo cabe mencionar que al revisar los criterios de selección de dicho estudio se incluyeron pacientes con antecedente de TB tratada hace más de 2 años y con criterios radiológicos que bien podrían corresponder a TB activa, de hecho 5 de los pacientes finalizaron el estudio con diagnóstico de tuberculosis pulmonar lo que constituye un sesgo de selección siendo difícil discriminar si los QTF-TBGIT positivos fueron inducidos por memoria inmunológica del contacto con tuberculosis previo o si se trataron de verdaderas TB activas y que ello haya condicionado prevalencias más elevadas en este grupo de pacientes. Nuestro estudio busco minimizar los sesgos de selección que pudiesen dar pruebas de QTF-TBGIT positivas pero en otros contextos no TB latente ampliando el espectro de exclusión a pacientes con antecedente de tuberculosis diagnosticada y tratada, neoplasias urológicas en manejo con BCG y pacientes con imágenes que pudieran indicar tuberculosis activa. Asi mismo, se excluyeron pacientes con diagnóstico de VIH que pudieran aumentar la tasa de falsos negativos de la prueba.

En nuestro estudio se pudo identificar mayor prevalencia TB latente en neoplasia hematológica, neoplasias de cabeza y cuello y llamativamente en neoplasia renal y de vías urinarias. El estudio de Mohammad mostró una mayor prevalencia de TB latente en neoplasia hematológica pero es una muestra pequeña para poder realizar una buena aproximación a este respecto. Si bien este item no se ha evaluado en estudios de TB latente, en los estudios que buscan correlacionar tuberculosis activa con cáncer se ha podido identificar una mayor prevalencia de tuberculosis en

neoplasias hematológicas con una incidencia de 240/100000 personas, siendo mayor en pacientes con trasplante de células madre, seguido por linfoma no Hodgkin y en neoplasias de órgano sólido documentando una incidencia de 39 casos /100000 habitantes siendo el cáncer de cabeza y cuello el más frecuentemente relacionado con tasas de > 100 casos /100000 hab, sin tenerse una explicación clara de este resultado. En pacientes con Ca de pulmón la tasa de tuberculosis fue variable entre 52 – 320 casos /100000 hab. Desafortunadamente en este estudio no se evaluó la PPD pretuberculosis por lo que se desconoce cuantos cursaban con TB latente y se concluyó que la mayor incidencia de Tb en pacientes con neoplasias hematológicas estuvo relacionado con la anergia y depleción celular presentes en este tipo de patología (7)

En relación a las características generales del grupo se observó un mayor porcentaje de tabaquismo (30% vs 20%) y de antecedente de contacto con personas con tuberculosis (25 vs 10,5%) en el grupo con QTF – TBGIT positivo. No Hubo diferencias en cuanto el antecedente de vacunación BCG.

En cuanto a las condiciones de inmunosupresión asociadas con tuberculosis latente y su progresión a TB activa se han evaluado múltiples factores. La supresión de la inmunidad celular por VIH, el uso de inhibidores de TNF a y glucocorticoides, el trasplante de órgano ó hematológico, la enfermedad renal crónica en estadios avanzados, incrementan el riesgo de progresión de infección latente de manera sustancial. Otros grupos de riesgo que deberían considerarse con mayor prevalencia y riesgo de progresión son silicosis, reclusos de cárceles, usuarios de drogas ilícitas, adultos institucionalizados, inmigrantes de pacientes con alta carga de tuberculosis, ancianos, trabajadores de la salud, personas con diabetes. En el estudio de TB latente en Ca de pulmón se encontró en el análisis multivariado como factores independientes asociados con TB latente los siguientes: EPOC (OR 2,41 IC 95% 1,25 - 4,64), tumor localizado en zonas típicas de TB (OR: 2,02 IC 1,15, - 3,55) y lesiones fibrocicatriciales en la radiografía de tórax (OR: 2,73 IC 95% 1,45 – 5,11)(19). En otro estudio que evaluó los factores más frecuentemente relacionados

con el desarrollo de QTF positivo se encontró antecedente de contacto previo con pacientes con TB activa (OR 19 p= 0,009), diabetes mellitus (OR 4,5 p = 0,04). En nuestro estudio como factores de riesgo se evaluaron los siguientes: antecedente de trasplante de células madre, uso de corticoides por mas de 90 días, tratamiento con inmunosupresores no corticoides (hace referencia a uso de terapia inmunosupresora para patología reumatológica, trasplantados y quimioterapia), diabetes melitus insulinoquiriente, enfermedad renal crónica y hepática crónica, desnutrición y conteo linfocitario. Los factores más frecuentemente relacionados con QTF – TBGIT positivo fueron tratamiento con inmunosupresores en los últimos 3 meses (15%) y el antecedente de diabetes mellitus (15%), en menor medida enfermedad renal crónica y uso de corticoides por > 90 días, concordando con lo documentado en la literatura. La presencia de condiciones asociadas a inmunosupresión fue mayor en el grupo con diagnóstico de TB latente, si bien el antecedente de tratamiento con inmunosupresores fue mayor en el grupo con prueba negativa y todos los pacientes con antecedente de trasplante de médula ósea fueron Quantiferon negativos, lo que podría hacer pensar que esta condición haya condicionado algún grado de anergia que pudiese haber conllevado a resultados falsos negativos de la prueba lo cual va a ser difícil de dilucidar al no tener un gold standard que permita confirmar el resultado en pacientes con inmunosupresión.

En el ítem de comorbilidades respiratorias, la neumopatía más frecuente en pacientes con QTF-TBGIT positivo fue EPOC (25%) y EPID 25%, solo se presentó 1 caso de silicosis, en general la prevalencia de neumopatía fue mayor en el grupo de TB latente lo cual concuerda con lo publicado en la literatura. Con respecto el estadio actual de la enfermedad los pacientes con TB latente pertenecieron en mayor medida al grupo de remisión parcial o completa (65 vs 48%) diferencia que podría estar dada por una mayor probabilidad de infección previa durante quimioterapias e ingresos hospitalarios previos para el tratamiento de su patología de base pero sin haber llegado a desarrollar TB activa. De este ítem no se tiene referencia en la literatura y solo constituye una opinión de los investigadores para explicar este hallazgo

estadístico, a confirmar en estudios posteriores durante el seguimiento de la población evaluada.

Este es el primer estudio realizado en Colombia y uno de los pocos a nivel mundial que buscó identificar con es la prevalencia real de tuberculosis latente al ser este uno de los datos primordiales en el proceso de erradicación de la enfermedad si se tiene en cuenta que al ser identificados y tratados se disminuye las posibles fuentes primarias transmisibles de enfermedad y disminuiría la incidencia de TB activa. Adicionalmente al tratarse de pacientes oncológicos con características especiales y mayor riesgo de reactivación de la enfermedad por el uso de medicamentos quimioterapias y por la inmunosupresión misma generada por el cáncer, tener el conocimiento de cual es la prevalencia de la enfermedad tendrá un gran impacto en el desarrollo de políticas de tamizaje y tratamiento de la enfermedad.

Como pudimos observar, hasta el momento los resultados muestran que la prevalencia general de QuantiFERON TB Gold In Tube positivo es menor a la observada en otros estudios que evaluaron cáncer aunque en el análisis de subgrupos de cáncer muestra una prevalencia mayor en ciertos tipos de cáncer, predominantemente hematológicos, cabeza y cuello, renal y de vías urinarias y ginecológicos, los cuales serían los blancos principales en el momento de definir estrategias de tamizaje previo al inicio de la quimioterapia. El cáncer de tiroides mostró una prevalencia de 0% contando con un tamaño muestral alto (15% de la muestra total) lo que indicaría que en este contexto se tienen menores grados de inmunosupresión que favorezcan la adquisición y permanencia de la micobacteria y es poco probable que se necesite tamizaje en este tipo de pacientes teniendo en cuenta además que su terapia es hormonal y no involucra medicamentos que pueden comprometer el estado de inmunidad del huésped. En cuanto al Ca de pulmón será necesario esperar la finalización del estudio para evaluar cual fue su comportamiento y las medidas específicas al terminar.

El presente estudio tiene varias limitaciones. La primera y más importante es que solo se presentan datos de del 63% de la población preestimada por lo que de momento no se puede presentar estadísticas de análisis bivariado ni tampoco el calculo de error aleatorio hasta tanto no se logre finalizar la muestra total, desventaja que se espera se solvete en los siguientes 4 meses posterior a la presentación de este documento mientras se completa la muestra total.

La segunda limitación hace referencia a la prueba utilizada para el diagnóstico: desafortunadamente no se tiene hasta el momento un gold standard en el diagnóstico de tuberculosis latente en paciente inmunosuprimido. La PPD, que ha sido la prueba que se usa en las guías para tamizaje, tiene varias desventajas como la falta de sensibilidad en pacientes que tengan algún grado de anergia que pueda desencadenar falsos negativos durante la sensibilización cutánea, así mismo la baja especificidad y la alta incidencia de verdaderos positivos no TB dados por el antecedente de vacunación con BCG o la infección por micobacterias no tuberculosas son características que hacen de esta una prueba no óptima para pacientes oncológicos quienes por su condición per se, uso de quimioterapia y continuas hospitalizaciones tienen mayor riesgo de inmunosupresión y además de adquisición infecciones incluyendo micobacterias no TB . Es por ello que se utilizó pruebas basadas en IGRA como la mejor herramienta disponible de acuerdo a estudios recientes en pacientes con y sin inmunosupresión , sin ser tampoco la herramienta óptima dado que esta también puede influir sus resultados dependiendo del conteo linfocitos y de si existe anergias severas pudiendo presentar falsos negativos que podrían en parte explicar esta prevalencia de solo 14,9% en la población global , si bien como vimos la media de conteo linfocitario evaluado fue óptimo lo que disminuiría esta probabilidad. En algunos pacientes se realizó PPD posterior a la toma del QuantiFERON como parte de otro protocolo de investigación que esta llevando a cabo el grupo de investigación para evaluar la correlación entre las dos pruebas y que será presentado en fechas posteriores por lo cual en el estudio actual no se hizo mayor énfasis en definir las características operativas de las dos pruebas.

Como conclusión , la prevalencia de tuberculosis latente en paciente oncológico varia de manera significativa dependiendo del tipo de neoplasia oncológica, con prevalencia global del 14,9%, siendo más frecuente en neoplasias renales y de vías urinarias 36%, cabeza y cuello 33%, hematológicas 22%, ginecológicas 22% y con la menor prevalencia en neoplasias de tiroides. El comportamiento en neoplasia pulmonar no puede ser identificado en el presente estudio hasta tanto no se logre aumentar el tamaño muestral. Los factores principales relacionados con tener TB latente fueron el antecedente de contacto con personas portadoras de tuberculosis, el uso de quimioterapia en los últimos 3 meses, antecedente de diabetes mellitus , enfermedad renal crónica y uso prolongado de corticoides. En quienes tiene antecedente de trasplante de médula ósea no se observaron casos de TB latente lo cual pudo estar en relación con el grado de anergia desencadenada por la terapia inmunosupresora para ellos utilizada que podrían haber condicionado falsos negativos, por lo que su estimación como factor de riesgo para TB latente requerirá el seguimiento en el tiempo de la población evaluada para identificar quienes finalmente desarrollaron TB activa. La neumopatía más frecuentemente identificada en TB latente fue la EPOC seguida por las enfermedades intersticiales. Es necesario poder completar el tamaño muestral precalculado con el fin de poder realizar el cálculo de error aleatorio y análisis multivariado para identificar cual fue el impacto real de cada una de las variables analizadas y si existieron diferencias significativas entre el grupo con y sin tuberculosis latente y de este modo poder realizar la extrapolación de los resultados a la población general. Se calcula la finalización del estudio total para el mes de febrero del 2016 fecha en que se presentarán los resultados totales del estudio.

ANEXO 1. INSTRUMENTO DE SELECCIÓN DE PACIENTES

Prevalencia de tuberculosis latente mediante la prueba de **Quantiferon TB Gold In Tube** en una muestra de pacientes con cáncer de dos Hospitales Universitarios de Bogotá-Colombia, entre abril y octubre de 2015. Estudio de corte transversal.

Nombre: _____

Edad: ____ años. Nivel educativo: _____

Género: M __ H __ Documento: _____

Teléfonos _____

Paciente mayor de 18 años: _____

Tiene radiografía de tórax (últimos 3 meses o último año si no ha habido cambio en su condición clínica general): _____

Diagnóstico oncológico: _____

(Si cuenta con los últimos 3 ítems continúe)

Criterios de exclusión:

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

(Si tiene algún criterio de exclusión suspenda la encuesta)

- Definición sintomático respiratorio (Tosedores recurrentes en los últimos quince días) al momento de la evaluación, sin estudios que

excluyan tuberculosis activa (baciloscopias y/o cultivos de esputo o BAL negativos).

Índice Masa corporal: < 18,5 ____ 19 - 24 ____ > 25 ____

Conteo de linfocitos (últimos 3 meses o últimos 6 meses si no ha habido cambio en condición clínica o si no usa medicamentos inmunosupresores o quimioterapia): _____ / mm³

Quantiferon: Positivo: ____ Negativo: ____ indeterminado ____

PPD: ____ m

Variable	Si	No	variable	si	no
Tabaquismo (> 10 paquetes años)					
Contacto con caso de tuberculosis confirmado			* En estudio, previo al inicio de tratamiento.		
Cicatriz BCG			* En manejo actual con quimioterapia curativa.		
Trabajador en áreas de la salud			* En manejo actual con quimioterapia paliativa.		
Comorbilidades asociadas a inmunosupresión			* En manejo actual con con otros tratamientos diferentes a quimioterapia		
* Antecedente de trasplante de células madre			* En progresión, con plan de seguimiento clínico.		
* Uso de corticoides por más de 90 días > 15 mg			Tiene comorbilidades respiratorias?		
			Cuales?		
* Tratamiento con otros inmunosupresores últimos 3 meses			* EPID		
* Diabetes insulinorequiente			* EPOC		
* Enf. Renal crónica.			* Asma		
* Enf. hepática crónica.			* Silicosis		
Estadio actual de la neoplasia			* Asbestosis		
* En remisión parcial o completa.			* Otras neumoconiosis		

ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA INVESTIGACIÓN

Nombre del proyecto: Prevalencia de tuberculosis latente mediante la prueba de QuantiFERON en una muestra de pacientes con cáncer de dos Hospitales Universitarios de Bogotá-Colombia, entre abril y octubre de 2015. Estudio de corte transversal.

Investigadores: Dra. Ana Margarita Baldión Elorza, Dra. Ana Milena Callejas Gutiérrez, Dr. Javier Galindo Pedraza, Dr. Edgar Sánchez Morales, Dr. Alfredo Saavedra Rodríguez y Dra. Diana María Palacios Ortiz, Dr. Jaime Alvarado, Dra. Cecilia Hanabergh, Dr. David Suárez Zamora.

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

Naturaleza y propósito del estudio: La tuberculosis latente es una enfermedad frecuente en los países en vía de desarrollo. Se estima que aproximadamente un tercio de la población mundial tiene tuberculosis latente, de los cuales el 5 a 10% de los casos tienen riesgo de desarrollar la infección activa, debido a un número limitado de bacilos que son incapaces de producir la enfermedad, hasta que se origina un cambio en la respuesta inmunológica del paciente (mecanismos de defensa), permitiendo que estas bacterias aumenten su capacidad de replicación y se originen manifestaciones clínicas. El presente estudio busca determinar la prevalencia de tuberculosis latente mediante la prueba de QuantiFERON, en una muestra de pacientes con cáncer que asisten a la consulta de neumología oncológica de la Universidad Nacional de Colombia y la Fundación Santa Fe de Bogotá, entre febrero y junio de 2015.

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

Está previsto que 215 participantes estarán en la investigación.

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

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

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

- Paciente menor de 18 años.
- Pérdida de peso involuntaria o fiebre reciente no atribuible a la neoplasia.
- Embarazo.
- Tuberculosis activa.
- Antecedente de tuberculosis diagnosticada y tratada.
- Sintomático respiratorio: tosedor recurrente en los últimos 15 días, sin estudios pertinentes que excluyan tuberculosis activa (baciloscopias y/o cultivos de esputo o BAL negativos).

- Imágenes radiológicas sugestivas de tuberculosis activa: presencia de cavitaciones, micronódulo centro-lobulillar o de distribución aleatoria, consolidaciones.
- Baciloscopias positivas.
- Neoplasias urológicas en manejo con BCG.
- Infección por VIH.

Procedimientos: Se me ha explicado que haré parte de un estudio donde será necesario la extracción de sangre por punción venosa para la realización de la prueba de QuantiFERON, con el fin de identificar pacientes con posible diagnóstico de tuberculosis latente. Las muestras de sangre serán procesadas en el Departamento de Patología y Laboratorios del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Participante

Nombre y apellidos: _____

Documento de identidad: _____

Firma: _____

Fecha y hora: _____

Testigo 1

Nombre y apellidos: _____

Documento de identidad: _____

Firma: _____

Dirección: _____

Relación con el participante: _____

Fecha: _____

Testigo 2

Nombre y apellidos: _____

Documento de identidad: _____

Firma: _____

Dirección: _____

Relación con el participante: _____

Fecha: _____

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

Firma

Fecha

BIBLIOGRAFIA

1. Organization WH. Global tuberculosis control: WHO report 2010: World Health Organization; 2010.
2. Wallis RS, Pai M, Menzies D, Doherty TM, Walzl G, Perkins MD, et al. Biomarkers and diagnostics for tuberculosis: progress, needs, and translation into practice. *Lancet*. 2010;375(9729):1920-37.
3. Salgame P, Geadas C, Collins L, Jones-López E, Ellner JJ. Latent tuberculosis infection--Revisiting and revising concepts. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015;95(4):373-84.
4. Kunst H. Diagnosis of latent tuberculosis infection: the potential role of new technologies. *Respiratory medicine*. 2006;100(12):2098-106.
5. Mack U, Migliori G, Sester M, Rieder H, Ehlers S, Goletti D, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *European Respiratory Journal*. 2009;33(5):956-73.
6. Marais BJ, Lönnroth K, Lawn SD, Migliori GB, Mwaba P, Glaziou P, et al. Tuberculosis comorbidity with communicable and non-communicable diseases: integrating health services and control efforts. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(5):436-48.
7. Kamboj M, Sepkowitz KA. The risk of tuberculosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2006;42(11):1592-5.
8. Kuo SC, Hu YW, Liu CJ, Lee YT, Chen YT, Chen TL, et al. Association between tuberculosis infections and non-pulmonary malignancies: a nationwide population-based study. *Br J Cancer*. 2013;109(1):229-34.
9. Colombia, Social ddSyP. Plan Nacional para el Control del Cáncer en Colombia, 2012-2020. Ministerio de la Protección Social. Instituto Nacional de Cancerología Bogotá; 2012.
10. Lin PL, Flynn JL. Understanding latent tuberculosis: a moving target. *J Immunol*. 2010;185(1):15-22.
11. Lin PL, Flynn JL. Understanding latent tuberculosis: a moving target. *The Journal of Immunology*. 2010;185(1):15-22.
12. Verver S, Warren RM, Munch Z, Vynnycky E, van Helden PD, Richardson M, et al. Transmission of tuberculosis in a high incidence urban community in South Africa. *International journal of epidemiology*. 2004;33(2):351-7.
13. Young DB, Gideon HP, Wilkinson RJ. Eliminating latent tuberculosis. *Trends Microbiol*. 2009;17(5):183-8.
14. Kleinnijenhuis J, Joosten LA, van de Veerdonk FL, Savage N, van Crevel R, Kullberg BJ, et al. Transcriptional and inflammasome-mediated pathways for the induction of IL-1 β production by *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur J Immunol*. 2009;39(7):1914-22.
15. Bafica A, Scanga CA, Feng CG, Leifer C, Cheever A, Sher A. TLR9 regulates Th1 responses and cooperates with TLR2 in mediating optimal resistance to *Mycobacterium tuberculosis*. *J Exp Med*. 2005;202(12):1715-24.
16. Schluger NW, Burzynski J. Recent advances in testing for latent TB. *Chest*. 2010;138(6):1456-63.

17. Getahun H, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(12):1179-80.
18. Bordignon V, Bultrini S, Prignano G, Sperduti I, Piperno G, Bonifati C, et al. High prevalence of latent tuberculosis infection in autoimmune disorders such as psoriasis and in chronic respiratory diseases, including lung cancer. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2011;25(2):213-20.
19. Fan W-C, Ting W-Y, Lee M-C, Huang S-F, Chiu C-H, Lai S-L, et al. Latent TB infection in newly diagnosed lung cancer patients—A multicenter prospective observational study. *Lung Cancer.* 2014;85(3):472-8.
20. Kamboj M, Sepkowitz KA. The risk of tuberculosis in patients with cancer. *Clinical infectious diseases.* 2006;42(11):1592-5.
21. Christopoulos A, Saif MW, Sarris EG, Syrigos KN. Epidemiology of active tuberculosis in lung cancer patients: a systematic review. *Clin Respir J.* 2014;8(4):375-81.
22. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Annals of internal medicine.* 2007;146(5):340-54.
23. Schluger NW, Burzynski J. Recent advances in testing for latent TB. *CHEST Journal.* 2010;138(6):1456-63.
24. Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, Migliori GB, et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal.* 2011;37(1):100-11.
25. de Perio MA, Tsevat J, Roselle GA, Kralovic SM, Eckman MH. Cost-effectiveness of interferon gamma release assays vs tuberculin skin tests in health care workers. *Archives of internal medicine.* 2009;169(2):179-87.
26. Hung WT, Lee SS, Sy CL, Wu KS, Chen JK, Tsai HC, et al. Prevalence of latent tuberculosis infection in BCG-vaccinated healthcare workers by using an interferon-gamma release assay and the tuberculin skin test in an intermediate tuberculosis burden country. *J Microbiol Immunol Infect.* 2015;48(2):147-52.
27. Mohammad H EM. Comparison of the 2-step tuberculin skin test and QuantiFERON-TB Gold in-Tube test in the screening of latent tuberculosis infection in cancer patients. In: M A, editor. *Egypt: Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* (2015) 64; 2015. p. 681-8.
28. Richeldi L, Losi M, D'Amico R, Luppi M, Ferrari A, Mussini C, et al. Performance of tests for latent tuberculosis in different groups of immunocompromised patients. *Chest.* 2009;136(1):198-204.
29. C C. Tuberculosis en Colombia: análisis de la situación epidemiológica. 2011;12(3).